

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des  
Kopf- und Hautzentrums

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. R. Schmelzle  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Cherubismus

Eine Literaturstudie zu ausgewählten Fragestellungen

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt

von

Gerrit Bach  
aus Bremen

Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 31.01.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. M. Vesper

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. U. Rother

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. P. Schmage

Inhaltsverzeichnis:

Arbeitshypothesen und Fragestellungen .....	3
1. Einleitung .....	4
1.1 Erste Forschungsansätze.....	4
1.2. Klinisches Erscheinungsbild.....	9
1.3 Röntgenologie .....	12
1.4 Histologie .....	16
1.5 Ätiologie und Pathogenese .....	20
1.6 Genetik.....	22
1.7 Klassifikation .....	25
1.8 Differenzialdiagnostik .....	30
1.9 Therapie .....	34
2. Material und Methoden.....	38
3. Ergebnisse .....	55
3.1 Geschlecht .....	56
3.2 Familiäre Beteiligung.....	56
3.3 Erstmanifestation.....	57
3.4 Gradeinteilung der Fälle nach Fordyce (1976) .....	60
3.4.1 Erstmanifestationsalter in Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung nach der Klassifikation von Fordyce .....	61
3.5 Relation der Beteiligung des Unter- und Oberkiefers .....	64
3.6 Veränderungen am Zahnsystem bei Cherubismus .....	65
3.7 Diagnostische Vorgehensweisen .....	67
3.8 Therapeutische Hauptverfahren.....	68
4. Diskussion.....	71
4.1 Geschlecht .....	72
4.2 Familiäre Beteiligung.....	73
4.3 Erstmanifestationsalter.....	74
4.4 Schweregrade .....	76
4.5 Relation Unter- und Oberkieferbeteiligung .....	77
4.6 Zahnbeteiligungen.....	77
4.7 Diagnose .....	78
4.8 Therapie .....	78
4.9 Klassifikationssysteme .....	80
4.10 Mehrfachveröffentlichungen .....	81
5. Zusammenfassung.....	83
6. Literaturverzeichnis .....	84
7. Anhang.....	96
8. Danksagung.....	114

9.	Lebenslauf.....	115
10.	Erklärung.....	116

## **Arbeitshypothesen und Fragestellungen**

Die hier vorgelegte Studie ist das Ergebnis einer erweiterten Literaturrecherche zum Thema Cherubismus. Daher sind die Fragestellungen in erster Linie auf repräsentative Datenanalysen ausgerichtet, um teils ungenaue oder kontrovers diskutierte Auffassungen zum Thema in einen möglichst verallgemeinerungsfähigen Kontext zu stellen.

Auf Basis der gefundenen Literatur sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Welches Verhältnis findet sich in Bezug auf die Geschlechterverteilung bei dieser Erkrankung?
2. Wie hoch ist der Anteil der Betroffenen, bei denen die Erkrankung familiär auftritt?
3. Welches Alter findet sich bei der Erstmanifestation und sind diese Daten statistisch normal verteilt?
4. Welches Verhältnis des Schweregrades des Cherubismus findet sich unter Anwendung des Klassifikationssystems von Fordyce (1976).
5. Wie ist das Verhältnis von Unter- und Oberkieferbeteiligung?
6. Welche Zahnbeteiligungen finden sich und wo liegen hier die Schwerpunkte?
7. Welche diagnostischen Methoden wurden in der Vergangenheit angewendet?
8. Welche therapeutischen Methoden wurden in der Vergangenheit angewendet und zu welchem Zeitpunkt wurden sie eingesetzt?
9. Wie sind die verschiedenen in der Literatur beschriebenen Klassifikationssysteme in der klinischen Anwendbarkeit zu bewerten?
10. Wie ist das Problem der Mehrfachveröffentlichungen wissenschaftlicher Arbeiten zu werten und wie groß ist der Anteil derartiger Arbeiten?

## 1. Einleitung

### 1.1 Erste Forschungsansätze

Cherubismus ist eine hereditäre, nicht neoplastische Läsion der Kiefer des Menschen. Bis 1993 wurde in der Weltliteratur von 175 Fällen berichtet (Belloc et al. 1993). Erste Berichte über das Krankheitsbild gehen auf den Kanadier Jones (Jones 1933) zurück. Er vergleicht das Aussehen der jungen Patienten durch den himmelwärts gerichteten Blick mit der Darstellung von Cherubinen (Engeln) auf den Gemälden der Renaissance.



**Abbildung 1:** ‚Cherubini‘ von Raffaello Santi (1483-1520)

Reproduktionsgenehmigung durch das Sächsische Ministerium für Wissenschaft und Kunst (Eigentümer des Bildes) erteilt.

Nach der Klassifikation „Histological Typing of Odontogenic Tumours“ der World Health Organization (Kramer and Pindborg 1992) wird Cherubismus in die Gruppe der nicht neoplastischen Läsionen des Knochens eingeordnet.

Klinisch wird die Erkrankung erstmalig im frühen Kindesalter auffällig. Graf (1982) eruiert in seinen Untersuchungen ein Erstmanifestationsalter von 5,4 Jahren und registriert erste einschlägige Diagnosen zwischen dem 18. Lebensmonat und dem 7. Lebensjahr, wobei diese Angaben auf vergleichsweise wenigen Fallberichten beruhen und sich die Frage stellt, ob bei Sichtung der heute bekannten Fälle diesbezüglich eine Korrektur beim Erstmanifestationsalter angebracht erscheint.

Die vom Erstbeschreiber Jones vorgeschlagene Krankheitsbezeichnung

"Cherubismus" hat - wie eingangs schon erwähnt - allgemeine Anerkennung gefunden.

Anstelle des Krankheitsbegriffes Cherubismus werden auch folgende Synonyme verwandt (Hollinderbäumer 1993):

- Familiäre fibröse Schwellung (Familial fibrous swelling of the jaws)
- Familiäre fibröse Dysplasie (Familial fibrous dysplasia of the jaws)
- Familiäre ossäre Dysplasie (Familial osseous dysplasia of the jaws)
- Familiäre multilokuläre zystische Erkrankung (Familial multilocular cystic disease of the jaws)
- Familiäre intraossäre fibröse Schwellung (Familial intraosseous fibrous swelling of the jaws)
- Familiäre fibro-ossäre Erkrankung (Familial fibro-osseous disease of the jaws)
- Hereditäre fibröse Dysplasie (Hereditary fibrous dysplasia of the jaws)
- Angeborene monostotische fibröse Displasie (Congenital monostotic fibrous dysplasia)
- Familiäres reparatives Riesenzell-Granulom (Familial giant-cell reparative granuloma)
- Bilateraler Riesenzelltumor (Bilateral giant-cell tumor of the jaws)
- Riesenzell-Läsion (Giant-cell lesion of the jaws)
- Zentrales reparatives Riesenzell-Granulom (Central giant-cell reparative granuloma of the jaws)
- Disseminierte juvenile fibröse Dysplasie (Disseminated juvenile fibrous dysplasia)
- Fibröse (fibroossäre) Dysplasie (Fibrous - fibro-osseous – dysplasia of jaw bones)
- Fibröse Dysplasie mit monströs-ähnlicher Missbildung (Fibrous dysplasia with monster-like deformity)
- Fibröse Osteodysplasie (Fibrous osteodysplasia of the jaws)
- Fibrozystische Dysplasie (Fibrocystic dysplasia of the jaws)

Leiber und Olbricht (1966) geben weitere Synonyme an:

- Cherubinismus-Syndrom
- Chérubissime de Jones
- Solitäre Osteoklastome
- Hand-Schüller-Christian-Syndrom
- Oberkieferosteomyelitis
- Chronische Zahnkeimeiterung
- Zahnzysten
- Adamantinom
- Umschriebener Riesenwuchs des Gesichts

Gelegentlich wurde der Cherubismus als Sonderform der fibrösen Dysplasie Jaffé-Lichtenstein angesehen oder als hereditäre Form der fibrösen Dysplasie mit primärem Befall des Kiefers bezeichnet.

Hoyer und Neukam (1982) sind hierzu allerdings der Ansicht, dass der Cherubismus keine Sonderform der fibrösen Dysplasie, sondern eine eigenständige Erkrankung darstellt. Diese Ansicht vertreten sie aufgrund folgender Kriterien:

"Die Fibröse Dysplasie ist im Gegensatz zum Cherubismus nicht hereditär; es sind überwiegend weibliche Patienten erkrankt; eine sexuelle Frühreife ist häufig; der Kieferbefall ist nicht symmetrisch. Meistens ist die Maxilla befallen, ohne dass ein gleichzeitiger Mandibularbefall vorliegt. Die mit einseitigem Befall beschriebenen Patienten mit Cherubismus haben alle im späteren Verlauf einen beidseitigen Befall gehabt. Röntgenologisch besteht bei der Fibrösen Dysplasie das Bild von 'Milchglasstrukturen', beim Cherubismus von 'Seifenblasen'. Histologisch finden sich die pathognomonischen perivaskulären eosinophilen Ablagerungen nur beim Cherubismus. Die

Herde bei der Fibrösen Dysplasie sind von schlanken Faserknochenbälkchen durchsetzt, beim Cherubismus finden sich nur vereinzelt kurze Faserknochenbälkchen oder lediglich Fragmente."

Diese historische Auflistung der einschlägigen Termini und die dabei festzustellenden Auffassungsunterschiede des Erscheinungsbildes, der histologischen, diagnostischen und ätiologischen Aspekte beruhen unter anderem auf der Seltenheit der Krankheit, die wenig Gelegenheit zu Vergleichsstudien gibt. Auch aus diesem Grund ist in der vorliegenden Studie der Versuch unternommen worden, einen möglichst umfassenden Datensatz zu ermitteln und auf diesem Hintergrund mindestens die in der Diskussion zum Thema Cherubismus vorfindbaren Hauptaspekte der wissenschaftlichen Auseinandersetzung als Rahmen für die weitere Forschung zu beschreiben.

Adler und Härle (1974) stellen in ihrer Studie zur Differenzialdiagnose bezüglich der Vorkommenshäufigkeit des Cherubismus beispielsweise fest, dass bei 867 osteo-fibrösen Kiefererkrankungen, die von 1945 bis 1974, also in einem Zeitraum von fast drei Jahrzehnten, lediglich in zwei Fällen ein histologischer Befund erhoben wurde, der dem Bild des Cherubismus entsprach.

Trotz der bereits genannten Symptome wirft die Diagnose des Cherubismus weitere Schwierigkeiten auf. Die klinischen Zeichen bzw. die röntgenologischen und histologischen Befunde einzeln betrachtet schließen eine Reihe anderer Erkrankungen ein, so dass zur sicheren Diagnosestellung vor allem eine positive Familienanamnese, außerdem das Auftreten der bilateralen Schwellungen sowie die pathohistologischen Befunde mit entsprechenden Röntgenbefunden zusammentreffen müssen, um von einem Cherubismus-Syndrom sprechen zu können (Foissin und Ohanian 1965). Bedingt durch die Variabilität der Erkrankung reicht das klinische Bild von Mikrosymptomen bis hin zu schweren Erscheinungen mit völliger Entstellung der Gesichtsform und funktionellen Behinderungen. Auch das Auftreten initial unilateraler Schwellungen (Amott 1978; Wayman 1978; Reade et al. 1984) und einiger nichtfamiliärer Fälle (De Tomasi et al. 1985, Benetti et al. 1995) erschweren die Diagnose des Cherubismus oder machen sie sogar

unmöglich. Durch die spätere Lokalisation des Cherubismus-Gens auf dem Chromosom 4p16 (Mangion et al. 1999, Tiziani et al. 1999) sowie der Identifikation des Gens (Ueki et al. 2001) steht nun ein diagnostisches Mittel zur Verfügung, mit dessen Hilfe der Cherubismus auch in diesen Grenzfällen eindeutig nachweisbar ist, worauf später noch einmal einzugehen sein wird (siehe Seite 22).

Die in der Erstbeschreibung seiner drei Fälle durch Jones (1933) gelieferten Charakterisierungen haben bis heute einen beispielhaften Charakter:

“It is characterized by marked fullness 'of the cheeks and jaws and a slight upward turning of, the eyes, revealing white lines, of sclera beneath. There is also noticeable swelling of the submaxillary regions. The full round cheeks and the upward cast of the eyes 'give the children a peculiarly grotesque, cherubic appearance. 'As a matter of fact, they are active, intelligent children,' showing a child's normal interest and curiosity as to their surroundings.

Both jaws are felt as hard, protuberant masses bulging outward to form a bilateral painless swelling of the face. The teeth are irregularly placed and many are missing. The oldest boy possesses only nine teeth at present, while the little girl has ten: The alveolar ridges are extremely wide, and in the upper jaw this gives rise to a narrow V-shaped palate.”  
(Jones 1933).

Jones berichtet weiter von chronischen Schwellungen der submandibulären Lymphknoten entweder als Folgeerscheinung oder als sekundäre Entzündung, die durch die mechanisch-irritierenden Effekte der unverhältnismäßig wuchernden Tumoren entstanden sind. Seine Röntgenaufnahmen zeigten jedoch keine Skelettveränderungen außerhalb der Kieferregion, wohl aber große Unregelmäßigkeiten der Dentition und multiple zystische Formationen. Bei dem 6jährigen Jungen waren die ausufernden Kiefer vollkommen symmetrisch, deren Auftreibung mit 2 Jahren begonnen hatte. Bei dem Mädchen fielen größere zystische Bereiche auf. Bei ihr hatten die Schwellungen mit drei Jahren angefangen.

Jones (1933) kam zu folgender Bewertung der Krankheitszeichen:

"I believe that they represent an anomalous development of the dental structure with widespread tumor formation, and that the lymphatic glands are secondarily the seat of chronic inflammation. In view of the history of the eldest boy it would appear that the condition may be self-limiting." (1933, S. 950).

Der nicht unwesentliche Hinweis, dass der pathologische Prozess prinzipiell eine sich selbst limitierende Qualität besitzt, bestätigte sich in der Folge ebenfalls. Bekanntlich ist es in vielen Fällen auch zu Remissionen des krankhaften Vorgangs gekommen (Hollinderbäumer 1993).

### 1.2. Klinisches Erscheinungsbild

Die Hauptauffälligkeiten dieser Erkrankung sind bilaterale schmerzlose Schwellungen der Wangen und der submandibulären Region der Kieferknochen, Hypodontien und Zahnfehlstellungen (Wiedemann und Kunze 1989).



**Abbildung 2:** Patient S. H., 10 Jahre, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Ähnlichkeit der Physiognomie in einem Fall von Cherubismus mit den oben zitierten Renaissance-Bildern.

Im Erscheinungsbild der Patienten dominiert ein pausbäckiges Gesicht. Dies ist die Folge einer Volumenzunahme der Kiefer. Der Anteil der symmetrisch auftretenden Veränderungen wird in der Literatur nicht beziffert, es wird jedoch von einer Symmetrie bei einem großen Anteil der Fälle ausgegangen. Es wird aber auch von einseitig auftretenden Veränderungen berichtet (Reade et al. 1984).

Zunächst ist der Unterkiefer betroffen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann auch der Oberkiefer befallen sein. Graf (1982) beziffert den Anteil für die Beteiligung des Oberkiefers mit 60,5%. Im Falle einer Oberkieferbeteiligung kommt es dann häufig zu einer Verdrängung der Orbita nach kranial. In diesem Fall sind die Skleren unterhalb der Iris sichtbar. Hier hat man es dann mit dem Vollbild des Cherubismus zu tun. Gelegentlich wird auch von extremen Fällen berichtet (Karaca et al. 2004, Silva et al. 2002, Ruggieri et al. 1999, Ramon und Engelberg 1986) bei denen es zu grotesken Deformationen des Gesichtes gekommen ist. Anomalien des Zahnsystems sind häufig zu finden. Beobachtet werden Hypodontien, Hypoplasien, Wurzelresorptionen, Zahnkeimverlagerungen und vorzeitiger Zahnverlust (Pirnar et al. 1971, Caffey und Williams 1951).

Wichtig ist, dass die Symptomatik bei geistig und körperlich normal entwickelten Patienten beobachtet wird, deren Allgemeinbefinden gut ist (Adler und Härle 1974).

Es handelt sich also ganz überwiegend um eine Deformation der Kieferknochen, hauptsächlich des Unterkiefers, aber auch des Oberkiefers. Es kommt zu den typischen Gesichtsschwellungen mit pausbäckigen Wangen und einer zunehmend monströs aufgeblähten Gesichtsschwellung. Diese Aufblähungen sind schmerzlos, von derber Konsistenz und normalerweise symmetrisch angelegt (Grau et al. 1986, Graf 1982, Pirnar et al. 1971). Kolesov (1973) hat aber einen Fall beschrieben, bei dem mit periodischem Wachstum Schmerzen einhergingen. Die Haut wird allgemein als reizlos und auf der knöchernen Unterlage verschiebbar gefunden.

Vereinzelt treten auch Läsionen an anderen Körperteilen auf wie etwa an Rippen, Humerus, Trochanter, proximalen Enden der Metatarsalie und Femur (Arnott 1978, Benetti et al. 1995, De Tomasi et al. 1985, Reade et al. 1984, Wayman 1978).

Der isolierte Befall des Oberkiefers ist bisher nicht beschrieben worden (Bruce et al. 1953, Pirnar et al. 1971). Die Expansion im Oberkiefer ist im Verhältnis zu der im Unterkiefer geringer und auf die Tuber maxillae bezogen, manchmal jedoch recht groß, so dass sie bis zur Deformation der Knochen führen kann. In solchen Fällen beginnt der raumgreifende Prozess im Tuberbereich des Oberkiefers und breitet sich in die anliegenden Molarenregionen aus, wo er sich in den Alveolarfortsatz ausbreiten kann, auch eine Ausweitung auf die Kiefer- oder Mundhöhle ist möglich. Es ist in solchen Fällen durch die massiven Verbreiterungen der Alveolarfortsätze eine umgekehrt V-förmige Einkerbung der Raphe mediana des harten Gaumens gekommen (Harris 1968, McClendon 1962, von Wowern 1972).

Dentale Anomalien können sekundär zu den Knochenläsionen hinzukommen (Pirnar et al. 1971). Es kommt zu einem verzögerten Durchbruch der Zähne, zu einer ungleichmäßigen, unregelmäßigen Anordnung, auch zu gelegentlichem Ausbleiben der permanenten Molaren (Caffey und Williams 1951). Intraoral fällt vor allem ein vorzeitiger Milchzahnverlust auf (Grau et al. 1986). Im Unterkiefer sind die bleibenden Zähne später aus den Zahnbögen verdrängt, gelockert, retiniert oder sie fehlen ganz. Typische Resorptionen an den Wurzeln übermitteln Burland 1962, Hoppe et al. 1966, Ireland und Eveson 1988 sowie Opitz und Wittstock 1990.

Auch der Mundverschluss kann behindert sein und einen frontal offenen Biss verursachen, was zu unverständlicher Artikulation und Atembehinderungen führen kann (Caffey und Williams 1951). Gelegentlich kommt es also zu grotesken Gesichtsformen mit erheblichen funktionellen Behinderungen beim Kauen, Atmen, Sprechen und Schlucken.

Ausgedehnte Zerstörungen der Unterkiefer, teils weit bis in die Fortsätze hinein, betreffen die Gelenkfunktionen oft überhaupt nicht, führen aber zu einem gestreckten Kieferwinkel, worauf Haunfelder (1967) hinweist.

Grau et al. (1986) konstatieren eine Deformation der Oberkiefer je nach dem Grad des Befalls. Die Kieferhöhlen obliterieren von dorsobasal nach kranial. Die Kieferhöhlenwand kann destruiert sein (Cornelius und McClendon 1969). Der hintere Teil des harten Gaumens erscheint dann exponiert. Man spricht vom „Harter Gaumen-Zeichen“ (hard palate sign).

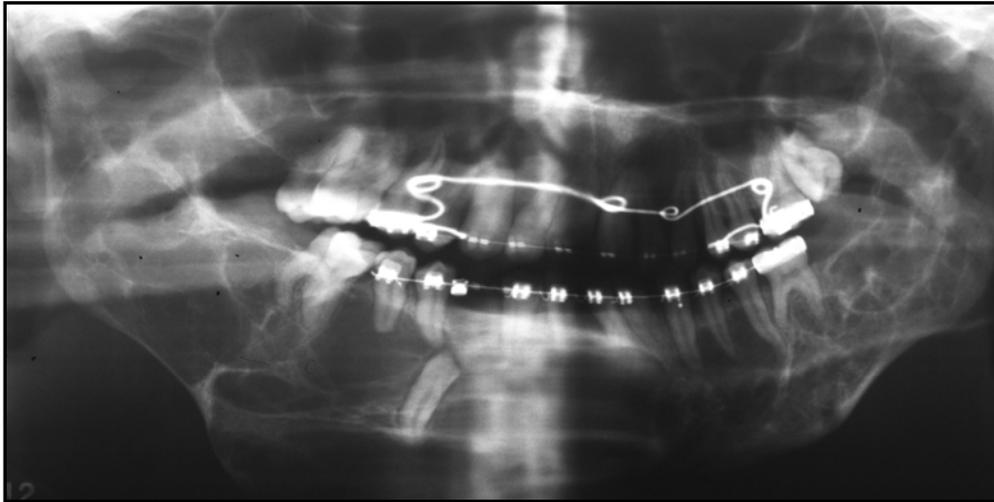
Vergrößerungen der zervikalen Lymphknoten werden übereinstimmend als durch Zahnfleischentzündungen infolge der durch Cherubismus verursachten Zahnfehlstellung bewertet und als sekundäre Entzündung interpretiert (Hamner und Ketcham 1969, Völkel 1957).

Patienten mit Cherubismus führen vor allem wegen ihres äußeren Erscheinungsbildes Klage und suchen aus diesem Grund Hilfe, obwohl der oft nach oben gerichtete Blick nicht unbedingt regelhaft auftritt. Ein Großteil der Patienten leidet jedoch in erster Linie unter Zahnproblemen und Zahnschmerzen (Peters 1979).

### **1.3 Röntgenologie**

Allgemein wird davon ausgegangen, dass in Fällen von Cherubismus röntgenologisch begrenzte, multilokuläre, strahlentransparente Herde bilateral sowohl im Mandibular- wie auch im Maxillarbereich gesichert werden können, während der Frontzahnbereich im Unterkiefer meist nicht betroffen ist (Hamner 1969, Bradley et al. 1967, Hauenfelder 1967). Ausgedehnte Partien finden sich im Unterkiefer, die Kortikalis ist ballonartig-lobulär aufgeschwemmt, eine periostale Knochenbildung findet sich nicht (Cornelius und McClendon 1969). Destruktionen gehen bis in den Processus coronoideus und in den Processus condylaris. Die

Beteiligung der Kondylen ist ebenfalls referiert worden (Ayoub und El-Mofty 1993, Bianchi et al. 1987).



**Abbildung 3:** Patient S. H., 10 Jahre, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Neben den klinischen Zeichen sind röntgenologisch multilokuläre und zystisch erscheinende Defekte erkennbar, die sich aber fast ausschließlich auf den Gesichtsschädel beschränken.

Es ist ein so genanntes Seifenblasenbild erkennbar. Die Kortikalis ist ausgedünnt. Die ersten Veränderungen sind im Corpus mandibulae im Bereich der Wurzeln der zweiten Molaren sichtbar. Später sind röntgenologisch Veränderungen im gesamten Corpus und Ramus mandibulae nachweisbar. Der Canalis mandibulae ist nach kaudal verlagert. Der Caput mandibulae ist in aller Regel nicht von der Erkrankung betroffen. Bianchi et al. (1987) berichten von einem Patienten, bei dem eine Kondylenbeteiligung im Computertomogramm nachweisbar sei. Im weiteren Fortschritt der Krankheit werden die Tubera maxillae befallen. Auf dem Röntgennegativ kann auch ein Befall des gesamten Oberkieferknochens erkennbar sein.

Als typisch werden nach Peters (1979) Fälle bezeichnet, die röntgenologisch multilokuläre zystenartige Herde bei sklerotischen Rändern im Mandibularbereich haben zudem im Maxillarbereich ebenfalls zystenartige Herde und einen vorgewölbten Antrum-Boden bzw. einen nicht klar abgrenzbaren Sinus maxillaris. Die Entwicklung des Gebisses ist üblicherweise gestört, zweite und dritte Molaren

sind retiniert oder gar nicht angelegt. Es treten Missbildungen und Resorptionen an den Zahnwurzeln auf (Haunfelder 1967). Es können sogar ausgedehnte Zerstörungen der normalen Knochenkonfiguration zu Stande kommen (Hamner 1969).

Bei Kindern im Alter von 4 und 8 Jahren fanden Hoppe et al. (1966) zwar ebenfalls röntgenologisch hochgradige Erkrankungen der Kieferknochen, jedoch zusätzlich Anhaltspunkte, die für einen generalisierten Prozess sprachen wie zystische Veränderungen an den kurzen Röhrenknochen der Hände und am Unterschenkel. Die gesamte Knochenstruktur des Skeletts wirkte so zu sagen „etwas grob“. Ähnliche und über den Kieferbereich ausgedehnte Skelettveränderungen wurden nach Hoppe auch von anderen Autoren berichtet (Brannin und Christensen 1954, Burland 1962, Thompson 1959 sowie Völkel 1957). Es wird daher von manchen Autoren die Notwendigkeit gesehen, die röntgenologischen Untersuchungen auch über den Kieferbereich hinaus auszudehnen.

Ältere Patienten zeigen nach Caffey und Williams (1951) röntgenologisch Zeichen in Regionen ehemaliger Läsionen in Form einer grobkörnigen Struktur mit teilweise recht dichten Opazitäten (ground-glasses). Die Kieferhöhlen erscheinen meist repneumatisiert.

Zu den klassischen Röntgentechniken der Panoramaschichtaufnahme, den Schädelaufnahmen sowie der Darstellung der Nasennebenhöhlen kommen heute die neueren Technologien hinzu, führt Petschler (2003) aus:

„Die Computertomographie ist besonders zur realistischen räumlichen Darstellung der Läsionen geeignet (Bianchi et al. 1987). In frühen Stadien des Cherubismus finden sich symmetrische Prozesse im Tuberbereich des Oberkiefers, die bei konventioneller Röntgendiagnostik nicht erkannt werden. Damit fällt der Computertomographie eine wesentliche Rolle in der Diagnosesicherung bei frühen Fällen von Cherubismus im Oberkiefer zu. Eine Beteiligung des Ethmoid beim Cherubismus wurde von Bianchi nicht gefunden (Bianchi et al. 1987). Die Magnetresonanztomographie (MRT) vermag

die zugrunde liegenden Gewebeveränderungen genauer zu erfassen. Für die Therapie lassen sich jedoch keine relevanten Informationen durch das MRT erzielen (Wackerle et al. 1987). Auch die Knochenszintigraphie kann die diagnostischen Erwartungen nicht erfüllen (Hardt 1984).“

Eine Fallstudie von Fonseca et al. (2004) bei einem 10jährigen brasilianischen Mädchen vor dem Hintergrund des Kategoriensystems von Ramon und Engelberg (1986) ergab den Schweregrad 3 der Cherubismus-Ausprägung mit „massive involvement of the whole maxilla and mandible, except the condyle processes.“ In diesem Fall erwies sich die klassische Panoramaschichtaufnahme als wenig geeignet für eine angemessene diagnostische Aufklärung des Prozesses. Erst mit dem CT war es möglich in Ergänzung der klinischen und histologischen Untersuchungen das Ausmaß der Schädigung der Kiefer zufrieden stellend aufzudecken:

„In our case, the CT showed a multilocular appearance in the mandible created by the presence of bone septa and expansion of both cortices and perforation in some places. Moreover, we noticed the involvement of both maxillas. The lesion expanded into the maxillary sinus but did not cause any involvement of orbital floor. On the other hand, the lesion affected the temporal bone.“

Petschler (2003) fasst Röntgenbefunde und histologischen Befunde folgendermaßen zusammen:

„Die vorliegenden röntgenologischen Befunde der Patienten zeigen die unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Besonders hervorzuheben sind die fast vollständig repneumatisierten Kieferhöhlen bei zwei Patienten. Bei beiden finden sich noch Residuen im Unterkiefer. Bei drei Patienten zeigten sich multiple Wurzelresorptionen, die sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer auftraten. Auch alle Zahngruppen waren von den Resorptionen betroffen. Eine Störung des Schädelwachstums, wie durch Peters (1969) beschrieben, konnte nicht festgestellt werden.“

In einer neueren Studie unter Einsatz der Computertomographie bestätigen Schleier et al. (2003) die typischen röntgenologischen Befunde bei einem kleinen Jungen im Alter von 2 ½ Jahren als „wabige Auftreibungen der Unterkieferbasen und der Oberkiefer-Molaren-Region mit vollständiger oder teilweiser Auffüllung der Kieferhöhlen“.

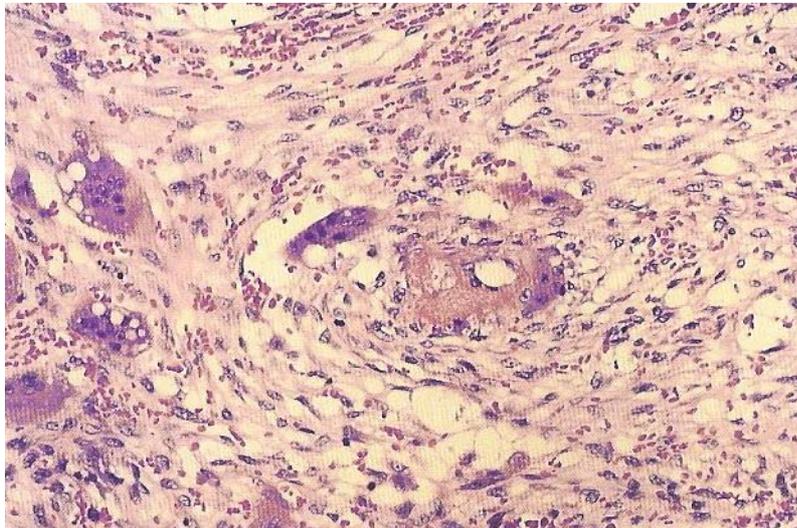
Die Indikation zur CT-Diagnostik sei zwingend gewesen, um eine Ausdehnung des Tumors in Richtung Orbita beurteilen zu können, weil in extremen Fällen der Verdrängung des Orbitabodens Erblindung oder Visusverlust gedroht hätte. Die Gefahr der Kompression des N. opticus ist nahe liegend und kann nur mit Hilfe des CT in koronarer Schnitfführung sicher ausgeschlossen werden. Auch die weitere Kontrolle des Krankheitsverlaufs erfolgte mit einem hohen Grad an Präzision mit dem CT im Verlauf der nächsten Jahre. Die Autoren konstatieren das Fehlen oder die Unterentwicklung der zweiten und dritten Molaren beim Cherubismus und erwähnen die zeitliche Kopplung des Krankheitsverlaufs an die Dentogenese infolge einer ungebremsten Proliferation des Mesenchyms der Zahnkeime mindestens der Möglichkeit nach.

#### **1.4 Histologie**

Der Cherubismus wird übereinstimmend den Riesenzell-Läsionen, dem peripheren Riesenzell-Granulom, dem zentralen Riesenzell-Granulom, den aneurysmatischen Knochenzysten, der Osteitis fibrosa cystica und den Riesenzell-Tumoren der Sehnenscheide zugeordnet (Regezi et al. 1987). Petschler (2003, S. 12) schreibt:

„Histologisch imponiert ein stark vascularisiertes Gewebe aus Fibroblasten, Kollagenfasern sowie zahlreichen mehrkernigen Riesenzellen, die 2 - 100 Zellkerne in der Schnittebene enthalten können. Sie sind das hervorstechendste Merkmal im histologischen Bild. Zwischen den Fibroblasten liegen kompakte kollagene Faserbündel (Haunfelder 1967, Ramon et al. 1967). Die dünnwandigen Gefäße des

hypervaskularisierten Gewebes sind mit großen Endothelzellen ausgekleidet. Eosinophile Strukturen umgeben vereinzelt manschettenförmig die Gefäße (Hamner 1969, Hebert et al. 1972). Nach Meinung einiger Autoren soll dem perivaskulären Gewebe, dessen Bestandteile als kollagene Faser identifiziert wurden, eine besondere diagnostische Relevanz beigemessen werden (Becelli et al. 1998). Extravasate führen zu depotartigen Hämosiderinablagerungen zwischen den kleinen Gefäßen. Eine Erythrozytenphagozytose durch die Riesenzellen wird ebenfalls beschrieben (Hoppe et al. 1966). Nach Pindborg und Kramer (Kramer und Pindborg 1992) lässt sich die Aktivität der Läsion im histologischen Bild erkennen: Die aktivierten Läsionen enthalten mehr Riesenzellen und häufiger multiple Hämorrhagien. Nimmt die Aktivität der Läsionen ab, wird das Gewebe zunehmend fibröser, die Riesenzellen treten nur noch vereinzelt auf und neuer Knochen wird angelagert. Falls Faserknochenbälkchen erkennbar sind, sollen sie im Gegensatz zur fibrösen Dysplasie kürzer sein und nur diskret in Erscheinung treten (Adler und Härte 1974).“



**Abbildung 4:** Vergrößerung 200x

Aus: Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M (1992) Histological typing of odontogenic tumors. Springer Berlin Heidelberg New York. Seite 93, mit freundlicher Genehmigung durch Springer Medizin Verlag GmbH Heidelberg.

Als typisch ist somit ein histologisches Bild dann zu bezeichnen, wenn fibröses und zum Teil leicht myxomatöses Gewebe mit überwiegend locker verstreuten mehrkernigen Riesenzellen vorliegt (Seward und Hankey 1957, Thoma 1962, Bradley et al. 1967, Grünebaum und Tiqua 1973, Kerley und Schow 1981). Es finden sich auch typische homogene eosinophile Manschetten um kleinere Gefäße herum (Ramon et al. 1967, Hebert et al. 1972).

Beim Cherubismus zeigte sich in weiteren Untersuchungen histologisch ein lockeres, verwirbeltes fibrilläres Stroma mit spindelförmigen Fibroblasten und mit zwischenliegenden vielkernigen Riesenzellen bei prominent erscheinenden Nukleolen – wie beim Typ der Osteoklasten (Beynon 1970). Auch eine Anzahl kleinerer Gefäße oder Blutungen sowie herdförmige Hämosiderinablagerungen wurden beobachtet (Hamner 1969).

Petschler bezieht sich auf die Studien von Chomette et al. (1988), die er wie folgt zusammenfasst:

„Chomette teilte die unterschiedlichen histologischen Bilder in drei Stadien ein und führte als Erster eine histologisch-enzymatische Untersuchung durch (Chomette et al. 1988).“

„Im ersten Stadium (osteolytisches Stadium) finden sich im Gewebe eine überschießende Vaskularisation und viele mehrkernige Riesenzellen. Es besteht eine hohe Aktivität der oxidativen Enzyme und der sauren Phosphatase. Auf der anderen Seite ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der ATP-asen nur in den Gefäßwänden erkennbar. Ödeme und hämorrhagische Exsudationen sind häufig perivaskulär erkennbar. Hämosiderinablagerungen sind sehr oft anzutreffen.“

„Das zweite Stadium (verknüpfte Regeneration) ist charakterisiert durch eine gute Vaskularisation des Gewebes. Es sind viele sehr aktive Fibroblasten vorhanden und es besteht eine hohe Aktivität der Leucinaminopeptidase. Ultrastrukturell haben diese Zellen eine große Ähnlichkeit mit den Osteoklasten. Die Aktivität der ATP-asen und der alkalischen Phosphatase ist in den Zellen sehr hoch, die Osteolyse findet nur noch in den peripheren Abschnitten des Gewebes statt.“

„Das letzte Stadium ist die Knochenregeneration. Im mesenchymalen Gewebe ist eine erhöhte Aktivität der ATP-asen und der sauren Phosphatasen erkennbar bevor die Knochenregeneration einsetzt.“

Die histologische Beurteilung exstirpierter Lymphknoten zeige seiner Auffassung nach regelmäßig das gleiche Resultat. Es gleiche dem einer unspezifischen Lymphadenitis mit Kapsel und Trabekelverdickung, diffuser Fibrosierung und retikuloendothelialer Hyperplasie. Die Lymphfollikel bleiben mit prominenten Germinalzentren jedoch erhalten (Jones 1933, Schindel et al. 1974, von Wowern 1972).

Eine vollständige Befundbeschreibung der Histologie eines 8jährigen Mädchens und eines 4 jährigen Jungen mit Cherubismus findet sich bei Hoppe (1966, S. 314):

„Die Exzisate von beiden Kindern bieten feingeweblich identische Bilder. In einem Grundgerüst mit wechselndem Faser- und Zellinhalt sind zahlreiche Riesenzellen in unterschiedlicher Verteilung erkennbar. In einzelnen Abschnitten überwiegen lockere Züge von Spindelzellen oder Fibroplasten in einem argyrophilen Gitternetz. In anderen Partien herrscht ein zellärmeres und an kollagenen Fasern reiches Gewebe vor, in das spärlich Faserknochen eingestreut sind. Auffällig ist der hohe Gehalt an mehrkernigen, vielgestaltigen Riesenzellen. Sie sind herdförmig um Extravasate und dünnwandige Gefäße angeordnet. Streckenweise durchsetzen sie diffus ein spärliches Stroma. Verschiedene Riesenzellen lassen Erythrozytenphagozytose oder Hämosiderinspeicherung erkennen. An weiteren Veränderungen finden sich Vakuolisierung, Kernausstößung und Kernpyknose bei gleichzeitig zunehmender Azidophilie des Zytoplasmas. Hämosiderin findet sich im Plasma einiger Riesenzellen, interzellulär und in einkernigen Makrophagen. Zahnhartgewebe wird durch ein zellreiches, faserarmes mesenchymales Gewebe abgebaut, wobei in den Abbauzonen einkernige Zellen überwiegen.“

## 1.5 Ätiologie und Pathogenese

Es wurde im Verlauf der zurückliegenden Jahrzehnte eine Fülle von Überlegungen zur Ätiologie diskutiert, beispielsweise ein subklinischer oder latenter Hyperparathyreoidismus als Motor des Geschehens unterstellt, etwa von Waldron (1951). Großes Augenmerk war auch auf weitere mit dem Cherubismus verbundene fibröse Kieferknochenverwachsungen gelegt worden (McDonald et al. 1955). Jones (1933) hatte die Veränderungen als multilokuläre zystische Erkrankungen der Kiefer angesehen, wobei er als Ursache Entwicklungsanomalien der Zähne annahm, die von ihm (Jones 1965) später als odontogene Läsion spezifiziert wurde, bei der ein Wachstumsdruck oder eine überschießende Milchzahnresorption eine wesentliche Rolle spielen dürfte.

Thoma (1962) vertritt die Auffassung, dass die Erkrankung auf einem traumatischen Geschehen basiert, bei dem ein Kapillardeфекt mit Extraversion von Blutbestandteilen und nachfolgend überschießender Resorption eine große Rolle spielt.

Regezi et al. (1987) nahm an, dass die Riesenzell-Läsionen wahrscheinlich auf einer Proliferation von Fibroblasten und von Makrophagen zurückzuführen sind, entweder auf einer Fusion von Makrophagen oder ihren Precursor-Substanzen beruhen.

Hollinderbäumer (1993) geht ausführlich auf komplexe Spekulationen und Teilbefunde von Burkhardt und Berthold (1986) ein:

„Nach Burkhardt und Berthold kann vermutet werden, dass es sich bei den mehrkernigen Riesenzellen - in den Läsionen bei Cherubismus - um eine Zwischen- oder Vorstufe zwischen makrophagozytären und osteoklastären Riesenzellen handelt. Als Begründung geben die Autoren die mangelnde polare Orientierung, die vereinzelte phagozytäre Aktivität und den immunologischen Nachweis von histiozytären Merkmalen

(insbesondere aufgrund der stark positiven Lysozym-Reaktion, die bei echten Osteoklasten negativ oder nur schwach positiv ausfällt) an. Eine Entstehung der Riesenzellen aus vaskulären Zellelementen - wie dies bei verschiedenen Riesenzellen, beispielsweise auch beim Riesenzell-Granulom diskutiert wurde - schließen Burkhardt und Berthold überdies wegen des negativen Ausfalls der Reaktion auf den Faktor VIII weitgehend aus.

Die Autoren weisen jedoch auch auf ultrastrukturelle und immunhistologische Befunde hin, die, sowohl hinsichtlich der Differenzierung der einkernigen Zellformen als auch bezüglich der Ausstattung der Riesenzellen, identische Befunde wie beim Riesenzell-Granulom der Kiefer ergaben. Burkhardt und Berthold kommen deshalb zu dem Schluss, dass eine nahe Verwandtschaft bei den beiden Läsionen angenommen werden muss, auch wenn die Zusammensetzung der einzelnen Elemente bei beiden Läsionen im jeweils typischen Fall verschieden ist, und dadurch eine Abgrenzung möglich wird.

Bemerkenswert ist, dass für Burkhardt und Berthold - wegen der erheblichen Aktivitätszeichen der einkernigen Zellformen - ein hormonelles Stimulans bei der Entstehung dieser Läsionen in Betracht gezogen werden kann. Diesen Autoren zufolge besitzen die einkernigen Zellformen - welche aufgrund der immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen überwiegend als fibrohistiozytäre Elemente einzuordnen sind - teilweise Merkmale der Makrophagen (Lysosomen) und Myofibroblasten (Mikrofilamente). Überwiegend scheinen sie jedoch synthetisch aktiv zu sein (reichlich dilatiertes rauhes endoplasmatisches Retikulum), wobei teils vermehrt Grundsubstanz (Myxoblasten) teils Kollagenfasern gebildet werden (Fibroblasten).“

Zur Ätiologie und Pathogenese des Cherubismus gab es demnach über eine lange Zeit viele unterschiedliche Hypothesen. Jones hatte zudem 1965 schon eine

familiäre Form der fibrösen Dysplasie angenommen, nachdem in der von ihm beschriebenen Familie gehäuft Cherubismusfälle auftraten. Mehrere Autoren unterstützten ihn in seiner Theorie (Jones 1965, McClendon 1962). Hamner und Thoma sahen im Cherubismus wiederum eine Form des Riesenzellgranuloms (Hamner 1969, Hamner und Ketcham 1969, Hebert et al. 1972), Bradley und Friedman hingegen argumentierten ätiologisch für eine Zwischenform von fibröser Dysplasie und Riesenzellgranulom (Bradley et al. 1967, Friedman und Eisenbud 1981). Dass es sich beim Cherubismus aber auch um einen resorptiven, reparativen Tumor handeln könnte, beschrieben Thoma, McClendon und Haunfelder (Haunfelder 1967, Jones 1965, McClendon 1962, Thoma 1962). Hoppe et al. sprachen von einem Hamartom, also einer tumorartigen Fehlbildung, im Zusammenhang mit dem Cherubismus (Hoppe et al. 1966). Diese Auflistung der Ansätze jedenfalls ist das Resümee von Petschler (2003), der im Verbund vieler neuerer Forscher den genetischen Aspekt besonders sorgfältig studiert.

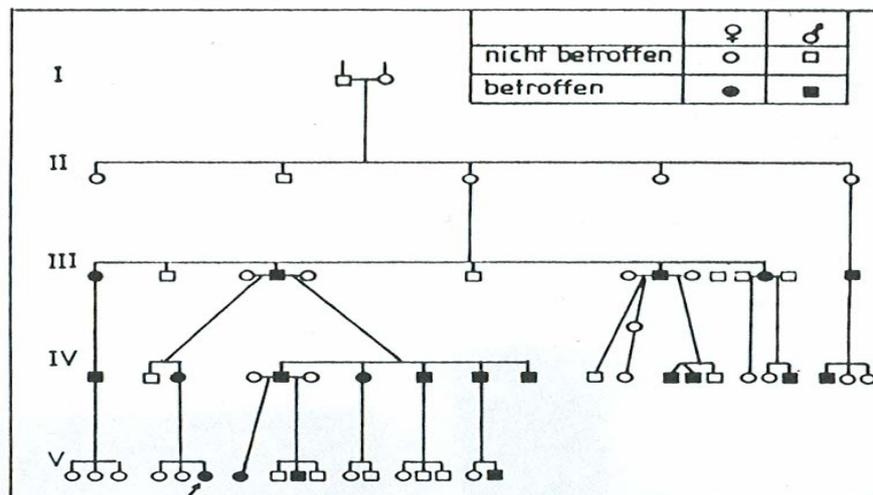
Ein odontogenes Geschehen, wie es Jones (Jones 1933) ursprünglich wegen der Lokalisation des Cherubismus in zahntragenden Abschnitten annahm, lässt sich – jedenfalls nach Petschler (2003) aufgrund des bisherigen Wissensstandes im histologischen Bild des Cherubismus nicht bestätigen, da die entsprechenden epithelialen Anzeichen fehlen. Er zitiert hier Sitzmann (1973), der sich jedoch wesentlich zurückhaltender ausgedrückt und ausdrücklich auf die immer noch in wesentlichen Bausteinen ungeklärte Ätiologie des Cherubismus verwiesen hat. Dieser Aspekt wird in den weiteren Befunden der vorliegenden Studie noch eine Rolle spielen.

### **1.6 Genetik**

Cornelius und McClendon untersuchten die familiäre Häufung des Cherubismus bereits umfassend (McClendon 1962). Sie analysierten 65 bis dahin bekannte Patienten aus insgesamt 21 Familien. Die Nachforschungen führten zu 14 Stammbäumen mit Merkmalsträgern in zwei und drei aufeinander folgenden Generationen sowie zu sieben Stammbäumen mit mehreren Merkmalsträgern in

einer Generation. Die betroffenen Familien stammten aus den USA (sieben weiße und zwei afroamerikanische Familien), Italien, Frankreich, Ungarn, Südamerika und Russland. Anderson und McClendon schlussfolgerten, dass der Cherubismus weder geographische noch ethnische Gruppen bevorzugt. Auf Grund ihrer Analyse postulierten die Autoren einen autosomal dominanten Erbgang mit variabler Expressivität und einer Penetranz von 100% beim männlichen Geschlecht und 50 bis 70 % beim weiblichen Geschlecht.

In einer Studie von Peters (1979) wird ein Familienstammbaum aus fünf Generationen mitgeteilt, der die Erbllichkeit des Cherubismus beispielhaft dokumentiert:



**Abbildung 5:** Familienstammbaum in Fällen von Cherubismus

Die Erkrankung trat in jeder Generation auf, regelmäßig ab der dritten Generation, wobei Männer deutlich häufiger betroffen waren als Frauen. Daher konnte eine geschlechtsgebundene Vererbung ausgeschlossen werden, so dass eine autosomal dominante Übertragung demonstriert wurde. Es ergab sich eine Penetranz von 80 Prozent, da von 10 heterozygoten Familienmitgliedern 8 von der Erkrankung betroffen waren.

Petschler (2003) fasst den aktuellen genetischen Erkenntnisstand zusammen. Mangion et al. sowie Tiziani et al. konnten das Gen für den Cherubismus auf dem Chromosom 4p16.3 lokalisieren (Mangion et al. 1999, Tiziani et al. 1999). Der

Genlocus wurde von ihnen dabei auf ein 1,5 Mb Intervall eingegrenzt. Etwa 26 Gene, von denen einige genauer beschrieben sind, wie etwa das Gen für den Fibroblast-Growth-Faktor-Rezeptor-3, liegen zwischen den Markern D4S127 und D4S115. In dieser Region sind auch Gene anderer Erkrankungen lokalisiert, wie die der Huntington-Erkrankung, der Achondrodysplasie, der Hypochondrodysplasie und des Crouzon-Syndroms. Letztlich gelang es Ueki et al. bei Patienten aus 15 Familien im Rahmen der Sequenzierung von Kandidatengenen in dieser Region, Punktmutationen im SH3BP2-Gen zu finden (Ueki et al. 2001).

Petschler (2003) hatte 52 Mitglieder einer Familie aus fünf Generationen umfassend untersucht und zwar auch solche, bei denen nur eine unvollständige Penetranz der Symptomatik vorgefunden wurde. Es erfolgte zunächst die Sequenzierung der durch Ueki et al. (2001) beschriebenen Region des Exon 9 von *SH3BP2*. Bei allen Patienten mit Cherubismus unterschiedlicher Ausprägung fand sich eine Punktmutation, die zu einer Transversion von Cytosin durch Guanin (13369C>G) führt und eine nichtkonservative Substitution der Aminosäure Prolin durch Arginin zur Folge hat (P418R), womit die Vorbefunde von Ueki et al. bestätigt werden konnten.

Bei den Familienmitgliedern, die keine Merkmalsträger waren, ist diese Mutation nicht ermittelt worden. Das Genprodukt der Merkmalsträger enthält nach Petschler (2003) drei Domänen: Eine Src-Homologie-2- (SH2), eine Src-Homologie-3- (SH3) und eine Pleckstrin-Homologie-Domäne (PH), wobei die Mutation im Bereich der Verbindungsstelle zwischen der SH3- und SH2-Domäne liegt. SH2-Domänen erkennen phosphorylierte Thyrosine und ermöglichen es den Proteinen sowohl aktivierte Rezeptor-Tyrosinkinase als auch andere intrazelluläre Signalproteine zu binden, die vorübergehend an Tyrosin-Resten phosphoryliert werden.

Im Gegensatz zu früher vorgetragenen Auffassungen einer überwiegend oder sogar ausschließlich männlichen Repräsentanz der Erkrankung ergab sich keine statistisch signifikant unterschiedlich geschlechtsspezifische Häufung der

Merkmalsträger. Es ergaben sich jedoch Indizien dafür, dass die Erstmanifestation bei den männlichen Fällen früher stattfand.

Wegen der Bedeutsamkeit der Befunde von Petschler (2003) sind die folgenden Hauptbefunde seiner Studie noch einmal aufgeführt:

- Alle Patienten haben die heterozygote Mutation (13369C>G) im Exon 9 des SH3BP2-Gens.
- Eine Abhängigkeit der Erkrankung vom Geschlecht lässt sich statistisch nicht nachweisen.
- Die Remission ist abhängig von der Ausprägung der Erkrankung und vollzieht sich bei stärkerer Ausprägung langsamer.
- Im Oberkiefer bilden sich die Läsionen schneller zurück als im Unterkiefer.

Die bestehende breite Streuung der klinischen Symptomatik bis hin zur Symptomlosigkeit muss bei der Beurteilung des genetischen Verlaufs als Überspringen von teils mehreren Generationen bei der Familienberatung berücksichtigt werden.

### **1.7 Klassifikation**

Ausprägungsgrade und Verlaufsformen des Cherubismus sind so mannigfaltig, dass es schwierig ist, Einvernehmen über klassifikatorische Kriterien herzustellen, die gleichzeitig im klinischen Gebrauch effektiv einsetzbar sind (Arnott 1978).

Für die Einteilung der Erkrankung wurden verschiedene Klassifikationen vorgestellt.

Seward und Hankey (1957) formulieren eine Kategorisierung nach drei Graden:

Grad 1:

Die Läsion ist begrenzt auf die Region der unteren Molaren und dorsal bis zum Processus coronoideus. Diese Läsionen sind gewöhnlich symmetrisch aber selten kann auch nur eine Seite involviert sein.

Grad 2:

Zusätzlich zu Grad 1 zeigen sich andere Läsionen weiter anterior in der Mandibula oder in den Tubera maxillae.

Grad 3:

Ein diffuser Befall von Ober- und Unterkiefer.

Ramon und Engelberg (1986) schlagen zusätzlich zu Grad 3 nach Seward & Hankey (1957) eine weitere graduelle Spezifizierung vor, nämlich:

Grad 4:

Eindringung in die Orbita mit einem hohen Grad an Exophthalmus.

Fordyce schläg 1976 eine weitere differenzierte Klassifikation vor (veröffentlicht von Arnott 1978) und beschreibt ebenfalls drei Stufen der zunehmenden Ausprägung der Symptomatik:

Grad 1:

Die Expansion der Mandibula neigt dazu bilateral und symmetrisch zu erscheinen. Die Symptomatik tritt primär im Ramus mandibulae auf.

Grad 2:

In schweren Fällen sind der Ramus und Corpus mandibulae befallen bei gleichzeitigen Nichtanlagen der unteren dritten und gelegentlich der unteren zweiten Molaren. Die Tubera maxillae sind betroffen.

Grad 3:

Die Läsion befällt die Mandibula und die Maxilla in ihrer Gesamtheit und es können beträchtliche Deformationen des Gesichts resultieren.

Zur Verdeutlichung der Klassifikationen dienen die nachstehenden Bildtafeln von Arnott (1978).

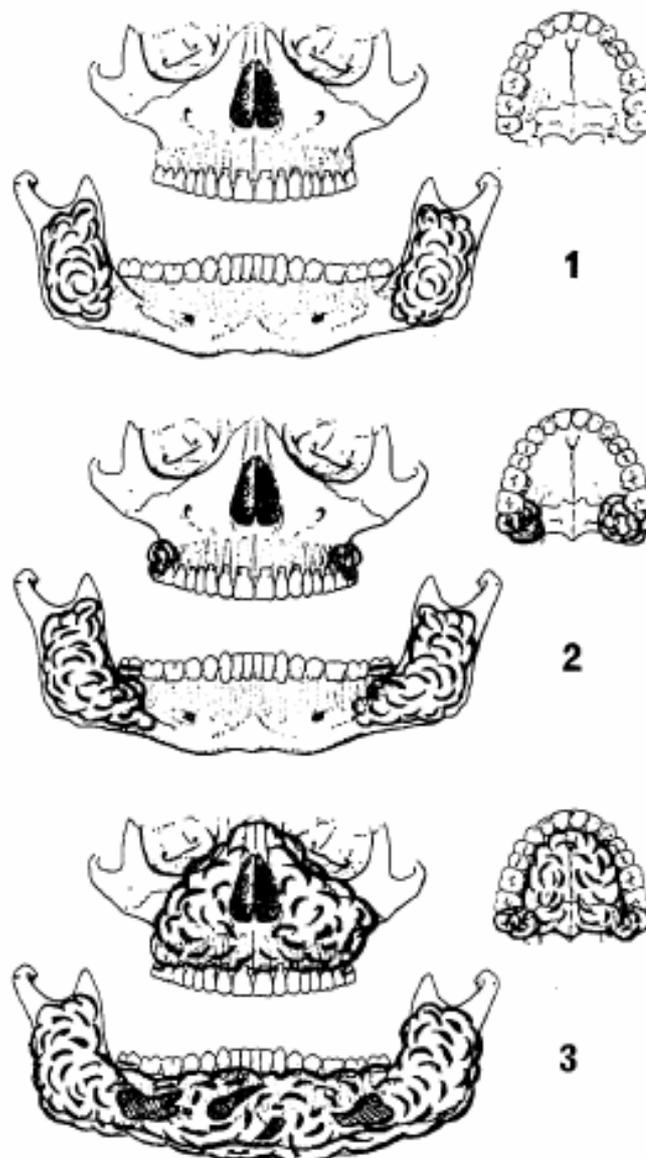


Abbildung 6: Arnott (1978)

Die sehr ausdifferenzierte Kategorienbildung von Kalantar Motamedi (1998) ist folgendermaßen beschreibbar und wird in fünf Grade mit einer unterschiedlichen Zahl von Unterklassen eingeteilt.

Grad I: Läsionen der Mandibula ohne Zeichen von Wurzelresorptionen, unterteilt in 5 Klassen:

- Klasse 1: Solitäre Läsion des Corpus mandibulae,
- Klasse 2: Multiple Läsionen des Corpus mandibulae,
- Klasse 3: Solitäre Läsion des Ramus mandibulae,
- Klasse 4: Multiple Läsionen der Rami mandibulae,
- Klasse 5: Läsionen im Corpus und Ramus mandibulae.

Grad II: Läsionen der Mandibula und der Maxilla ohne Zeichen von Wurzelresorptionen, unterteilt in drei Klassen:

- Klasse 1: Läsionen der Mandibula und der Tubera maxillae,
- Klasse 2: Läsionen der Mandibula und der Maxilla im anterioren Bereich,
- Klasse 3: Läsionen der Mandibula und der gesamten Maxilla.

Grad III: Aggressive Läsionen der Mandibula mit Zeichen von Wurzelresorptionen, unterteilt in fünf Klassen:

- Klasse 1: Solitäre Läsion des Corpus mandibulae,
- Klasse 2: Multiple Läsionen des Corpus mandibulae,
- Klasse 3: Solitäre Läsion des Ramus mandibulae,
- Klasse 4: Multiple Läsionen der Rami mandibulae,
- Klasse 5: Läsionen im Corpus und Ramus mandibulae.

Grad IV: Läsionen in der Mandibula und der Maxilla mit Zeichen von Wurzelresorptionen, unterteilt in drei Klassen:

Klasse 1: Läsionen der Mandibula und der Tubera maxillae,

Klasse 2: Läsionen der Mandibula und der Maxilla im anterioren Bereich,

Klasse 3: Läsionen der Mandibula und der gesamten Maxilla.

Grad V: Seltene jugendliche Fälle, massives Wachstum, aggressive und extreme Deformationen der Mandibula und Maxilla. Der Processus coronoideus und der Processus condylaris können beteiligt sein.

Motamedi (1998) formulierte zusätzliche Unterklassen von A bis D zur weitergehenden Bestimmung der Beteiligung der Mandibula bei Grad I bis IV der Hauptkategorien:

Unterklasse A wird hinzugefügt, wenn Processus coronoideus und Processus condylaris nicht beteiligt sind.

Unterklasse B wird bei Beteiligung des Processus coronoideus verwendet.

Unterklasse C wird bei Beteiligung des Processus condylaris verwendet.

Unterklasse D wird bei Beteiligung des Processus coronoideus und des Processus condylaris verwendet.

Bisher hat sich in der Literatur keines der angegebenen Systeme durchsetzen können. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden die Verwendbarkeit der verschiedenen Systeme einer Bewertung zuzuführen.

## 1.8 Differenzialdiagnostik

Für die Diagnostizierung des Cherubismus sei hier zunächst Aiken (1962) erwähnt. Er schreibt, dass die Diagnose des Cherubismus nicht schwierig sei, wenn

1. ein familiäres Auftreten nachgewiesen werden kann,
2. die charakteristische Facies besteht,
3. eine frühe, extensive und bilaterale Unterkieferbeteiligung vorkommt,
4. die Blutuntersuchungen normale Ergebnisse liefern,
5. kein generalisierter Prozess im Knochensystem röntgenologisch nachweisbar ist und
6. histologisch Riesenzellen und fibröses Gewebe gefunden werden.

Grau (1985) warnt dagegen vor einer zu einfachen Gleichsetzung der physiognomischen Auffälligkeiten bei Cherubismus im Sinn einer sicher geglaubten Diagnose. Schließlich gebe es eine Vielzahl anderer Erkrankungen, die ebenfalls Wangenschwellungen bedingen wie beispielsweise Morbus Parotitis epidemica (Mumps). Grau achtet in erster Linie auf den röntgenologischen Nachweis der Läsionen mit ihrer typischen Lokalisation in den Kieferknochen, weist aber darauf hin, dass grundsätzlich bei osteolytischen Prozessen das gesamte Spektrum der in den Kieferknochen vorzufindenden malignen und benignen Tumore, Granulome, Zysten, Knochendysplasien und die den Kieferknochen verändernden Systemerkrankungen in die Überlegungen einbezogen werden müssen. Ein großes Gewicht habe der röntgenologische Befund dann, wenn die klassische bilaterale, multilokuläre Affektion der Mandibula mit Zahnretention und Hypodontie bei Affektionen in allen vier Kieferquadranten gesichert ist.

Petschler (2003) plädiert dafür, differenzialdiagnostisch auf den ersten Blick vergleichbare Krankheitsbilder auszuschließen und meint damit in erster Linie die fibröse Dysplasie, das McCune-Albright-Syndrom, die Riesenzellgranulome, den Hyperparathyreoidismus sowie odontogene Zysten und zystische Tumoren.

## **Fibröse Dysplasie**

Erstmals wird die fibröse Dysplasie 1922 durch Weil erwähnt. Als eigenständiges Krankheitsbild wird diese Knochenveränderung aber erst 1938 beschrieben (Lichtenstein 1938).

Die Erkrankung wird vor allem im Unterkiefer angetroffen (Wunderer 1970, Becker und Schneider 1962). Die fibröse Dysplasie ist eine expansive, geschwulstvortäuschende Knochenerkrankung, bei welcher der normale Knochen vom Markraum ausgehend in derbes kollagenfaseriges Bindegewebe umgewandelt wird (Dominok und Knoch 1982). Klinisch ist eine meist indolente Schwellung der Kieferknochen auffällig. Röntgenologisch finden sich so genannte „Milchglasstrukturen“ mit „wolkigen“ unscharf begrenzten Verschattungs- und Aufhellungsherden. Histologisch imponieren zahlreiche schlanke Faserknochenbälkchen in gleichen Abständen zueinander, die V- und W-förmig gestaltet sind und in einem zellreichen, wirbelig angeordneten fibrösen Grundgewebe liegen (Beasley und Le Jeune 1996). Die Erkrankung tritt nach einigen Autoren gehäuft zwischen dem dritten und sechsten Lebensjahr auf, nach anderen hauptsächlich im Jugendalter (Waldron 1971). Der Unterkiefer ist bei dieser Erkrankung jedoch sehr viel seltener betroffen (Khosla und Korobkin 1970). Es findet vor allem auch keine Rückbildungstendenz statt (Cornelius 1969) und die Läsionen im Oberkiefer sind in der Regel einseitig (Khosla und Korobkin 1970). Die Ausprägung am Unterkiefer ist zudem nicht symmetrisch.

## **Ossifizierendes Fibrom**

Das ossifizierende Fibrom wird synonym als Osteofibrom bezeichnet. Dieser Tumor kommt auch bei Erwachsenen vor und weist ein kontinuierliches Wachstum auf. Es handelt sich um einen deutlich begrenzten Tumor, der oft eingekapselt ist. Dieser Tumor kann zu beträchtlicher Größe expandieren. Histologisch ist die Abgrenzung zur fibrösen Dysplasie schwierig. Es überwiegt im Gegensatz zur fibrösen Dysplasie die Knochenneubildung mit Vermehrung der Osteoblasten. Röntgenologisch findet sich ein scharf umschriebener Herd mit unregelmäßigen Aufhellungen und Verschattungen (Freitag et al. 1984).

### **Fibroosteom**

Der Übergang von ossifizierendem Fibrom zum Fibroosteom ist fließend. Kommt es zu Verkalkung und Lamellierung der Knochen trabekel wird der Ausdruck Fibroosteom verwendet (Lautenbach und Dockhorn 1968).

### **Osteom**

Dieser Tumor tritt vorwiegend im höheren Erwachsenenalter auf und zeichnet sich durch langsame Größenzunahme infolge ständiger Knochenneubildung aus.

### **Hyperparathyreoidismus**

Laborchemisch lässt sich der Hyperparathyreoidismus einfach ausschließen, da hier eine deutliche Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Hypophosphatämie sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Parathormonspiegels vorliegt. Der Hyperparathyreoidismus tritt erst nach dem 30. Lebensjahr auf, daher sind routinemäßige Blutuntersuchungen nicht notwendig (Becelli et al. 1998). Weiteres wichtiges Zeichen des Hyperparathyreoidismus ist das Fehlen der Lamina Dura der Zahnfächer.

### **Zentrales Riesenzellgranulom**

Das zentrale Riesenzellgranulom ist nicht erblich und tritt familiär nicht in Erscheinung. Gewöhnlich findet sich das zentrale Riesenzellgranulom im vorderen Bereich des Unterkiefers und ist nicht bilateral anzutreffen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Katz und Underhill 1994).

### **McCune-Albright-Syndrom**

Das McCune-Albright-Syndrom oder auch Albright-Syndrom ist eine Kombination von mono- oder polyostotischer fibröser Dysplasie besonders der langen Röhrenknochen mit landkartenförmig angeordneten milchkafeeefarbenen

Hautpigmentationen (Cafe-au-lait-Flecken). Bei Mädchen geht es mit Pubertas praecox einher (Menarche bereits zw. dem 5. u. 8. Lebensjahr); bei Jungen verläuft die Sexualentwicklung dagegen normal. Es wird eine Überfunktion weiterer endokriner Organe (Hyperthyreose, Akromegalie, Hyperparathyreoidismus, Cushing-Symptomatik) beobachtet. Das Albright-Syndrom ist nicht erblich, sondern eine konstitutionelle Entwicklungsstörung unbekannter Ursache. Anamnestisch findet man oft Angaben über einen ausgeprägten Neugeborenenikterus.

Grau (1985) macht zusätzlich auf die abzuklärende Möglichkeit von Histiocytois X, Basalzell-Naevus-Syndrom, aneurysmale Knochenzysten, odontogene Zysten, Ameloblastome, Fibrome und Myxome, osteogenes Sarkom und Burkitt-Lymphom hin.

Richter et al. (2002) wollen zudem die Hand-Schüller-Christian's Erkrankung ausgeschlossen sehen, die maligne Retikulozytose, Morbus Paget, Oberkieferosteomyelitis, chronische Zahnkeimabszedierung, Zahnzysten, Enuliden, Adamantinomen, Osteoklastome sowie den umschriebenen Riesenwuchs des Gesichts.

Wie aus einer Studie von Adler und Härle (1974) hervorgeht, wurden Strukturveränderungen der Kieferknochen, die mit einer Markfibrose einhergehen, früher als "Ostitis fibrosa localisata" zusammengefasst. Adler und Härle zufolge handelt es sich hierbei um einen Sammelbegriff, dem die verschiedensten Krankheitsbilder zugrunde liegen können, wobei es leicht zu Fehldiagnosen kommt, die verhindern, einen vorhandenen Cherubismus zu erkennen. Die von den Autoren hier genannten Krankheitsbilder sind dort ebenfalls noch ergänzend aufgelistet und in der nachfolgenden tabellarischen Auflistung mitgeteilt.

# Cherubismus

„Ostitis fibrosa localisata“		
Reaktive Kieferherde Riesenzellepulis Osteodystrophia fibrosa (v. Recklinghausen) sklerosierende Osteomyelitis (Garré)  Kieferdysplasien Fibröse Dysplasie Jaffe-Lichtenstein (isolierte Kieferdystrophie) Cherubismus Ostitis deformans Paget	nicht-odontogen ossifizierendes Fibrom Fibroosteom Osteom Osteoid-Osteom Osteoblastom Torus (Exostose) Osteoklastom (Enulis) Osteochondrom Chondrom (Enchondrom) Chondroblastom chondromyxoides Fibrom Neurofibrom	Gutartige Kiefertumoren odontogen Ameloblastom Adenoameloblastom Melano-Ameloblastom Myxom Fibrom Dentinom Cementom zementbildendes Kieferfibrom ameloblastisches Fibrom ameloblastisches Hämangiom ameloblastisches Odontom Odontom
Kieferzysten Follikuläre Zysten Radikuläre Zysten Mediane Fissur-Zysten Globomaxilläre Zysten Nasoalveoläre Zysten Nasopalatine Zysten Solitäre Knochenzysten Aneurysmale Knochenzysten	Bösartige Kiefertumoren (Knochen) Chondrosarkom Osteosarkom Plasmocytom Ewing-Sarkom Retikulumzellsarkom Liposarkom Fibrosarkom malignes Osteoklastom Angiosarkom Knochenmetastasen	

**Abbildung 7:** „Ostitis fibrosa localisata“ (Adler und Härle 1974)

## 1.9 Therapie

Die Therapieempfehlungen für Cherubismus reichen von rein konservativer Vorgehensweise (Katz et al. 1992) bis zur Forderung nach sofortiger chirurgischen Intervention (Hamner 1969). Als allgemein anerkannt gilt die Ablehnung der Radiatio als Therapiemittel. Systemische Behandlungsversuche mit Calcitonin (Southgate et al. 1998) und Kortison (Belloc et al. 1993) sind erfolglos verlaufen.

Grau (1985) führt aus, dass jahrzehntelange Verlaufskontrollen und katamnestische Fallberichte mit positiver Familienanamnese bei einer Anzahl von Cherubismus-Patienten die Tendenz der Selbstbegrenzung der Erkrankung erkennen ließen. Dies begründete die Notwendigkeit – unter der Voraussetzung einer gesicherten Diagnose des Cherubismus - eines konservativen Vorgehens mit zunächst abwartendem und beobachtendem Verhalten auf Seiten der Behandler. Zuvor hatte man unter dem Eindruck der schnellen anfänglichen Progredienz des Zustandsbildes geglaubt, dass ein Stillstand oder sogar die Regression der Symptomatik durch schnelles therapeutisches Eingreifen erreicht

werden könne. Auch die anfangs der Entwicklung des Krankheitsbildes nicht selten zu beobachtenden funktionellen Probleme machten Eingriffe notwendig.

Die Liste der therapeutischen Möglichkeiten, die stattgefunden haben und teils weiter als erfolgreich gelten ist nicht kurz (siehe Grau 1985):

- Zahnextraktion und Entfernung retinierter Zähne (Jones 1965);
- schonende Kürettage unter Erhaltung der bleibenden Zähne bzw. der Zahnfollikel (Hamner und Ketcham 1969);
- radikale Kürettage (Jones et al. 1950, Caffey und Williams 1951, Brannin und Christensen 1954);
- Kürettage und Defektauffüllung mit autologer Spongiosa (Fleuchaus und Buhner 1967);
- modellierende Osteotomie zur Rekonturierung der Kieferknochen über enoralen oder extraoralen Zugang nach der Pubertät (Seward und Hankey 1957, Thompson 1959, Burland 1962, Topazian und Costich 1965, Markwell 1968);
- partielle Unterkieferresektion (Slesinger und Dvoracek 1976); partielle Maxillektomie (Hamner und Ketcham 1969);
- chemische Kauterisation mit Phenol (Waldron 1951), Phenol und Alkohol (Small und Young 1958) und mit Formaldehyd (Hamner und Ketcham 1969) sowie
- chirurgische Therapie mit elektrischer oder chemischer Kauterisation (Grau 1985);
- Radiatio (Völkel 1957, Small und Young 1958, Dechaume et al. 1962, Harris 1968);
- hormonelle Therapie (Hogan und Liebner 1957, Struzak-Wysokonska 1970, Vilmos et al. 1983);
- Iontophorese (Getman 1973).

Grau (1985) vergisst nicht darauf hinzuweisen, dass jegliche Therapie zur damaligen Zeit als fragwürdig galt und nur auf der Basis empirischer Erkenntnisse weiter evaluiert werden kann.

Derzeit gilt es als sinnvoll, zunächst keine chirurgische Therapie vorzunehmen, da Operationen in der floriden Verlaufsphase eine hohe Rezidivquote aufweisen (Hollinderbäumer 1993, Petschler 2003). Außerdem wird darauf hingewiesen, dass es häufig Spontanremissionen gibt und ausgesprochene Verschlimmerungen nach einem operativen Eingriff (Talley 1952). Beide Autoren verweisen jedoch auf Ausnahmen von dieser Empfehlung und zwar hauptsächlich dann, wenn sowohl gravierende ästhetische Entstellungen vorliegen oder inakzeptable funktionelle Behinderungen. Unter solchen Bedingungen kann nicht mehr auf eine Remission der Läsionen gewartet werden, fordern auch Battaglia et al. (2000).

Hamner und Ketcham (1969) schlugen folgenden Vierstufenplan vor:

1. Zunächst keine aktive Behandlung, aber Verlaufskontrollen vorzunehmen,
2. gegebenenfalls die Extraktion der Zähne in betroffenen Gebieten,
3. später eine chirurgische Konturierung der expandierten Läsion und
4. gegebenenfalls die komplette Kürettage.

Petschler (2003) empfiehlt in Fällen der Geschwulstreduktion durch modellierende Osteotomie und Kürettage auf den Erhalt der Zähne und Zahnkeime weitmöglichst zu achten und den Nervus alveolaris inferior nach Möglichkeit zu schonen. Er warnt vor radikalen Operationen, die erhebliche Wachstumsstörungen der Kiefer verursachen können und mit unnötigem Zahnverlust einhergehen.

Schon Hamner und Ketcham (1969) hatten darauf hingewiesen, dass die unbedachte Extraktion der Zähne eine gute Kontrolle der Erkrankung nicht garantieren kann. Die auftretenden Läsionen des Cherubismus sind im Allgemeinen durch eine „sorgfältige“ Kürettage besser kontrollierbar, wobei die Zähne erhalten werden können und die Erhaltung des Nervus manibularis inferior gewährleistet sein sollte. Unbedachte und zu weit gegangene Kürettagen haben operationsbedingte Kieferatrophien mit sehr belastenden Entstellungen für die Patienten bewirkt (Lautenbach 1969, Hoyer und Neukam 1982). Falls eine Kürettage als erforderlich angesehen wird, wäre jedenfalls die Kombination mit

einer Rekonturierung zu erwägen. Nach Abklingen der Aktivitäten können weitere gute Resultate mit modellierender Osteotomie zur Rekonturierung des Unterkiefers erzielt werden (Markwell 1968).

Neben der modellierenden Osteotomie und der Kürettage sind weitere Operationstechniken wie die autologe Knochentransplantation zur Defektauffüllung (Davis et al. 1983, Fleuchaus und Buhner 1967), die Liposuction (Dubin und Jackson 1990) und die postoperative Radiatio (Harris 1968) beschrieben worden.

Die Strahlentherapie hat sich nicht nur als wirkungslos erwiesen, sondern wird auch auf Grund der Nebenwirkungen auf den wachsenden Gesichtsschädel einstimmig abgelehnt. In diesem Zusammenhang ist eine Sarkominduktion durch Radiatio beim Cherubismus beschrieben worden (Peters 1979).

Weitere Therapieansätze sind die Iontophorese, der Versuch der hormonellen Therapie sowie die systemische Gabe von Calcitonin (Getman 1973, Hart et al. 2000, Lange 1999, Southgate et al. 1998, Timosca et al. 2000).

Auch gegen die kieferorthopädische Behandlung wegen multipler Zahnfehlstellungen und Malokklusion wurden Bedenken laut, weil die damit einhergehende Reizung der Gewebe eine Verschlimmerung der Erkrankung induzieren kann (Grau et al. 1986).

## 2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich primär um eine Literaturstudie. Demzufolge wurde auf eine möglichst vollständige Literaturrecherche Wert gelegt. Ziel war es, möglichst alle veröffentlichten Fälle von Cherubismus zu erfassen.

In einem ersten Schritt mit der Absicht, die eher generelle Bandbreite des globalen Wissens zur Thematik abzuschätzen, wurden die gängigsten Internet-Suchmaschinen Google (<http://www.google.de>), Yahoo (<http://de.search.yahoo.com>) und Alta Vista (<http://www.altavista.com>) befragt. Dort werden neben Websites und Bildern auch PDF-Dateien angezeigt. Die Suchmaschinen arbeiten mit einer Plus-Minus-Syntax (+ wort = Wort muss vorkommen, - wort = Wort soll nicht vorkommen). Das Rechercheziel war es, möglichst Volltexte im Portable-Document-Format (PDF) auffindig zu machen.

Die einfache Suche mit dem Suchbegriff „cherubism“ und die verfeinerte Suche mit den Suchbegriffen „+cherubism +pdf“ führte zu den Trefferzahlen der folgenden Tabelle.

**Tabelle 1:** Trefferzahlen zum Thema Cherubismus mit und ohne Ausschlussvorschrift für solche Referenzen, die nicht im PDF-Format zur Verfügung standen

Suchmaschine	Treffer ohne +/- Syntax	Treffer mit +/- Syntax
Alta Vista	1920	95
Google	6470	1430
Yahoo	1990	93

Die stichprobenweise Überprüfung der Trefferliste mit +/- Syntax ergab kein befriedigendes Ergebnis. Die Verlinkungen verwiesen in den wenigsten Fällen direkt auf ein PDF-Dokument. In den meisten Fällen verwies der Link auf Archive anderer Webkataloge oder Journale wie beispielsweise

American Society of Plastic Surgeons (<http://www.plasreconsurg.com>)

Karolinska Institutet University Library ([http://www.kib.ki.se/index\\_en.html](http://www.kib.ki.se/index_en.html))

The Cleft Palate-Craniofacial Journal Online (<http://cpcj.allenpress.com>)

The Journal of Craniofacial Surgery (<http://www.jcraniofacialsurgery.com>)

Sehr oft wird auf Abstracts verlinkt. Die entsprechenden Volltexte kosten bis zu 30 US-Dollar je Download. In jedem Fall erfordert der Zugang zu den Webseiten eine umfassende Anmeldung mit persönlichen Daten. Insgesamt war die Recherchemethode im freien Web sehr mühselig und im Hinblick auf die Zielvorgabe auch untauglich, was nicht anders zu erwarten war.

Es gab nur wenige direkte Treffer, bei denen die in den Suchmaschinen angebotenen Links direkt auf ein verwertbares PDF-Dokument führten. Das war bei einigen hundert Stichproben jedoch die große Ausnahme. Hier zeigt sich einerseits die Potenz der Suchmaschinen, die eine kaum überschaubare Zahl von Verweisen zu erfassen im Stande sind.

Die sachgerechte Ausweitung der Recherche auf medizinische Datenbanken wie Embase (<http://www.embase.com>) Pub-Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) und Medline (<http://www.medline.de>) führte nunmehr zu verwertbaren Ergebnissen.

Vor allem die Recherche über DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, <http://www.dimdi.de>) stellte sich als sehr effektiv heraus, da hier eine Vielzahl von Datenbanken erfasst und aufgrund der zur Verfügung stehenden Suchalgorithmen bereits mit der Suchanfrage „Doppelerfassungen (Duplikate)“ minimiert werden konnten. Der Internet-Einstieg zu DIMDI erfolgt über die Webadresse [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de).

Danach wird automatisch auf den URL (Uniform Resource Locator) <http://www.dimdi.de/static/de/dimdi/index.htm> weitergeleitet. Über die Links „Datenbankrecherche“ und „Recherche-Einstieg“ gelangt man zur Datenbankrecherche, die sich in die Bereiche kostenfreie und kostenpflichtige Recherche unterteilt.

Über den DIMDI-Index „Datenbankauswahl über Relevanz“ ist es möglich, sich einen Überblick über die suchbegriffbezogenen Trefferzahlen in allen verfügbaren Datenbanken zu verschaffen. Es werden hier nicht nur die kostenfreien, sondern auch die kostpflichtigen Datenbanken ermittelt und ausgegeben. Die Recherche beschränkt sich dann aber nur auf die kostenfreien Datenbanken.

Die optimale Trefferquote ließ sich mit dem Suchbegriff „cherubism?“ erzielen. Das „Fragezeichen“ nach dem Suchbegriff steht für einen Platzhalter, so dass auch der Suchbegriff „cherubismus“ und alle Varianten bei der Recherche erfasst wurden. Weitere Verfeinerungen des Suchbegriffes oder der Einsatz von Synonymen wie „Jones disease“, „cherubinism“ oder auch „fibrous dysplasia“ führten zu keiner Trefferzunahme.

Mit dem beschriebenen Suchbegriff und der Auswahl der Fachgebiete Humanmedizin, Arzneimittel, Toxikologie, Biotechnologie, Gentechnik, Health Technology Assessment wurde die in Tabelle 2 zusammengefasste Treffersituation erzielt als ein substanzieller Beleg für die Effizienz bestimmter Datenbanken. Für den freien Bereich zeigt sich Medline besonders effektiv. Unseren Suchbegriff betreffend, nimmt hier die Datenbank CancerLit den zweiten Rang ein. Im kostenpflichtigen Bereich sind es die Datenbanken Scisearch, Mbase und Biosis Previews, die fast alle Treffer produzierten. Dennoch erbrachten auch die restlichen Datenbanken wertvolle Referenzen.

**Tabelle 2:** Datenbanktreffer nach Relevanz zum Suchbegriff

DATENBANK	DB-CODE	TREFFER	
		frei	kostenpfl.
BIOSIS Previews	BA70		88
CATFILEplus	CA66	1	
CCMed	CC00	7	
CancerLit	CL63	32	
Derwent Drug Backfile	DH64		1
EMBASE	EM74		102
EMBASE Alert	EA08		1
Elsevier BIOBASE	EB94		10
HDA	HA85		1
ISTPB +ISTP/ISSHP	II78		5
MEDIKAT	MK77	5	
MEDLINE	ME66	242	
MEDLINE Alert	MEOA	2	
OldMEDLINE	ME60	17	
SciSearch	IS74		120
Springer-VerlagsDB	SP97	5	
TOXBIO	TB69		2
XTOXLINE	T165	5	

Die durchgeführte Recherche in den freien Datenbanken ergab laut Tabelle eine Trefferquote von 317 Dateien. Die Übersendung der Dateien wird durch DIMDI via E-Mail als HTML-Datei (Hypertext Markup Language) angeboten. Diese Dienstleistung kann kostenlos in Anspruch genommen werden. Voraussetzung ist jedoch eine unverbindliche Registrierung bei DIMDI.

Die nachfolgende Abbildung 8 zeigt als Beispiel den Datensatz Nummer 17 von 317 DIMDI-Referenzen, wie er unserer Dokumentation zu Grunde lag. Sowohl das Literaturverzeichnis wie auch die Anordnung der ausgewerteten statistischen Parameter enthalten diese Kenn-Nummern, was eine genaue Überprüfung der Statistiken ermöglicht und im Rahmen der Arbeit eine allenfalls erforderliche Korrektur oder Ergänzung der Literaturangaben erleichterte.

2/17 von 317 DIMDI: MEDLINE Alert (ME0A) © NLM

ND: ME15694152

PMID: 15694152

CED: 20050207

Autoren: Hyckel P; Berndt A; Schleier P; Clement JH; Beensen V; Peters H; Kosmehl H

**Titel: Cherubism - new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences.**

Quelle: Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery; VOL: 33 (1); p. 61-8 /200502/

PM: Print-Electronic

EPD: 20050112

SU: D  
IM

Sprache: English

CY: Scotland

JID: 8704309

ISSN: 1010-5182

CO: JCMSET

Institution: Department for Maxillofacial Surgery

DT: Journal Article

AB: AIMS: The hereditary occurrence of **cherubism** indicates a probable genetic aetiology: a correlation with a mutation in the gene SH3BP2 has been demonstrated. A convincing concept of formal pathogenesis is not yet available. The study was aimed at advancing the understanding of the pathogenesis of **cherubism** by presenting a case study including genetic findings and an evaluation of the literature. RESULTS AND CONCLUSION: Because of its association with the development of the second and third molars, **cherubism** could be defined as a genetically determined alteration of tooth development. In this context, disturbed PTHrP - PTHrP receptor interaction induced by the mutation in SH3BP2 is discussed. The temporal and spatial determination of the clinical symptoms is explained by an interaction of SH3BP2-dependent signal transduction pathways with jaw morphogenesis (e.g. Hox-gene Msx-1). Because of the disease-induced lack of determination of the cap phase of the second and third molar, a spatial compartmentation, which is necessary for normal dental development, does not take place. This leads to dysregulation of mesenchymal bone building tissue areas and to the development of giant cell granulomas with high osteoclastic activity. Because of the genetic determination of **cherubism** and the associated dedifferentiation of the diseased tissue, a surgical removal should be exclusively restricted to specific indications. Therefore an attitude of wait and see is preferred.

**Abbildung 8:** Original-Datensatz 17/317 der DIMDI Recherche

Die Beschaffung der Kopien der Zeitschriftenartikel im Volltext ist grundsätzlich kostenpflichtig, sofern die entsprechenden PDF-Dateien nicht frei im Internet zur Verfügung stehen.

Zunächst wurde mit den Kerndaten der vorliegenden Datensätze über die Suchmaschinen im freien Web recherchiert. Die Treffer führten aber oft nur zu den Abstracts oder zu kostenpflichtigen Anbietern mit sehr hohen Preisen pro Dokument.

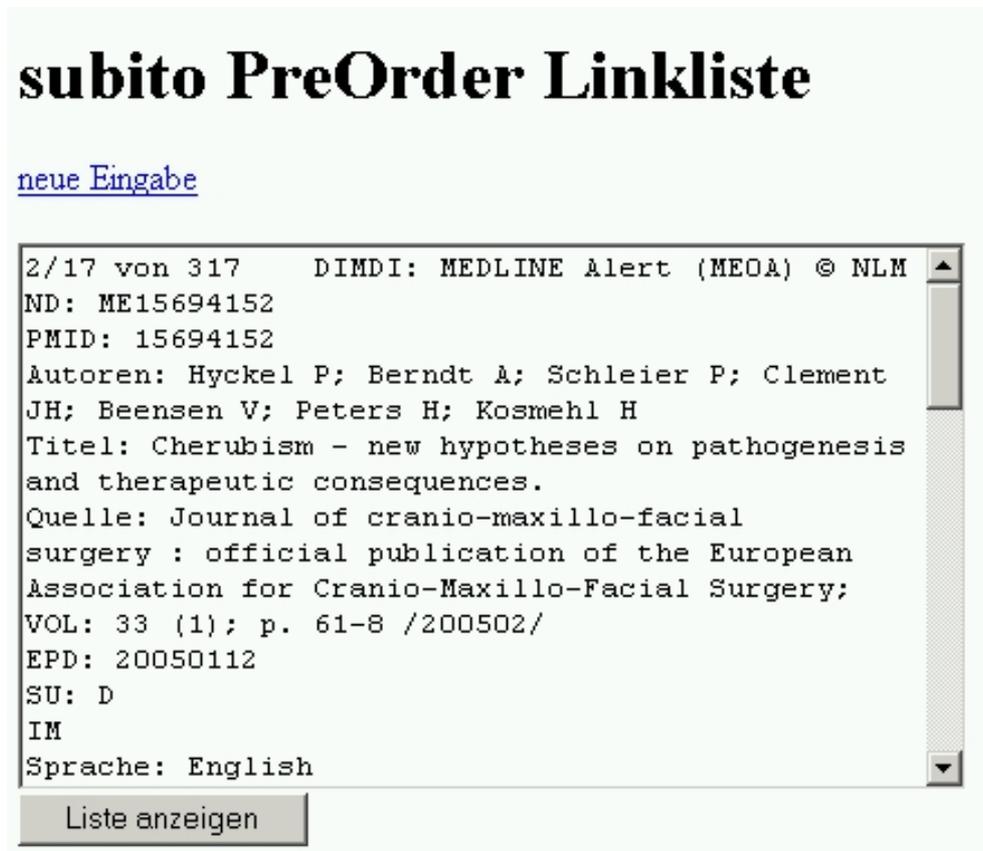
Auch die manuelle Suche in der Ärztlichen Zentralbibliothek des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf nach entsprechenden Literaturstellen zeigte sich als wenig tauglich. Längst nicht alle Publikationen waren vorrätig.

Eine vergleichsweise kostengünstige Literaturbeschaffung ist über DIMDI dann möglich, wenn es sich um subito-Bestellungen (subito - Dokumente aus Bibliotheken) handelt und zwar nur bei den deutschen subito-Bibliotheken, die mit DIMDI einen Liefervertrag abgeschlossen haben.

Die Verknüpfung DIMDI zu subito ist zwar gegeben und auf den ersten Blick schnell durchführbar, kann aber zu Fehlern und unbeabsichtigten Mehrkosten führen. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass die gefundenen Datensätze mit Duplikaten belastet sind, so dass schlussendlich die Literaturbeschaffung über subito auf Grundlage der DIMDI-Recherche durchgeführt wurde.

Die Literaturbeschaffung über subito lässt sich nur „zu Fuß“ über entsprechende Eingabemasken auf der subito-Homepage bearbeiten. Da aber die DIMDI-Datensätze eine Fülle von Informationen enthielten und in sich sehr unübersichtlich sind (vgl. obige Tabelle), hätte die Eingabeprozedur einen erheblichen Mehraufwand an Arbeitszeit bedeutet. In Absprache mit subito wurde im Gegenzug für die Direktbestellung über subito eine Eingabemaske als subito PreOrder Linkliste (Abbildung 9) in PHP (Skriptsprache zur Programmierung dynamischer Websites) entwickelt, mit der ein kompletter DIMDI-Datensatz in die subito-Eingabemaske konvertiert werden konnte.

Die subito PreOrder Linkliste wird nach Aufruf - wie in Abbildung 9 dargestellt - im Browser angezeigt.



**Abbildung 9:** subito PreOrder Linkliste

Die HTML-Datei 17/317 wird in die subito PreOrder Linkliste von der DIMDI-Datei kopiert und anschließend noch einmal formatiert.

Über den Bestell-Link wird automatisch das subito-Eingabeformular aufgerufen (Abbildung 10). Beim ersten Aufruf ist die Anmeldung in der Grundmaske erforderlich, danach lassen sich die Eingaben sofort weiterverarbeiten.

## PreOrder

deutsch | [english](#)



<b>Angaben zum Kunden</b>	<input type="checkbox"/> Kundennummer	<input type="text" value="#####"/>	Kennwort	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Registrierung Neukunde			
<b>Angaben zur Zeitschrift</b>	ISSN	1010-5182	CODEN	JCMSET
<b>Angaben zum Aufsatz</b>	Autor	<input type="text" value="Hyckel P; Berndt A; Schleier P; Clement JH"/>		
	Aufsatztitel	<input type="text" value="Cherubism - new hypotheses on pathogen"/>		
	Jahrgang/ Heft *	<input type="text" value="33 (1)"/>		
	Erscheinungsjahr *	<input type="text" value="2005"/>		
	Seitenangaben *	<input type="text" value="61-8"/>		

Mit gekennzeichnete Felder sind Pflichtangaben.

[weiter im Bestellablauf](#)

Die Kommunikation mit subito erfolgt über die nachstehende E-mail-Adresse.  
Die gelieferten Texte unterliegen dem Copyright.

©2004subitoe.V.

Email:[info@subito-doc.de](mailto:info@subito-doc.de)

25.06.2005 - Version: 1.1

Abbildung 10: subito-Eingabeformular

In den meisten Fällen wurden alle Pflichteingabefelder über die subito PreOrder Linkliste richtig eingetragen. In den Fällen, wo die ISSN (International Standard Serial Number) oder CODEN (Code Number) Einträge in den DIMDI Datensätzen fehlten, musste manuell in den subito-Formularen nachgebessert werden.

Über den nächsten „Bestellablauf“-Button gelangt man zur eigentlichen subito-Bestelliste, in der die Bibliotheken und Bestandsangaben für die Verfeinerung der Bestellung ausgewählt werden konnten (Abbildung 11).

Zur endgültigen Bestellung folgten bis zu drei weitere Schritte im Bestellformular. Zusätzliche Einträge waren aber kaum nötig. Es wird grundsätzlich nur per Klick bestätigt.

Bei Monographien ist es auch möglich Teilkopien anzufordern. Die wichtigsten Dissertationen wurden ausgeliehen und nach Sichtung ganz oder teilweise kopiert.



---

<b>Zeitschriftentitel:</b>	Journal of cranio-maxillofacial surgery
<b>Zusatz zum Zeitschriftentitel:</b>	official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery
<b>Erscheinungsort:</b>	Edinburgh [u.a.]
<b>Verleger:</b>	Churchill Livingstone
<b>Erscheinungsverlauf:</b>	15.1987 -
<b>ISSN:</b>	1010-5182 0301-0503
<b>Bibliographischer Hinweis:</b>	Vorg. ---> Journal of maxillofacial surgery <a href="#">ND: 124773</a>
<b>Dokumentennummer:</b>	91267
<b>Bestandsanzeige:</b>	

Bibliothek Kurzbez.	* Bibliothek Sigel	* SUBITO- Bestellung	* Bestandsangabe	* Standort/Signatur
<a href="#">ULB Halle</a>	3/150*	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 - 28.2000	Ha 150
<a href="#">BSB München</a>	12	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 - (28,Suppl. 2 enth.: Cumulative index 1973/97)	4 Z 75.167 Hbzs 769-44=Neueste Hefte
<a href="#">MH Hannover</a>	354	<a href="#">Bestellung</a>	- Suppl.(=Index) 28.2000,2	Z 2549a / Magazin
<a href="#">OeZB Medizin Wien</a>	ZBMED100	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 -	in alphab. Aufstellung
<a href="#">SLUB Dresden</a>	14/32	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 -	Z 3778 / Zahnmed.
<a href="#">MedAbtSULB Homburg</a>	291M	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 -31.2003	Z 696
<a href="#">ZB MED Köln</a>	38M	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 -	Zs.A 882
<a href="#">WLB Stuttgart</a>	24	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 - 19.1991	Za 6649
<a href="#">UB Regensburg</a>	355	<a href="#">Bestellung</a>	15.1987 -	91 91/XA 54750

**Abbildung 11:** subito-Bestellliste

Nach der Bestellung eines Dokumentes wird automatisch eine Bestätigung am Bildschirm ausgegeben.

Diese Bestätigung wurde für die spätere Zuordnung immer ausgedruckt und mit der laufenden Nummer des entsprechenden DIMDI-Datensatzes versehen.

In der Regel werden die Bestellungen von den ausgewählten Bibliotheken innerhalb von 24 Stunden bearbeitet und als PDF-Datei via E-Mail zugesandt.

Obwohl es für die heutige Zeit zunächst etwas veraltet erscheint, werden die Originaldokumente vom Personal der Bibliotheken per Hand eingescannt. Elektronische Datenbestände liegen in der Regel noch nicht vor. Die Qualität der PDF-Dateien selbst ist grundsätzlich für die Weiterverarbeitung geeignet.

Manche der Abbildungen, insbesondere Röntgenaufnahmen, konnten allerdings besser am Bildschirm ausgewertet werden. Für die Auswertung und das Studium der Literatur war die Papierform aber unerlässlich.

Wie bereits eingangs erwähnt, sollten Dubletten in jedweder Form nicht in die Bestellung einfließen. Kosten und Arbeitszeit sollten nach wie vor minimiert werden.

Es wurde daher ein System zum schnellen Auffinden eines bereits gedruckten Artikels benötigt. Ebenso war die Kontrolle auf Vollständigkeit der Literaturbeschaffung Voraussetzung für das Erreichen des Ziels einer umfassenden Literaturrecherche. Die Liste der einzelnen Arbeiten musste mit dem vorhandenen Datenbestand kontinuierlich abgeglichen werden. Aus diesem Grund sollten von Beginn an alle bestellten und eintreffenden PDF-Dateien in einer einzigen Datenbank erfasst werden.

Als Grundlage für die hier zum Einsatz gekommene Microsoft Works-Datenbank eigneten sich die Kerndaten (Autoren, Artikeltitle, erste Seitenzahl des Artikels in der Zeitschrift, Erscheinungsjahr, ISSN und CODEN) aus der konvertierten subitopreorder Linkliste. Für die zusätzliche Kontrolle wurden die Bestellungen mit dem Eingang der Dateien erfasst.

Diese eigene Datenbank bewährte sich als ein nützliches Werkzeug während der Literaturstudie und wurde zu einem täglichen Gebrauchsgegenstand. Bei sieben gut gefüllten DIN-A4-Ordnern mit ausgedruckten PDF-Dateien wäre eine Suche nach einem bestimmten Dokument über Autor, Jahr oder Seitenzahl, sowie der immer wieder notwendige Datenabgleich nicht realisierbar gewesen.

## Cherubismus

Über das Datenfeld „Bemerkungen“ wurden Bestellungen (B), Dubletten (D von ##), Kennzeichnungen von nicht im Bestand befindlichen Texten, Hinweise auf vorhandene Texte und andere Kriterien vermerkt. Für die Abrechnung mit subito und als Eingangskontrolle war das Feld „geliefert“ vorgesehen.

Einen Auszug aus der Works Datenbank zeigt die nachstehende Abbildung 12.

The screenshot shows a Microsoft Works database window titled 'bestellungen\_subito-stand\_120505.wdb - Microsoft Works Datenbank'. The table contains the following data:

✓	Lfd. Nr.	issn	ab Seite	Erscheinung	Bemerkungen	geliefert	Fälle	Autor	
<input type="checkbox"/>	4	0342-0264;0431-8995	038	2002	B		26.02.	Schultze-Mosgau S	Cherubismus Krankheitsverlauf und Therapie einer Patientin
<input type="checkbox"/>	5	0012-1029;0366-9939	115	2002	B		28.02.	Binger Th, Rüdiger M, Sauer	Enossale Implantate bei Cherubismus - Ein Fallbericht
<input type="checkbox"/>	6	0939-5687	023	2002	vorhanden		01.02.	Richter S	Cherubismus
<input type="checkbox"/>	7	0017-6192;1433-0458	492	2003	D von 001			Schleier P, Neumann U, Müll	Computertomographische Aspekte der Schädelentwicklung eines Kindes mit Che
<input type="checkbox"/>	8	1432-9417;1434-3940	083	2003	D von 003			Petschler M, Stiller M, Hoffm	Klinische und molekulargenetische Befunde bei Familien mit Cherubismus über :
<input type="checkbox"/>	9	1432-9417;1434-3940	120	2003	D von 003			Petschler M, Stiller M, Hoffm	Klinische und molekulargenetische Befunde bei Familien mit Cherubismus über :
<input type="checkbox"/>	10	0364-2348;1432-216	350	1999	B		01.03.	Yamaguchi T, Dorfman HD, {	Cherubism clinicopathologic features
<input type="checkbox"/>	11	1432-9417	196	2000	B		02.03.	Jundt G, Prein J	Bone tumors and tumor-like lesions in the jaw.
<input type="checkbox"/>	12	Grau, Hubert		1985	Dissertation		18.03.	Grau H	Cherubismus, eine vererbliche Erkrankung des Kiefer-Gesichtsskeletts
<input type="checkbox"/>	13	Schneck, Kathrin		1984	Dissertation		18.03.	Schneck K	Cherubismus, eine fibröse Dysplasie : Verlauf u. Rehabilitation am Beispiel d. Gi
<input type="checkbox"/>	14	Hollinderbauer, Uwe		1993	Dissertation		21.03.	Hollinderbauer, Uwe	Studien zur Geschichte des Cherubismus-Syndroms
<input type="checkbox"/>	15	Petschler, Michael		2003	Dissertation		21.03.	Petschler, Michael	5 Generationen Cherubismus
<input type="checkbox"/>	16	Termast, Gunter		1969	Dissertation		18.03.	Termast G	Fermenthistochemische und histologische Untersuchungen peripherer und zentr:
<input type="checkbox"/>	17	1010-5182	061	2005	B		26.04.	Hycckel P, Berndt A, Schlei	Cherubism - new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences.
<input type="checkbox"/>	18	1356-9597	993	2004	B		02.03.	Miah SM, Hatani T, Qu X, Yz	Point mutations of 3BP2 identified in human-inherited disease cherubism result in
<input type="checkbox"/>	19	1002-0098	294	2004	B		02.03.	Meng XM, Yu SF	Expression of a disintegrin-like and metalloproteinase protein 8 and 12 in the gna
<input type="checkbox"/>	20	0004-8461	408	2004	B		02.03.	Petkovska LC, Freitas JB, M	Cherubism review of four affected members in a Kuwaiti family
<input type="checkbox"/>	21	0103-6440	075	2004	vorhanden		01.02.	Fonseca LC, Freitas JB, Ma	Temporal bone involvement in Cherubism: case report
<input type="checkbox"/>	22	0146-1575	292	1952	B		01.03.	Jones WA	Cherubism--a familial fibrous dysplasia of the jaws
<input type="checkbox"/>	23	0301-620X	334	1950	B		01.03.	Jones WA	Cherubism--familial fibrous dysplasia of the jaws
<input type="checkbox"/>	24	0035-9157	286	1958	B		28.02.	Franklin AW	Three cases of cherubism
<input type="checkbox"/>	25	0023-1495	492	1957	B		28.02.	Völkel KH	Cherubismus durch einen Riesenzelltumor des Ober- und Unterkiefers bei einem
<input type="checkbox"/>	26	0030-4220	952	1957	B		03.03.	Seward GR Hankey GT	Cherubism
<input type="checkbox"/>	27	0015-8151	613	1956	B		03.03.	Frigyesi G	Cherubismus-Familiäre fibröse Dysplasie der Kiefer.
<input type="checkbox"/>	28	0095-9618	559	1965	B		03.03.	Topazian RG, Costich ER	FAMILIAL FIBROUS DYSPLASIA OF THE JAWS (CHERUBISM): REPORT OF
<input type="checkbox"/>	29	0003-4185	045	1965	B		03.03.	Shuler RK, Silverman FN	DYSPLASIE FIBREUSE FAMILIALE DES MACHOIRES OU \"CH/ERUBINISME
<input type="checkbox"/>	30	0097-1383	033	1965	B		07.03.	Rose GG	TIME-LAPSE CINEMOGRAPHY OF CELLS IN TISSUE CULTURE
<input type="checkbox"/>	31	0032-745x	819	1964	B		03.03.	Marino E, Meguire L, Zavala	FAMILIAL FIBROUS DYSPLASIA OF THE MAXILLA CHERUBISM. APROPOS (
<input type="checkbox"/>	32	0031-7867	2763	1962	B		07.03.	Dechaume M, Grellet M, Pa	Cherubism. A propos of 5 recent cases
<input type="checkbox"/>	33	0002-9173	196	1962	B		03.03.	Tombbridge TL	Familial giant cell reparative granuloma of the mandible ("cherubism")
<input type="checkbox"/>	34	0002-922x	697	1962	B		03.03.	Aiken HE	Cherubism
<input type="checkbox"/>	35	0042-4625	107	1960	B		03.03.	El-Toraei MC	A case of non-hereditary \"cherubism\"
<input type="checkbox"/>	36	0025-0694	442	1960	nicht im Bestand			Deighan WJ Jr	Cherubism
<input type="checkbox"/>	37	0095-9618	063	1961	B		07.03.	Abbey FS, Reece CH	Cherubism report of three cases.
<input type="checkbox"/>	38	0030-4220/n1079-2140	995	1953	B		03.03.	Bruce KW, Bruwer A, Kenne	Familial intraosseous fibrous swellings of the jaws
<input type="checkbox"/>	39	0363-6771	282	2004	R		07.03.	Fantasia JF Damm DD Asl	Oral diagnosis. Symmetrical enlargement of the maxilla and mandible. Cherubism

**Abbildung 12:** Eigene Literaturdatenbank/Arbeitsdatenbank

Die Arbeitsdatenbank war aber nicht direkt als Literaturverzeichnis nutzbar. Die Schreibweise der Kerndaten (Titel, Autor, Erscheinungsjahr) in den DIMDI-Beständen stellte sich zudem nicht immer als korrekt heraus. Deshalb ist das eigentliche Literaturverzeichnis später auf Grundlage der ausgedruckten Originalarbeiten erstellt worden.

Die Qualität der Ausdrücke war abhängig von der Beschaffenheit der übertragenen Datei. Bei den Abbildungen musste oft auf die PDF-Datei zurückgegriffen werden. Da die Dateinamen der angelieferten PDF-Daten nur mit der subito-Bestellnummer bezeichnet waren (z.B.: E019518782.pdf) konnte anhand des Dateinamens kein sofortiger Dokumentbezug hergestellt werden. Ohne eine weitere Kennzeichnung der Dateien wäre das spätere Auffinden eines bestimmten Dokumentes daher eine Sisyphusarbeit gewesen.

Bereits bei der konzeptionellen Vorbereitung fiel die Entscheidung auf eine Kennzeichnung der einzelnen Dateien, mit vorangestellter Platzziffer, entsprechend der DIMDI-Datei. Die einzelnen DIMDI-Datensätze waren bereits von 1 bis 317 durchnummeriert. Somit wurde die Datei E019518782.pdf nach Eingang sofort in 017- E019518782.pdf umbenannt.

Die Zuordnung des gelieferten PDF-Dokumentes zu den entsprechenden Platzziffern erfolgte über die Suchfunktion der Works Datenbank. Als Suchkriterium reichte oftmals die ISSN-Nummer nicht aus, da viele Dokumente die gleiche ISSN haben. Es erwies sich als sinnvoll, dass in der Datenbank neben der ISSN auch die Seitenzahl (nur 1. Seite) und das Erscheinungsjahr erfasst waren. Diese Daten waren jeder Dokumentenlieferung als externer Lieferschein von subito beigefügt.

Auf die nach der eben beschriebenen Methode erfassten, gekennzeichneten und ausgedruckten Datensätze konnte jederzeit schnell zugegriffen werden. Auch die Dubletteneliminierung konnte über diesen Weg erfolgreich durchgeführt werden. Doppelte Dateien wurden erst gar nicht geordert.

Nachdem die 317 Dokumente erfolgreich erfasst und ausgedruckt waren, wurde zunächst im freien Web weiter recherchiert. Es war ja aufgrund der Datenbankauswahl über Relevanz bekannt, dass weitere Artikel in den kostenpflichtigen Datenbanken von DIMDI vorhanden waren. Diese erneute Recherche erbrachte jedoch keine neuen Informationen.

Auch aus einer umfassenden Recherche in den campusinternen Datenbanken des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf resultierten keine zusätzlichen Treffer.

Bei diesen Überprüfungen wurde erfreulicherweise festgestellt, dass alle gefunden Dateien bereits in der erstellten Arbeitsdatenbank erfasst waren. Ohne diese Datenbank wäre diese Kontrollfunktion nicht realisierbar gewesen.

Im nächsten Schritt erfolgte eine Kundenanmeldung bei DIMDI, um in den kostenpflichtigen Datenbanken recherchieren zu können. Neben den Jahresgebühren, die an DIMDI zu entrichten waren, wurden auch Gebühren für jeden abgerufenen Datensatz in unterschiedlicher Höhe je Datenbank fällig.

Für die Kostenminimierung war es jetzt erforderlich alle Duplikate vor der Bestellung zu entfernen und nur die nicht vorhandenen Dateien zu bestellen.

Die geeignete Methode für diesen nächsten Schritt war DIMDI ClassicSearch. Damit wird der professionelle Zugriff über eine integrierte Kommandosprache auf den Datenbestand ausgewählter Datenbanken zielgenau und umfassend ermöglicht.

DIMDI ClassicSearch steht ausschließlich DIMDI-Kunden mit Benutzernamen und Kennwort zur Verfügung. Dieser Usercode wurde mit der DIMDI-Anmeldung zur Verfügung gestellt.

Der Funktionsumfang der Kommandosprache ist erheblich und erfordert die Bewältigung eines umfangreichen Dialoges.

Um Dubletten erfolgreich eliminieren zu können, wurden zunächst die 9 bekannten freien Datenbanken mit insgesamt 21.767.988 Dokumenten über

? sbas ca66;cc00;cl63;me0a;me60;me66;mk77;sp97;t165 angesteuert.

Mit dem Suchbegriff `? f cherubism?` wurde die Anzahl der Dateien auf 314 reduziert. Die Differenz zu den 317 gelieferten ersten Datensätzen ergibt sich aus einer internen Datenbankoptimierung durch DIMDI.

Mit dem Befehl `? ch dup`, der nur in DIMDI ClassicSearch möglich ist, wurden 35 Duplikate entfernt, so dass sich die Treffer auf nunmehr 279 reduzierten.

Im nächsten Schritt erfolgte die Auswahl der 5 kostenpflichtigen Datenbanken über `select ba70;em74;ha85;ii78;is74`. Hier lag die unbereinigte Trefferzahl bei 55.130.951 Dokumenten, die mit `? f cherubism?` auf 309 Treffer reduziert werden konnte.

Danach wurde die endgültige Eliminierung aller Duplikate mit `? ch dup;state=update` eingeleitet.

Das Resultat der bereinigten Recherche über DIMDI ClassicSearch lag nunmehr bei 68 Treffern. Diese kostenpflichtigen Dokumente wurden in einem weiteren Schritt bei subito geordert und wie bisher als PDF-Datei über E-Mail zugesandt. Zusammen mit den bereits 317 bestellten Dateien wurden also 385 Dateien bestellt und ausgedruckt.

Trotz dieser sorgfältigen Recherche wurden nach Auswertung der selbst erstellten Works Datenbank noch 7 weitere Duplikate ausfindig gemacht. Das lag vor allem daran, dass innerhalb einer Zeitschrift neben der eigentlichen Publikation die Abstracts manchmal auf anderen Seiten der Zeitschrift abgedruckt werden. Eine Zuordnung Volltext/Abstract kann innerhalb der Recherche zunächst nicht durchgeführt werden.

Eine weitere Art von „Dubleiten“ wurde erst bei der eigentlichen Literatuarbeit auffällig. Hierbei handelte es sich um gleiche oder leicht abgeänderte Arbeiten, die unter anderem Titel oder in anderer Sprache in verschiedenen Zeitschriften veröffentlicht wurden. Beispiele hierfür werden im Abschnitt Diskussion vorgestellt (siehe Seite 81).

Die folgende Tabelle 3 enthält die Zahl der erfassten Titel aufgelistet pro Jahr.

**Tabelle 3:** Summe der erfassten jährlichen Veröffentlichungen im Berichtszeitraum  
(Teilsumme der deutschsprachigen Veröffentlichungen in Klammern)

2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996
7 (1)	11	17 (3)	12 (4)	8	9 (1)	14	10	7	10

1995	1994	1993	1992	1991	1990	1989	1988	1987	1986
6	4	6 (1)	4	6	6	7	5	10	6

1985	1984	1983	1982	1981	1980	1979	1978	1977	1976
6	7 (1)	6 (1)	3 (1)	4	3	1	6	6	6(3)

1975	1974	1973	1972	1971	1970	1969	1968	1967	1966
4	3 (1)	9 (2)	6	4	7	6 (2)	7 (2)	8 (1)	3 (2)

1965	1964	1962	1961	1958	1957	1956	1953	1952	1950
8	1	5	1	1	2 (1)	(1)	1	1	1

Eine chronologische Auflistung noch früherer Veröffentlichungen, unter anderem die oft zitierte Arbeit von Jones (1933) findet sich in der Arbeit von Hollinderbäumer (1993).

Die deutschen Veröffentlichungen leisten im Rahmen der internationalen Diskussion zum Thema einen wichtigen Beitrag, obwohl die englischsprachigen Titel deutlich überwiegen. Das deutsche Konvolut ergibt den zweithöchsten Rang. Anderssprachige Texte sind eher selten.

Aufgrund der hier beschriebenen Methoden zur Literaturbeschaffung ist davon auszugehen, dass eine sehr umfassende Literaturrecherche zum Thema Cherubismus in der Weltliteratur durchgeführt wurde. Vorrangiges Ziel war es hierbei verwertbare Fälle zu ermitteln.

### 3. Ergebnisse

Die vorliegende Abhandlung stützt sich auf eine internationale Sammlung von Ausführungen zum Themenkomplex des Cherubismus, was jedoch nicht gleichzeitig bedeutet, dass sie in absoluter Hinsicht komplett wäre, da der Schwerpunkt dieser Recherche auf den Fallberichten zum Krankheitsbild lag. Im Einzelnen gehen folgende Aspekte in die Analyse der erhobenen Daten ein, die in einer Excel-Tabelle mit vier Einzelblättern erfasst sind.

**Tabelle 4:** Parameter der Arbeitstabelle

GRUNDTABELLE	DIAGNOSE	THERAPIE	GRADEINTEILUNG
Alter in Jahren	Klinik	Osteotomie	Fordyce 1/2/3
Geschlecht m/w	Röntgen	Alter bei Osteotomie	OK und UK-Beteiligung
Erstmanifestation in Monaten	Histologie	Kürettage	Orbitabeteiligung
Familiäre Beteiligung	Laborwerte	Alter bei Kürettage	
Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o		Radiatio und andere	

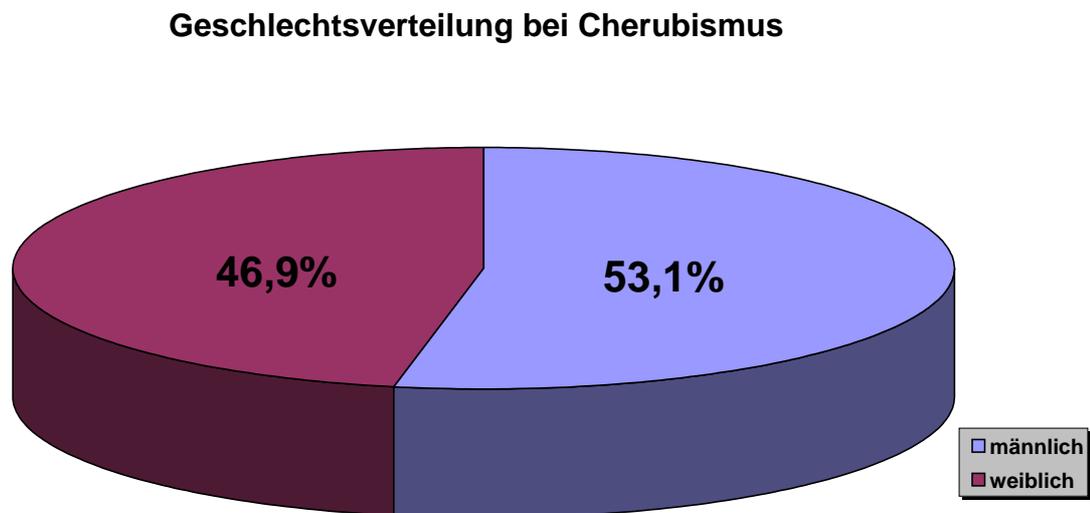
a / b / c / d / e / o siehe Seite 65

Die folgenden Berechnungen beruhen auf einer Grundgesamtheit von 419 ausgewerteten Fällen zum Thema Cherubismus, die jedoch häufig nicht in allen interessierenden Variablen auskunftsfähig waren. Selbst in den Fallberichten fehlen manchmal sogar Informationen zum Geschlecht der Patienten. Um das untersuchte Kontingent nicht unnötig zu reduzieren, ist daher bei jedem Auswertungsschritt mit den jeweils tatsächlich erhobenen Variablenwerten gerechnet worden. Es darf dann nicht verwundern, wenn sich die Summe der berechneten Werte gegenüber der Grundgesamtheit des ganzen Konvoluts an Abhandlungen jeweils in unterschiedlichem Umfang verändert.

Es folgt die Darstellung der Einzelergebnisse.

### 3.1 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung ist in der vorliegenden Fallsammlung mit 53,1 % männlichen zu 46,9 % weiblichen Patienten relativ ausgeglichen. Bei einer Stichprobe von  $n = 371$  fallbezogenen Angaben zum Geschlecht finden sich 174 weibliche und 197 männliche Betroffene.

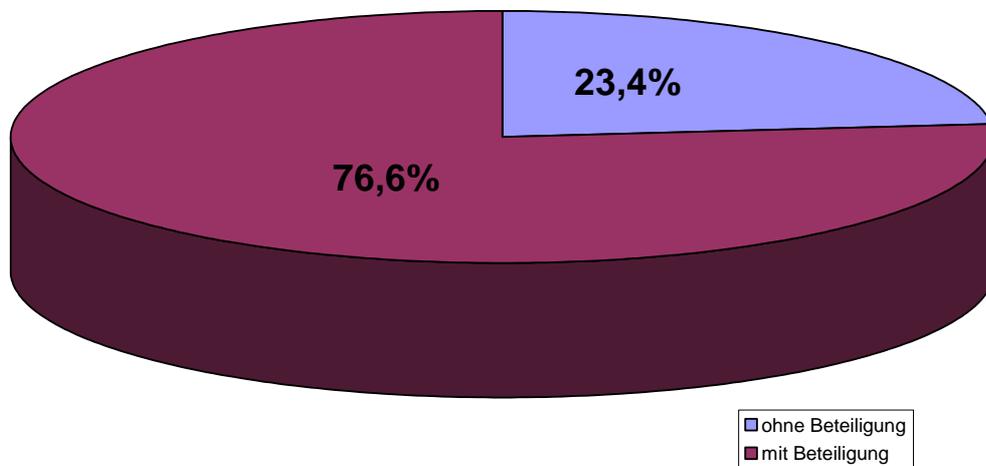


**Abbildung 13:** Verteilung der Geschlechter bei Cherubismus ( $n=371$ )

### 3.2 Familiäre Beteiligung

Eine familiäre Beteiligung wird beim weitaus größten Teil der Fälle von den Autoren angegeben. Bei dieser Unterstichprobe von  $n = 346$  Fällen finden sich hier 81 Fälle ohne Hinweise auf eine familiäre Beteiligung (23,4 %) und 265 Fallbeschreibungen mit entsprechenden Hinweisen auf eine familiärer Beteiligung (76,6 %).

### Familiäre Beteiligung



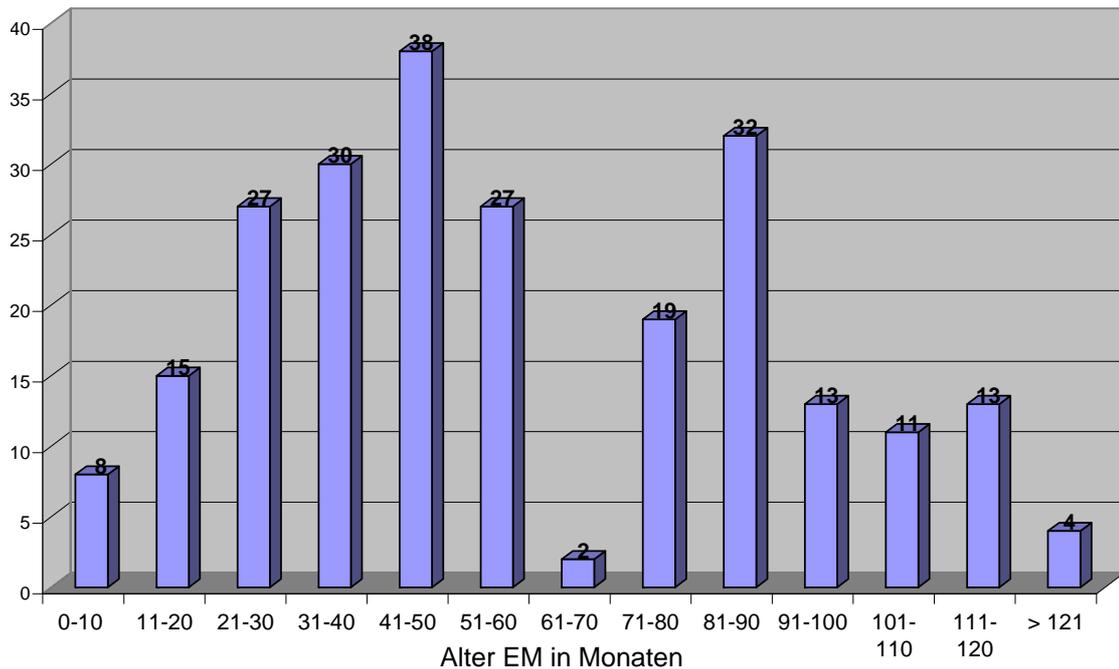
**Abbildung 14:** Familiäre Beteiligung bei Cherubismus (n=346)

### 3.3 Erstmanifestation

Das arithmetische Mittel des Erstmanifestationsalters beträgt 59,5 Monate. Die Patienten weisen bei der Diagnosestellung ein Alter von 0 bis 168 Monaten auf. Der Umfang der Teilstichprobe für diesen Auswertungsaspekt beträgt n = 239. Für das nachfolgende Diagramm wird eine Gruppierung der gefundenen Werte in 13 Gruppen vorgenommen.

### Erstmanifestationsalter in Monaten

Fallzahl



**Abbildung 15:** Erstmanifestationsalter in Monaten (n=239)

Die in der Grafik zur Erstmanifestation verwendete Gruppierung der Daten bedarf einer Detailangabe. Es liegen nämlich tatsächlich zwei Werte mit 0 vor, die in der Grafik so nicht auffallen, nämlich Cherubismus-Diagnosen direkt nach der Geburt.

Die Datenabfolge weist einen charakteristischen Einschnitt bei den Fünfjährigen auf. Die Überprüfung der Normalverteilungshypothese mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt, dass diese mit  $p < .0005$  nicht normal verteilt ist. Die Verteilung weist einen signifikanten Knick bei der Klasse von 61-70 Monaten auf, obwohl sich keine „Ausreißer“ statistisch sichern lassen. Außerdem ist die Verteilung linkssteil und rechtsschief.

Angesichts dieses überraschenden Befundes, der so in der Literatur noch nicht beschrieben wurde, sind zwei weitere Analysen (t-Tests) bezüglich denkbarer Unterschiede der Erstmanifestation und dem Geschlecht gerechnet worden. Die sich zeigenden Differenzen sind lediglich tendenziell unterschiedlich (122 männliche Fälle, 112 weibliche) also nicht signifikant.

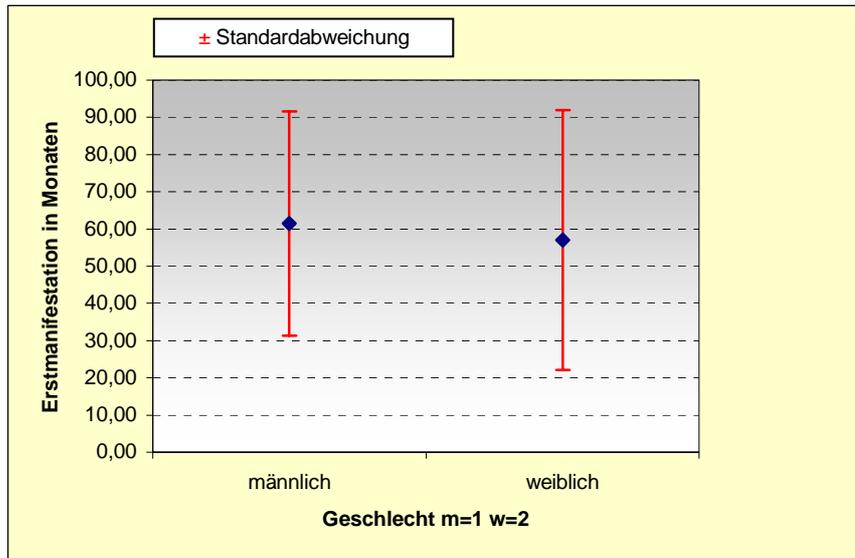


Abbildung 16: Erstmanifestation und Geschlecht (n = 234)

Der Wert für das arithmetische Mittel ist mit einer blauen Raute gekennzeichnet. Die rote Linie umfasst die Spannweite der Standardabweichung oberhalb und unterhalb des Mittelwertes. Der Umfang der Streuung der Daten erklärt, warum die markierten Mittelwertunterschiede nur scheinbar unterschiedlich sind.

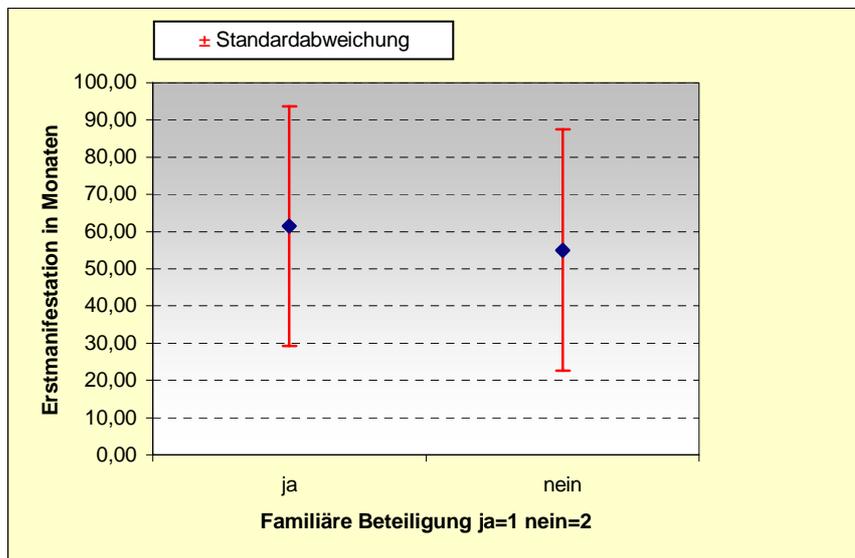


Abbildung 17: Erstmanifestation und familiäre Beteiligung (n=346)

Was die familiäre Beteiligung betrifft, so findet sich eine Tendenz späterer Erstmanifestation bei familiärer Beteiligung, die aber ebenfalls nur in der Größenordnung von  $P < .10$  liegt und daher nicht signifikant ist.

### **3.4 Gradeinteilung der Fälle nach Fordyce (1976)**

Alle zur Verfügung stehenden Fälle wurden entsprechend Grad 1 bis 3 nach Fordyce (1976) taxiert.

#### **Fordyce-Klassifikation:**

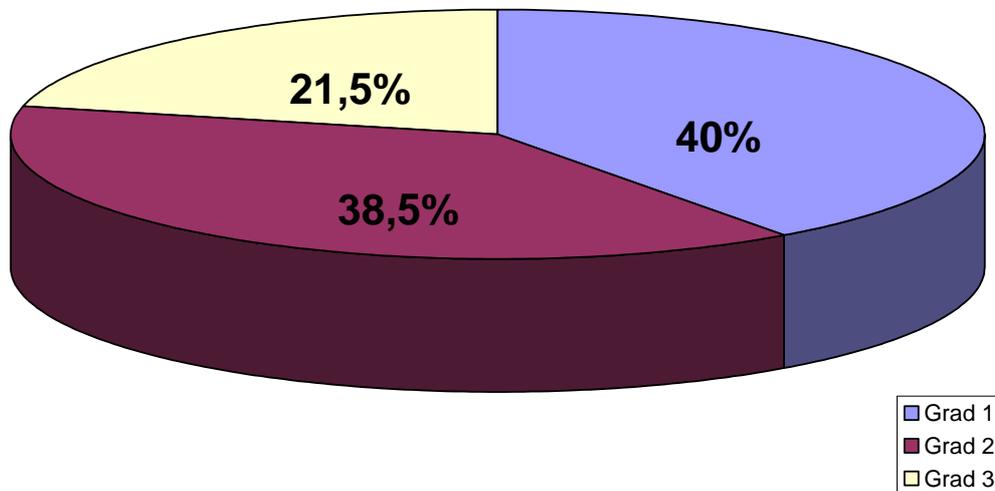
Grad 1 Ramus mandibulae,

Grad 2 Ramus und Corpus mandibulae, Tubera maxillae,

Grad 3 Mandibula und Maxilla in ihrer Gesamtheit, Gesichtsdeformationen.

Die Klassifikation nach Fordyce ist größtenteils durch den Autor dieser Arbeit auf Basis der Angaben in den vorliegenden Veröffentlichungen erfolgt, wenn sie nicht bereits von einigen Autoren schon entsprechend zugeordnet worden sind. Nur bei 76 Fällen aus der Gesamtheit (n = 419) der Daten, was einem Anteil von 18 % entspricht, nutzen die Autoren bei ihren Fallbeschreibungen von sich aus eine der bestehenden Klassifikationen. Bei 35 Fällen und damit bei etwa 8 % wird die Klassifizierung nach Seward und Hankey (1957) verwendet. Die Gradeinteilung nach Fordyce (1976) findet lediglich bei 14 Fällen und damit bei nur etwa 4,5 % Anwendung. Die Methode zur Unterteilung der Erkrankung nach Motamedi (1998) ist bei 8 Fällen angewendet worden, was einem Prozentsatz von ca. 2 % entspricht.

### Häufigkeitsverteilung Grad 1-3 nach Fordyce



**Abbildung 18:** Gradeinteilung der Fälle nach Fordyce (n=320)

Unter den 419 analysierten Fällen sind 320 entsprechend Grad 1 bis 3 der Klassifikation von Fordyce einteilbar (n = 320). Die restlichen 99 Fälle gehen nicht in diese Statistik ein, weil nicht genügend Informationen zur Verfügung standen. Es ergibt sich somit auf dieser Grundlage ein Verhältnis von Grad 1 (40,0%), zu Grad 2 (38,5 %) und zu Grad 3 (21,5 %) das einer Relation von 2 : 2 : 1 zu entspricht.

#### **3.4.1 Erstmanifestationsalter in Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung nach der Klassifikation von Fordyce**

Die für beide Variablen bestehenden vergleichbaren Daten ergaben eine Teilstichprobe von 233 Fällen, die in die folgenden Berechnungen eingegangen sind.

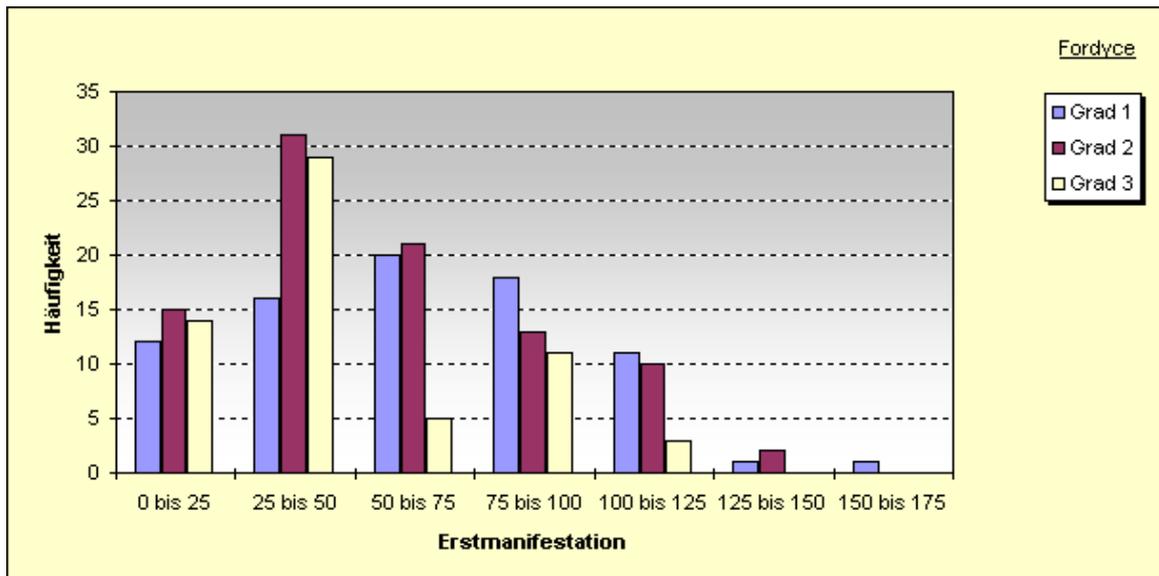
**Tabelle 5:** Erstmanifestation nach Fordyce-Graden (n=233)

**Meßvariable:** Erstmanifestation in Monaten  
**gruppiert nach:** Fordyce

	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
<i>Grad 1</i>	79	33,91	33,91
0 bis 25	12	15,19	15,19
25 bis 50	16	20,25	35,44
50 bis 75	20	25,32	60,76
75 bis 100	18	22,78	83,54
100 bis 125	11	13,92	97,47
125 bis 150	1	1,27	98,73
150 bis 175	1	1,27	100,00

<i>Grad 2</i>	92	39,48	73,39
0 bis 25	15	16,30	16,30
25 bis 50	31	33,70	50,00
50 bis 75	21	22,83	72,83
75 bis 100	13	14,13	86,96
100 bis 125	10	10,87	97,83
125 bis 150	2	2,17	100,00
150 bis 175	0	0,00	100,00

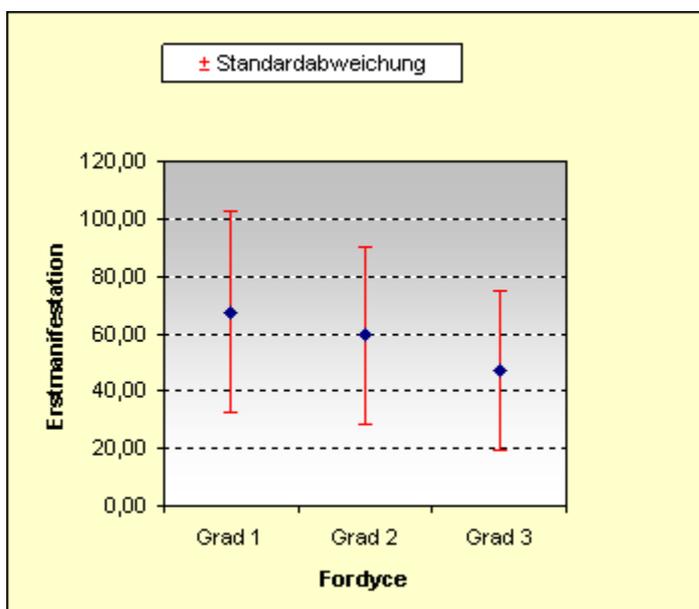
<i>Grad 3</i>	62	26,61	100,00
0 bis 25	14	22,58	22,58
25 bis 50	29	46,77	69,35
50 bis 75	5	8,06	77,42
75 bis 100	11	17,74	95,16
100 bis 125	3	4,84	100,00
125 bis 150	0	0,00	100,00
150 bis 175	0	0,00	100,00



**Abbildung 19:** Grafische Darstellung des Alters bei Erstmanifestation nach Schweregraden (n=233)

**Tabelle 6:** Mittelwerte der Erstmanifestation nach Fordyce-Graden (n=233)

	N	Mittelwert	Std.-Abw.
Grad 1	79	67,59	34,90
Grad 2	92	59,52	30,85
Grad 3	62	47,10	27,94
gesamte Stichprobe	233	58,95	32,42



**Abbildung 20:** Standardabweichung der Mittelwerte der Erstmanifestation Grad 1-3 nach Fordyce

Es zeigt sich in den obigen Tabellen und Abbildungen eine klare reziproke Tendenz zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Alter bei der Erstmanifestation, wonach die schweren Fälle auch früher erkannt werden.

Die Überprüfung der Signifikanz erfolgt durch eine Varianzanalyse, da von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden konnte. Dementsprechend zeigt sich im entsprechenden Bartlett-Test kein signifikanter Hinweis auf fehlende Varianzgleichheit mit  $p = .18$ .

Die oben belegten Mittelwerte des Erstmanifestationsalters erweisen sich als sehr signifikant mit  $p = .0008$ . Es liegt ein eindeutiger statistischer Befund vor.

### **3.5 Relation der Beteiligung des Unterkiefers und Oberkiefers**

Es erfolgt eine Unterscheidung der Fälle hinsichtlich der ausschließlichen Beteiligung des Unterkiefers und hinsichtlich einer zusätzlichen Beteiligung des Oberkiefers. Die hier untersuchte Teilgruppe umfasste  $n = 322$  Fälle. Es findet sich ein Anteil von 129 Fällen (40,06 %) alleiniger Unterkieferbeteiligung, zu 193 Fällen (59,93 %) mit zusätzlicher Oberkieferbeteiligung.

Bei einer Auswertung derjenigen Fälle, bei denen zusätzlich eine Computertomographie angefertigt wurde, lässt sich ein Anteil von 29 % alleiniger Unterkieferbeteiligung, zu 71 % mit Oberkieferbeteiligung feststellen. Die Gesamtzahl der Fälle, bei denen dieses Verfahren angewendet worden ist beträgt  $n = 45$  Fälle.

### 3.6 Veränderungen am Zahnsystem bei Cherubismus

Folgende Aspekte werden erfasst und in nachstehenden Tabellen und einer Abbildung dokumentiert, wobei die fehlende Zahnbeteiligung in den meisten Fällen definitiv beobachtet oder fallspezifisch anzunehmen war.

a	b	c	d	E	o
Nichtan- lagen	Hypopla- sien	Wurzel- resorptionen	Verlagerung von Zahnkeimen	Vorzeitiger Zahnverlust	Ohne Zahnbetei- ligung

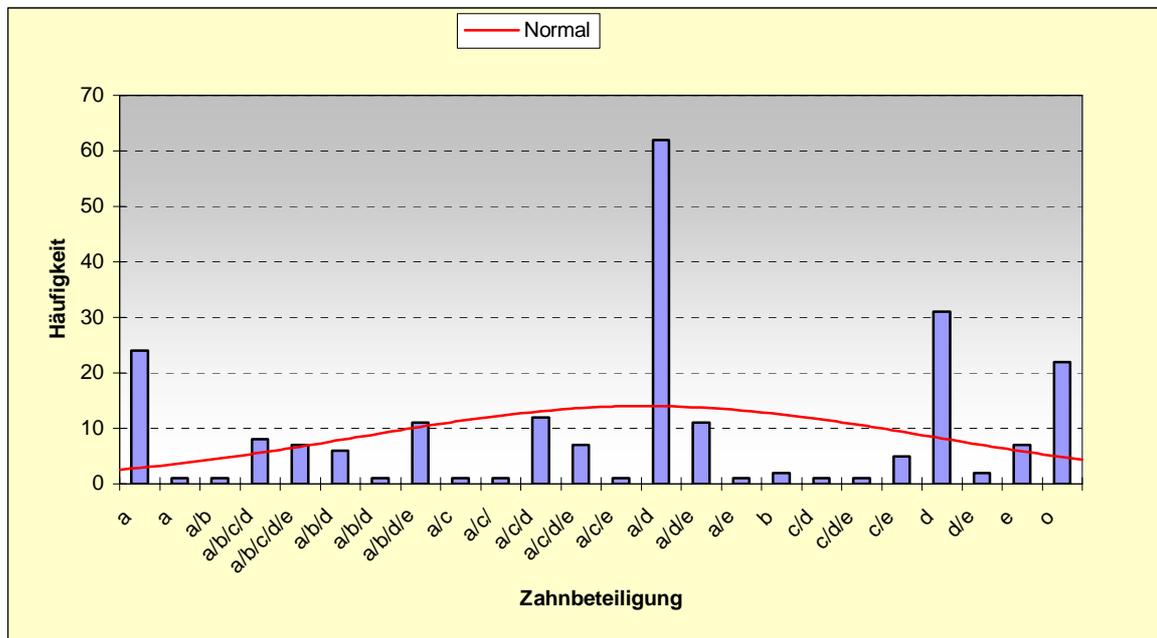
**Tabelle 7:** Zahnbeteiligung bei Cherubismus (n=226)

Zahnbeteiligung	Häufigkeit	Prozent	Prozent kumuliert
a	25	11,06	11,06
a/b	1	0,44	11,50
a/b/c/d	8	3,54	15,04
a/b/c/d/e	7	3,10	18,14
a/b/d	7	3,10	21,24
a/b/d/e	11	4,87	26,11
a/c	2	0,88	26,99
a/c/d	12	5,31	32,30
a/c/d/e	7	3,10	35,40
a/c/e	1	0,44	35,84
a/d	62	27,43	63,27
a/d/e	11	4,87	68,14
a/e	1	0,44	68,58
b	2	0,88	69,47
c/d	1	0,44	69,91
c/d/e	1	0,44	70,35
c/e	5	2,21	72,57
d	31	13,72	86,28
d/e	2	0,88	87,17
e	7	3,10	90,27
o	22	9,73	100,00

**Tabelle 8:** Prozentuale Zahnbeteiligung (n=226)

	a	b	c	d	e	o
Prozentsätze	Nicht-anlagen	Hypoplasien	Wurzel-resorptionen	Verlagerung von Zahnkeimen	Vorzeitiger Zahnverlust	Ohne Zahnbeteiligung
In Kombination	68,58	15,93	19,47	70,66	23,45	9,73
Alleine vorhanden	11,06	0,88	0	13,72	3,10	9,73

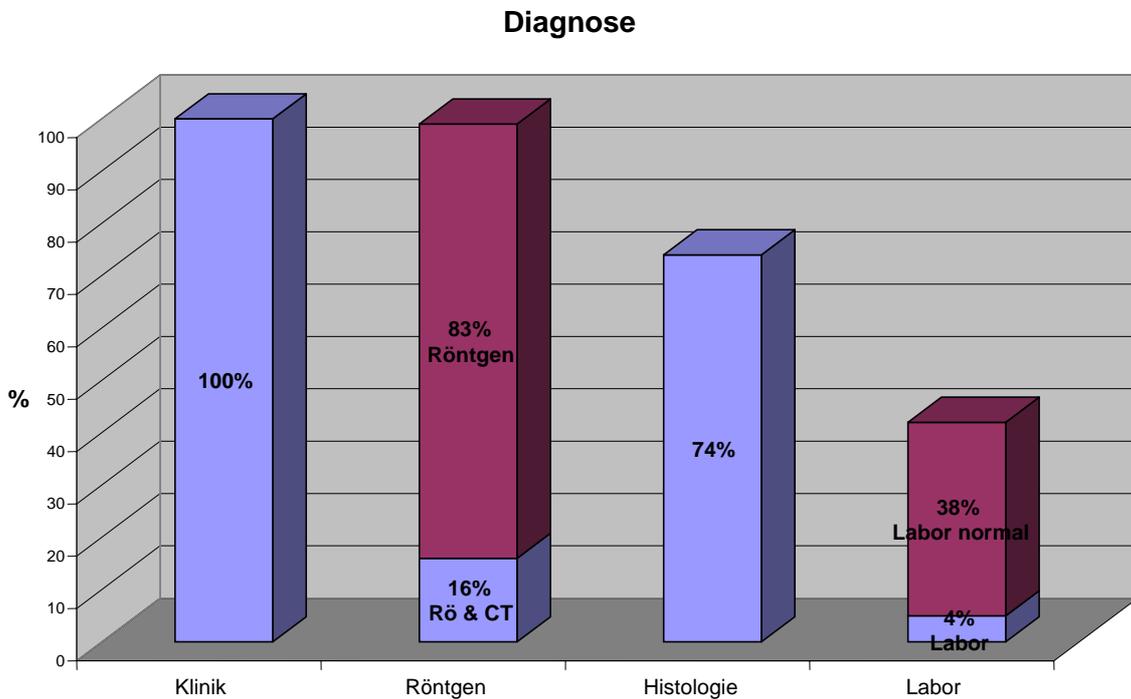
Die aufgetreten Hauptsymptome sind farbig hervorgehoben. Nachstehend ist die Datenverteilung grafisch verdeutlicht worden.



**Abbildung 21:** Aspekte der Zahnbeteiligung nach Kategorien und ihren Kombinationen (n=226)

Die häufigsten Kombinationen der Fehlentwicklungen waren die Nichtanlage von Zähnen und die Verlagerung von Zahnkeimen, vor allem in der Kombination beider Fehlentwicklungen. Wurzelresorptionen wurden in keinem Fall als alleinige Fehlbildung beobachtet. Ohne Zahnbeteiligung waren 9,73 % der hier aufgeführten 226 Fälle.

### 3.7 Diagnostische Vorgehensweisen



**Abbildung 22:** Diagnostisches Vorgehen (n=336)

In jedem der erfassten Fälle ist eine klinische Untersuchung erfolgt (n=336). Eine röntgenologische Untersuchung wurde bei 332 Fällen berichtet, die in 53 Fällen zusätzlich durch eine Computertomographie ergänzt worden war. Der Anteil der durchgeführten Computer-Schichtaufnahmen beträgt also 16 %. Eine histologische Untersuchung wurde bei 248 Fällen vorgenommen, 74% dieser Teilstichprobe.

Blutuntersuchungen wurden in 42% der Fälle durchgeführt. Bei den Blutwerten finden sich in 87,5% der Fälle (n=142) Normalwerte. Lediglich die alkalische Phosphatase ist bei 10,5% der Blutproben erhöht.

### 3.8 Therapeutische Hauptverfahren

Auch in therapeutischer Hinsicht liegen nicht in allen Fällen Angaben vor. In anderen Veröffentlichungen sind jedoch gleich einzelne Fälle mehrfach therapiert worden, die als Mehrfachnennungen in den Datenpool mit eingegangen sind. Aus diesem Grund zeigt sich die Größe der Grundgesamtheit der Daten auf 470 Fälle ausgeweitet, ist tatsächlich aber bezüglich der Zahl der Fälle gleich geblieben, was bei der Interpretation der nachfolgenden Tabelle berücksichtigt werden muss.

Entscheidend sind die Angaben der tatsächlich vorgenommenen Behandlungen in denjenigen Veröffentlichungen, die sie überhaupt erwähnt haben. So zeigt sich, dass lediglich in 140 der Fallberichte eine Verlaufskontrolle mitgeteilt worden ist, demnach bei 29,79 % der Fälle. In 330 Fällen ist eine Verlaufskontrolle entweder nicht durchgeführt oder nicht explizit erwähnt worden. Dieser Hinweis gilt auch für die beiden anderen wesentlichen Therapieformen. Bei 127 Fällen wurde über eine Osteotomie berichtet (27,02 % der Fälle) und bei 88 Fällen von einer Kürettage (18,72 % der Fälle).

Bei den insgesamt ausgewerteten 470 Fällen sind demnach zusammen 355 der genannten drei Behandlungen durchgeführt worden. In einer beachtlichen Zahl also erfolgten Behandlungen mit mehr als einem Verfahren. Vor allem die Kürettage ist deutlich seltener eingesetzt worden.

**Tabelle 9:** Häufigkeit therapeutischer Maßnahmen (n = 470)

	Häufigkeit	Prozent
<b>Verlaufskontrolle</b>		
keine	330	70,21
ja	140	29,79
<b>Osteotomie</b>		
keine	343	72,98
ja	127	27,02
<b>Kürettage</b>		
keine	382	81,28
ja	88	18,72

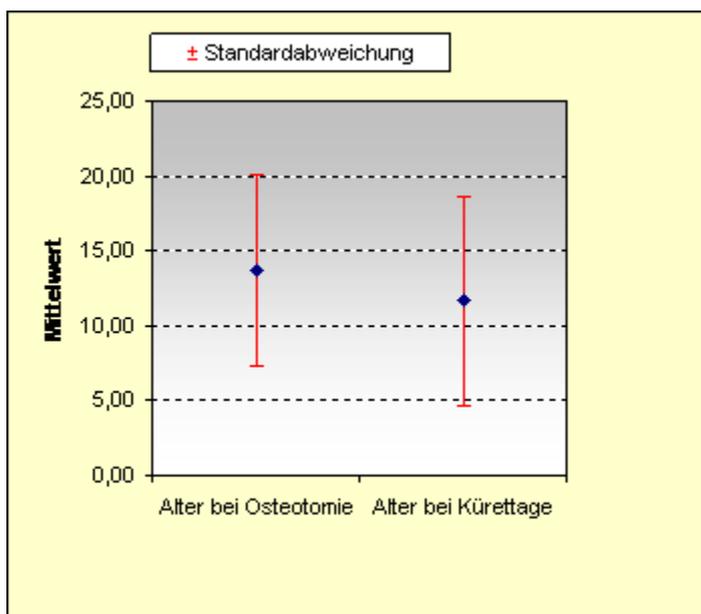
Im Rahmen einer kreuztabellarischen Überprüfung dieser Werte ergab sich mit einem errechneten Wert für Chi-Quadrat von 16,54 und einem Probabilitätswert von  $p = .0003$  ein signifikantes Ergebnis für den unterschiedlich häufigen Einsatz der genannten Verfahrensweisen, wonach sich die Zurückhaltung hinsichtlich der Kürettage-Praxis zweifelsfrei feststellen ließ.

Die restlichen Therapieformen wie Radiatio wurden nur in 18 Fällen, eine Behandlung mit Calcitonin in vier Fällen, eine Gingivektomie in zwei Fällen, eine Cortisoninjektion, eine Embolisation und eine Chemotherapie jeweils nur in einem Fall erwähnt.

Von Interesse mögen die Altersangaben in den Hauptmaßnahmen der Osteotomie und der Kürettage sein.

**Tabelle 10:** Alter in Jahren bei Behandlungen mit Osteotomie und Kürettage

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Streuung</b>
Alter bei Osteotomie	112	13,70	6,41
Alter bei Kürettage	77	11,66	6,95



**Abbildung 23:** Standardabweichung des Mittelwertes des Alters in Jahren bei Osteotomie und Kürettage

Das Alter, in dem durchschnittlich eine Osteotomie durchgeführt wurde, ist bei einem arithmetischen Mittelwert von 13,7 Jahren (Streuung 6,41) festgestellt worden. Der Vergleichswert für die Kürettage liegt bei 11,66 Monaten (Streuung 6,95).

Die Spearman-Rang-Korrelation dieser Altersvariablen ist mit  $r = .74$  relativ hoch und sehr signifikant. Wegen der unsicheren Verteilungsform der Daten werden hier keine parametrischen Berechnungen durchgeführt. Die zentralen Tendenzen der Datenreihen unterscheiden sich ebenfalls signifikant in einem t-Test mit  $p = .039$  und in einem U-Test mit  $p = .012$ .

Tatsächlich ist der Altersunterschied mit knapp zwei Jahren selbst weniger aussagekräftig als die große altersrelevante Streuung der Methoden. Demnach liegen etwa 84 Prozent der entsprechenden Eingriffe bei der seltener eingesetzten Kürettage im Alter von 5 bis 18 Jahren, während die häufiger praktizierte Osteotomie signifikant später eingesetzt wird, obwohl das Maß für die Standardabweichung beider Maßnahmen etwa gleich ist.

#### 4. Diskussion

Die WHO-Klassifikation ordnet den Cherubismus der Gruppe der nicht neoplastischen Läsionen des Knochens zu (Kramer und Pindborg 1992). Schon die erste Veröffentlichung (Jones 1933) liefert zutreffende Beschreibungen des Erscheinungsbildes mit bilateralen schmerzlosen Schwellungen der Wangen, der Kieferknochen und damit einhergehenden Zahnfehlstellungen (Wiedemann und Kunze 1989). Die Folge ist ein pausbäckiges „cherubinisches“ Gesicht, teilweise in Form grotesker Deformationen der Facies (Silva et al. 2002). Dennoch wird immer wieder betont, dass die Symptomatik bei geistig und körperlich normal Entwickelten mit gutem Allgemeinbefinden auftritt (Adler und Härle 1974).

Gegenüber der recht einheitlichen Beschreibung des Erscheinungsbildes verweist die lange Liste der einschlägigen Begriffe für die Symptomatik auf bis heute bestehende Unsicherheiten hinsichtlich der Ätiologie (Leiber und Olbricht 1966, Hollinderbäumer 1993).

Röntgenologisch wird ein so genanntes Seifenblasenbild konstatiert mit multilokulären, zystisch erscheinenden Defekten, ausgedünnter Kortikalis und Veränderungen im Corpus mandibulae, später auch im Ramus mandibulae (Peters 1979).

In den histologischen Befunden sind bei allen Patienten mehrkernige Riesenzellen vom osteoklastären Typ nachzuweisen, es zeigt sich ein vascularisiertes Gewebe von Fibroblasten. Zwischen den Riesenzellen liegen kompakte kollagene Faserbündel (Haunfelder 1967, Ramon et al. 1967, Hebert et al. 1972). Pindborg und Kramer (1992) zeigten, dass die aktivierten Läsionen deutlich mehr Riesenzellen enthalten und häufig multiple Hämorrhagien. Es sind mehrere Stadien der Entwicklung der Symptomatik histologisch beschrieben worden (Chomette et al. 1988).

Hinsichtlich der Pathogenese bestehen weiter viele Fragen. Aufmerksamkeit fand die Einschätzung von Burkhardt und Berthold (1986), dass die mehrkernigen

Riesenzellen wegen ihrer mangelnden polaren Orientierung eine Vorstufe der makrophagozytären und osteoklastären Riesenzellen sind. Die Autoren ziehen auch ein hormonelles Stimulans bei der Entwicklung der Cherubismus-Symptomatik in Betracht.

Die hier vorgelegte Zusammenstellung der Literatur ermöglicht einerseits sehr repräsentative Daten in einzelnen Aspekten, was wiederum nicht heißt, dass diese nicht von vornherein durch die Forschungsinteressen ihrer Autoren einem gewissen Betrachtungsinteresse unterlagen, welches dem Gedanken der Repräsentativität der Datenanalyse zuwiderläuft. Gleichzeitig hat die Breite der hier referierten Titel trotz ihrer Attraktivität auch den Nachteil mangelnder Spezifität der Fragestellungen, auf die Antworten gefunden werden können.

Nachfolgend wird auf die formulierten Fragestellungen eingegangen.

### **4.1 Geschlecht**

In der Vergangenheit lag gelegentlich die Aufmerksamkeit der Autoren auf den männlichen Fällen von Cherubismus. 1979 formulierte Peters den Satz: „Males are affected twice as often as females.“ Er stützt sich hierbei auf die Daten von 20 Patienten einer Familie. Diese Schlussfolgerung ist für den analysierten Stammbaum von Peters sicher richtig. Die Feststellung, dass vorwiegend Jungen betroffen seien, findet sich seither in sehr vielen Arbeiten im Einleitungsteil wieder. Beispielsweise schreiben Lo et al 2003: “In males, the penetrance is close to 100% but in females only 50-75%.“ In dieser verallgemeinernden Form ist diese Aussage jedoch nicht richtig. Basierend auf einer Fallzahl von 419 kommt diese Arbeit hier zu einem anderen Ergebnis. Die Proportion der Geschlechter in der hier vorgelegten Fallstudie ist fast exakt 1 : 1. Es fanden sich 46,9% männliche und 53,1% weibliche Patienten. Bei einer untersuchten Gruppe von 419 Fällen sind kleinere statistische Abweichungen zu erwarten, zumal das Geschlecht bei 48 Fällen nicht zu ermitteln war. Diese Werte sprechen deutlich für die Annahme einer Gleichverteilung der Geschlechter beim Cherubismus im Einklang mit den unten dargestellten genetischen Befunden.

## 4.2 Familiäre Beteiligung

Die familiäre Beteiligung in Fällen von Cherubismus ist unbestritten und als wesentlicher Indikator für eine genetische Verbreitung des Krankheitsbildes zu sehen. Die Erbllichkeit des Cherubismus wird nicht mehr angezweifelt. Ueki et al. (2001): „We and others previously mapped cherubism to chromosome 4p16.3.“ Der Erbgang wird als autosomal-dominant beschrieben (McClendon 1962). Der Prozentsatz von 23,4 % negativer familiärer Beteiligung in den vorliegenden Fällen, als Ergebnis dieser Arbeit, darf nicht vorschnell als Hinweis auf gesicherte Ausnahmen von einer genetisch gesteuerten Ätiologie gewertet werden. In der Regel blickt eine durchschnittliche Familie nicht weiter als höchstens zu den Urgroßeltern zurück, von denen längst nicht sicher angegeben werden kann, ob bei diesen Anzeichen der Erkrankung bestanden haben. Fraglich ist auch, ob der einmal aufgetretene Cherubismus nicht auch in nachfolgenden Generationen wieder latent werden kann. Schließlich gibt es in der Gruppe der nicht-familiär beschriebenen Fälle sehr häufig keine globalen, sondern sehr spezifische Fragestellungen an anderen Aspekten der Erkrankung. Bennetti et al. (1995) gehen in ihrem Bericht mit dem Titel „Cherubismo non familiare“ der Frage der diagnostischen Wertigkeit des Computertomogramms nach. Weiterhin sei gerade bei den angeblich nichterblichen Fällen auf die Schwierigkeit der Differenzialdiagnose hingewiesen. Grünebaum und Tiqua schreiben 1973 in ihrer Veröffentlichung mit den Titel „Nonfamilial cherubism: report of two cases“: „There were findings compatible with giant cell reparative granloma in biopsy specimens of the upper jaw and gingiva. On the basis of the clinical findings, the radiographic appearance, and the histopathologic results, a diagnosis of cherubism was made.“ Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass hier mit Sicherheit kein absoluter Wert in dieser Frage ermittelt wurde. Trotzdem ist der Prozentsatz der als gesichert gewerteten familiären Auftretenshäufigkeit des Cherubismus überwiegend (76,6%). In neuerer Zeit und mit den nunmehr zur Verfügung stehenden Methoden der Analyse der Erbsubstanz haben sich die schon wiederholt belegte familiäre Form des Auftretens des Krankheitsbildes weiter verfestigt (Peters 1979). Bei seiner Zusammenfassung des genetischen

Erkenntnisstandes verweist Petschler (2003) auf die Arbeiten von Mangion et al. (2000) und anderer, die übereinstimmend auf das für den Cherubismus relevante Chromosom 4p16.3 verweisen. Schließlich gelang es Ueki et al. (2001) die Punktmutation (13369C>G) im SH3BP2-Gen zu identifizieren. Bei Familienmitgliedern, die keine Merkmalsträger waren, sind vergleichbare Mutationen nicht ermittelt worden (Petschler 2003).

### 4.3 Erstmanifestationsalter

Noch 1982 verweist Graf auf ein Erstmanifestationsalter von 5,4 Jahren, während von anderen Autoren schon frühere Daten genannt werden. Die in die Ergebnisse aufgenommene Abbildung 15 zur Erstmanifestation (siehe Seite 58) verwendete Gruppierung der Daten bedarf einer Detailangabe. Es liegen nämlich tatsächlich zwei Werte mit der Altersangabe 0 Monate vor, die in der Grafik so nicht auffallen, nämlich Cherubismus-Diagnosen direkt nach der Geburt. Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Dissertation sind die umfassenden Daten zur Erstmanifestation, die nicht normal verteilt sind, sondern einen signifikanten Einschnitt im Alter von 61 bis 70 Monaten aufweisen. Es kann diskutiert werden, dass hier eine ätiologisch bedingte Systematik vorliegt, die an die frühen Überlegungen von Jones (Jones 1950) erinnert:

„From the beginning, I have been of the opinion that the permanent teeth are in some way associated with this bone disturbance. It seems rather more than coincidental that a lesion which can involve the entire dental area (and which, with few exceptions, involves no other part of the body) should have nothing to do with the permanent teeth. The lesion usually begins with the appearance of the second dentition and regresses when the permanent teeth in the involved area have been shed. It may be related to the abnormal development of the third and, in some cases, the second permanent molars.

If, indeed, this condition is associated with injury, it may be that the pressure of the growing permanent teeth constitutes a harmful stimulus to the bone of the jaw. In the presence of such a stimulus, a reaction

may then occur in the jawbones of susceptible persons. An alternative explanation may be an excessive osteolytic action by the growing teeth in familiarly susceptible bones. When the teeth are shed, improvement occurs.“

Beim Cherubismus könnte es sich um eine Erkrankung handeln, die in gewisser Hinsicht parallel zur Dentition abläuft. Der beobachtete Rückgang der Erstmanifestationen (siehe Seite 58, Abbildung 15) weist Parallelen zur ersten und zweiten Dentition auf. Der Einschnitt scheint an dem Alterssegment zu liegen, wo die erste Dentition normalerweise abgeschlossen ist und gleichzeitig die zweite noch nicht begonnen hat. Es herrscht zu dieser Zeit eine gewisse Ruhe in den Kieferknochen, die nicht durch Zahndurchbruch gestört wird. Es könnte eingewendet werden, dass die erste Dentition normalerweise mit 30 Monaten abgeschlossen ist und die zweite Dentition mit 5-6 Jahren also 60-72 Monaten beginnt. Der statistisch hochsignifikante Einschnitt findet sich aber bei 61-70 Monaten und nicht wie auf den ersten Blick zu erwarten wäre zwischen 30 und 60 Monaten. Sollten sich aus diesem statistischen Befund Hypothesen in Hinsicht eines odontogenen Geschehens beim Cherubismus ergeben, so ist diese zeitliche Differenz durchaus erklärlich. Wird ein odontogenes Geschehen angenommen, dann sind zwischen 30 und 60 Monaten keine Neuerkrankungen zu erwarten, aber gerade hier treten in der Abbildung 15 die meisten Diagnosen auf. Dies liegt vermutlich an dem zeitlichen Vorlauf vom Auftreten der Erkrankung bis zum Erkennen einer Erkrankung durch die Eltern und letztlich der Diagnosestellung durch einen geeigneten Therapeuten. Dieser zeitliche Vorlauf bis zur Diagnose kann durchaus eine Zeit von 2-3 Jahren in Anspruch nehmen. Ein odontogenes Geschehen, wie es Jones (Jones 1950, Jones et al. 1965) ursprünglich wegen der Lokalisation des Cherubismus in zahntragenden Abschnitten annahm, lässt sich nach Petschler (2003) folgendermaßen erklären:

„Der Zeitpunkt der Manifestation des Cherubismus und die lokale Begrenzung auf die Ober- und Unterkiefer könnten auf einen Zusammenhang mit der Zahnentwicklung hinweisen. Diese Theorie ist mit den bisher dargestellten Mechanismen nun auch erklärbar. Signale, die an die Mandibula oder Maxilla während des Wachstums durch die extrazelluläre Matrix gelangen, werden durch den Zahndurchbruch der

zweiten Dentition getriggert. Die Erhöhung der Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit, die beim Zahndurchbruch eine sehr wichtige Rolle spielt, wird sehr wahrscheinlich ebenfalls durch Signalmoleküle gesteuert. Hierbei könnten Signalproteine des SH3BP2 mit involviert sein, so dass die Läsionen ein Ergebnis des gestörten Gleichgewichts zwischen Osteoblasten und Osteoklasten sein könnten.“

#### **4.4 Schweregrade**

Schon früh wurde über einen möglichen Zusammenhang von Schweregrad und dem Alter beim Auftreten der Erkrankung nachgedacht (Anderson und McClendon 1962, Hamner und Ketcham 1969). 1985 formulieren Zachariades et al. folgenden Satz: „The earlier it is present, the faster it grows.“

In dieser Untersuchung wurden 419 Fälle analysiert, von denen 320 in die Grade 1-3 nach Fordyce klassifiziert werden konnten. Das Ergebnis war ein Verhältnis von Grad 1 (40%), zu Grad 2 (38,5%) zu Grad 3 (21,5%), was einer Relation von 2 : 2 : 1 entspricht. Die durchgeführten Berechnungen dieses Aspektes (siehe Seite 63, Abbildungen 19 und 20) unter Zuhilfenahme der Gradeinteilung von Fordyce führten zu einem weiteren wesentlichen Teilbefund der hiesigen Studie. Es wird ein signifikanter reziproker Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und ihrer zeitlichen Manifestation nachgewiesen. Dies kann nicht besonders verwundern, denn der stärkere Ausprägungsgrad des Cherubismus sollte erwartungsgemäß eher auffällig werden. In dieser Klarheit ist gleichwohl kein Beleg für diesen Zusammenhang bekannt.

Die im Ergebnisteil erwähnte linkssteile und rechtsschiefe Kurvencharakteristik der Analyse der Erstmanifestation (siehe Seite 58, Abbildung 15) zeigt, dass die besonders schwere Ausformung des Cherubismus eher relativ früh zu beobachten ist und sich später allmählich verringert, was für die schon häufiger erwähnte Selbstreduzierung der Symptomatik spricht.

#### 4.5 Relation Unter- und Oberkieferbeteiligung

Die in der Literatur zu findende Beobachtung, dass es überwiegend eine Beteiligung des Oberkiefers beim Cherubismus gibt, der selten nie betroffen ist, kann auch in der hiesigen Studie überzeugend demonstriert werden (siehe Seite 64). Graf kommt 1982 auf einen Wert von 60,5% für die Beteiligung von Ober- und Unterkiefer. Die hier durchgeführten Berechnungen kommen auf einen ähnlichen Wert von 59,94%. Der Unterkiefer ist demnach in 40,06% der Fälle alleinig betroffen.

#### 4.6 Zahnbeteiligungen

Es sind diverse Anomalien und Beeinträchtigungen am Zahnsystem berichtet worden wie vorzeitiger Milchzahnverlust (Grau 1985), verlagerte, gelockerte, retinierte oder ganz fehlende Zähne und Resorptionen an den Wurzeln (Opitz und Wittstock 1990). In dieser Fallstudie ergeben sich überzeugende Hinweise auf die Schwerpunkte dieser Zahnbeeinträchtigung in der isolierten und kombinierten Auftretenshäufigkeit der Verlagerung von Zahnkeimen und bei den Nichtanlagen der Zähne (siehe Seite 65). Ohne jegliche Zahnbeteiligung wurden nur knapp 10 Prozent der Fälle ermittelt. Die Pathogenese der Veränderungen am Zahnsystem ist umstritten. Jones schreibt 1965 in diesem Zusammenhang :

„It seems rather more than coincidental that a lesion which can involve the entire dental area (and which, with few exceptions, involves no other part of the body) should have nothing to do with the permanent teeth.“

Im Gegensatz hierzu schreibt Sitzmann 1973: „Nun ist es allerdings noch nicht mit Sicherheit geklärt, ob es sich bei dieser Art der Geschwülste um echte Tumoren handelt oder nur um eine abartige reaktive Wucherung des Bindegewebes als Ausdruck von Läsionen. Ein odontogenes Geschehen, wie es Jones ursprünglich wegen der Lokalisation des Cherubismus in zahntragenden Kieferabschnitten annahm, läßt sich nicht erhärten.“

#### 4.7 Diagnose

Manche Autoren sehen bezüglich der Diagnose des Cherubismus nur geringe Schwierigkeiten (Aiken 1962), während Grau (1985) vor einer einfachen Gleichsetzung des physiognomischen Bildes im Sinn einer sicheren Diagnose warnt. Angesichts der Vielzahl vergleichbarer Krankheitsbilder beispielsweise der Fibrösen Dysplasie, des Ossifizierenden Fibroms, des Fibroosteoms, des Hyperparathyreoidismus, des Zentralen Riesenzellgranuloms oder des McCune-Albright-Syndroms fordert Petschler (2003) eine sorgfältige Differenzialdiagnose unter Berücksichtigung vor allem der röntgenologischen sowie der histologischen Befunde und der Familienanamnese. Die Erfassung der unterschiedlichen diagnostischen Prozeduren zeigte vor allem die Überlegenheit der Computertomografie als Ergänzung der klassischen röntgenologischen Untersuchungen zum Zwecke der Operationsplanung. Zur Diagnosestellung ist die Orthopantomographie als Ergebnis dieser Dissertation ausreichend (Wackerle et al. 1987). Im Wesentlichen finden sich normale Laborbefunde für das Blut, die alkalische Phosphatase ist in 10,5 % der Fälle erhöht.

#### 4.8 Therapie

Ermittelt wurde auch die Häufigkeit des Einsatzes wesentlicher therapeutischer Verfahren wie Verlaufskontrolle, Osteotomie und Kürettage. Es ergab sich ein Probabilitätswert von  $p = .0003$  und damit ein signifikantes Ergebnis für den unterschiedlich häufigen Einsatz der genannten therapeutischen Verfahrensweisen, wonach sich die Zurückhaltung hinsichtlich der Kürettage-Praxis zweifelsfrei feststellen ließ, die in einer geringeren Zahl von Fällen praktiziert, dafür aber deutlich früher eingesetzt wurde. Der Erfolg der einzelnen therapeutischen Maßnahmen lässt sich nicht zweifelsfrei ermitteln, da nur wenige langfristige Erfolgskontrollen wie beispielsweise bei von Wown (2000) durchgeführt wurden. Die überwiegende Mehrheit der gefundenen Literatur ist rein kasuistischer Natur. Schon Hamner und Ketcham (1969) hatten auf zurückhaltende Maßnahmen hinsichtlich der Extraktion von Zähnen hingewiesen,

auch Petschler (2003) schließt sich dem an und empfiehlt modellierende Osteotomien und Kürettagen mit weit gehendem Erhalt der Zähne und der Zahnkeime mit Schonung des Nervus alveolaris inferior. Eine „aktive Therapie“ sei in der Regel wegen der verhältnismäßig günstigen Prognose mit gelegentlich beobachtetem Rückgang der Symptomatik nicht zu empfehlen (Hollinderbäumer 1993). Die genannten chirurgischen Maßnahmen sollen nur eingesetzt werden, wenn die funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen so groß werden, dass ein weiteres Abwarten nicht vertretbar ist (von Wowern, 2000).

Nach Auswertung der gesamten Literatur kann folgende Therapieempfehlung formuliert werden:

Grad 1: Verlaufskontrolle,

Grad 2: Verlaufskontrolle; nur bei starker funktioneller oder sehr starker psychischer Beeinträchtigung durch die ästhetischen Nachteile chirurgische Maßnahmen in Form von Kürettage oder modellierender Osteotomie,

Grad 3: Chirurgie, wie Grad 2.  
(Gradeinteilung nach Fordyce 1976)

Cherubismus geht in 70% der Fälle mit Zahnfehlstellungen einher. Daher stellt sich die Frage, ob in der floriden Phase eine kieferorthopädische Behandlung erfolgen sollte. Auf diese Fragestellung wird in der Literatur nur vereinzelt eingegangen. Einige Autoren sind der Ansicht es solle jegliche Art der Therapie unterbleiben (Cahn 1952, Seward und Hankey 1957, McClendon 1962). Andererseits berichten Morley und Stoneman 1984 von einem zehn jährigen Jungen, der über zwei Jahre kieferorthopädisch mit einer festsitzenden Apparatur in Verbindung mit einem high pull Headgear behandelt wurde. Diese Behandlung führte zu keiner Exazerbation des Cherubismus. Hier wurde allerdings parallel eine chirurgische Therapie in Form einer Kürettage der betroffenen Bereiche vorgenommen. Es kann an dieser Stelle diskutiert werden, dass kieferorthopädische Maßnahmen das Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und Osteoklasten stören. Dies könnte im Ergebnis eine Signalwirkung auf die

betroffenen Kieferabschnitte haben. Der zugrunde liegende Mechanismus entspricht dem von Petschler 2003 im Zusammenhang mit dem Zahndurchbruch geschilderten Geschehen (siehe Seite 75). Es sollte die Möglichkeit einer Verschlimmerung der Erkrankung immer in Betracht gezogen werden und im Zweifelsfall die kieferorthopädische Spätbehandlung als mögliche Option gewählt werden.

#### **4.9 Klassifikationssysteme**

Die in dieser Dissertation angewendete Klassifizierung nach Fordyce (1976, veröffentlicht 1978 von Arnott) stellt eine praktikable Möglichkeit dar, das Krankheitsbild einfach und doch präzise zu beschreiben. In der Literatur wird von dieser Möglichkeit jedoch nur selten (4,5%) Gebrauch gemacht. Auch die anderen erwähnten Systeme fanden in der Literatur keine nennenswerte Anerkennung. Die Einteilung nach Seward und Hankey (1957) ist ebenfalls eine geeignete Klassifizierung der Erkrankung Cherubismus. Im Vergleich dieser beiden Systeme überzeugt das System nach Fordyce (1976) aber durch die präzisere Abgrenzung der einzelnen Grade zueinander. Motamedi (1998) unterscheidet Grad I bis V, diese 5 Grade teilen sich in insgesamt weitere 16 Klassen auf. Jede dieser 16 Klassen lässt sich zusätzlich noch in eine von 4 Unterklassen einteilen. Es ergeben sich somit 64 unterschiedliche Klassen zur Einteilung einer Erkrankung der beiden menschlichen Kiefer. Die Verwendung solcher Unterklassen scheint jedoch nicht sinnvoll zu sein. Eine Beteiligung des Processus condylaris wird in der vorliegenden Studie in nur 3 aller Fälle der Grundgesamtheit gefunden. Die Beteiligung des Processus coronoideus stellt hingegen den Normalfall dar und findet sich bei fast allen Betroffenen. Weiterhin wird bei den Graden I bis IV danach unterschieden, ob sich Zeichen von Wurzelresorptionen finden oder nicht. Dieses Kriterium ist ebenfalls nicht besonders geeignet, da Zeichen von Wurzelresorptionen nur in 18% der Fälle vorkommen (44 Fälle von 235 Fällen nach den Graden I bis IV). Ausprägungsgrade und Verlaufsformen des Cherubismus sind so mannigfaltig, dass es schwierig ist, Einvernehmen über klassifikatorische Kriterien herzustellen, die gleichzeitig im klinischen Gebrauch

operabel sind. Die überaus differenzierte Einteilung von Kalantar Motamedi (1998) hat sich wohl gerade deshalb im klinischen Alltag untauglich gezeigt und nicht durchgesetzt.

#### **4.10 Mehrfachveröffentlichungen**

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Literaturarbeit handelt, wird an dieser Stelle auch das Thema Literaturbeschaffung erörtert. Wie schon ausführlich im Teil Material und Methoden geschildert wird, ist es auch im Zeitalter der Elektronik nicht ohne weiteres möglich, sozusagen auf Knopfdruck, an wissenschaftliche Texte zu gelangen.

Ein weiteres Problem sind gleiche oder leicht abgewandelte Texte, welche in verschiedenen Zeitschriften veröffentlicht wurden. Diese Mehrfachveröffentlichungen sind durch elektronische Systeme nicht erkennbar. Diese Art der Mehrfachveröffentlichungen wird erst bei der intensiven Studie der Literatur auffällig.

Hierbei können zwei Arten von Mehrfachveröffentlichungen unterschieden werden:

a) Dieselben Fälle werden nach unterschiedlichen wissenschaftlichen Ansätzen untersucht und beschrieben. Wird beim später veröffentlichten Artikel auf die frühere kasuistische Veröffentlichung deutlich hingewiesen, so ist hier von guter wissenschaftlicher Praxis auszugehen. Insgesamt liegen hier fünf derartige Arbeiten vor, bei denen der Hinweis auf eine frühere Veröffentlichung vorliegt, wenngleich auch teilweise schwer zu finden. Dies entspricht einem Anteil von 1,2% und ist somit statistisch wenig relevant.

b) Veröffentlichung gleicher oder leicht abgeänderter Artikel in unterschiedlichen Zeitschriften, ohne neue wissenschaftliche Erkenntnisse. Insgesamt liegen hier vier derartige Arbeiten vor. In zwei Fällen wurde die gleiche Arbeit zweimal veröffentlicht (Schindel et al. 1974, Schultze-Mosgau et al. 2002 und 2003). Die Arbeit von Schindel wurde erstmalig 1973 von Grünebaum und Tiqua

veröffentlicht. Jeweils auffällig ist die Verwendung der identischen Abbildungen. Vaillant et al. veröffentlichte 1988 und 1989 die gleiche Arbeit einmal in französischer Sprache und einmal in englischer Sprache. Hier berichtet er über dieselben drei Fälle mit denselben Abbildungen. 1995 berichtet Vaillant nochmals über die drei bekannten Fälle, hier fehlt ein Hinweis auf die frühere Veröffentlichung. Zusätzlich berichtet er aber über einen weiteren Fall. Auch dieser Fall wurde bereits vorher veröffentlicht (Belloc et al. 1993). Hier fehlt der Hinweis auf die frühere Veröffentlichung. Dieses Verhalten spiegelt 1% der Veröffentlichungen zum Thema Cherubismus wieder und ist somit statistisch kaum relevant.

## 5. Zusammenfassung

Cherubismus ist eine sehr seltene Erkrankung, die nach der WHO-Klassifikation der Gruppe der nicht neoplastischen Läsionen des Knochens zugeordnet wird. Eine systematische Suche nach Fallberichten hat ein Konvolut von 419 in der internationalen Literatur erfassten Fällen des Krankheitsbildes hervorgebracht. Die damit auswertbaren Variablen sind geeignet, weitestgehend repräsentative Einschätzungen zu wesentlichen Fakten zu treffen, die es nunmehr erlauben, die eingangs formulierten Fragestellungen zu beantworten.

Die Geschlechterverteilung der Fälle von Cherubismus ist zweifelsfrei proportional und ein substanzielles Überwiegen von Hinweisen auf eine familiäre Beteiligung stützt die allgemeingültige Auffassung, dass es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung handelt. Der Erbmodus ist autosomal dominant.

Zu einem beachtlichen Befund führt die statistische Analyse der Verteilungsform der Daten zur Erstmanifestation. Es liegt keine Normalverteilung vor, sondern so etwas wie eine Aneinanderreihung von zwei Normalverteilungen mit einer signifikanten Zäsur in der Mitte. Hier ist ein Hinweis auf die bereits zu Beginn der Cherubismusforschung durch Jones eingebrachte Überlegung eines odontogenen Geschehens zu sehen. Die durchgeführten Berechnungen erhärten die schon mehrfach geäußerte Hypothese eines ursächlichen Zusammenhanges zur Dentition.

Die Daten zur Unter- und Oberkieferbeteiligung, Zahnbeteiligung, diagnostische und therapeutische Methoden werden einer gründlichen statistischen Analyse unterzogen.

Sämtliche Fallberichte werden vom Autor nach dem Klassifikationsvorschlag von Fordyce kategorisiert, da nur in einem sehr kleinen Teil der Fälle bereits eine entsprechende Gradeinteilung vorgenommen worden war. Diese Gradeinteilung in drei Stufen erweist sich in den Berechnungen als zuverlässig für weitere Analysen. Die wissenschaftliche Literaturbeschaffung ist auch im Zeitalter des Internet eine ausgesprochen zeitintensive Angelegenheit. Das Problem der Mehrfachveröffentlichungen stellt glücklicherweise nur eine sehr kleine Randerscheinung dar. Bei 99% der Veröffentlichungen kann von guter wissenschaftlicher Praxis ausgegangen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abbey FS, Reece CH (1961) Cherubism report of three cases. *J Oral Surg* 19: 63-70
- Addante RR, Breen GH (1996) Cherubism in a patient with Noonan's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 210-213
- Adler CP, Härle F (1974) Zur Differentialdiagnose osteofibröser Kiefererkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 58: 308-314
- Ahmadi AJ, Pirinjian GE, Sires BS (2003) Optic neuropathy and muscular chorioretinal folds caused by orbital cherubism. *Arch Ophthalmol* 121: 570-573
- Aiken HE (1962) Cherubism. *Am J Dis Child* 103: 697-701
- Al-Gazali LI, Khidr A, Prem Chandran JS (1993) Cherubism, optic atrophy and short stature. *Clin Dysmorphol* 2: 140-141
- Ames JR, Johnson RP, Stevens EA (1980) Computerized tomography in Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Surg* 38: 145-149
- Ammaturo MV, Sessa M, Poladas G, Fortunato G (1979) Familial fibrous dysplasia of the jaw (cherubism). Report of three cases. *Rays* 4: 17-30
- Anderson DE, McClendon JL (1962) Cherubism -. hereditary fibrous dysplasia of the jaws. *Oral Surg* 15: 5-10
- Arnott DG (1978) Cherubism - an initial unilateral presentation. *Br J Oral Surg* 16: 38-46
- Ayoub AF, El-Mofty SS (1993) Cherubism: report of an aggressive case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 702-705
- Backman A, Hakala P, Kouvalainen K (1967) Cherubism-fibrocystic dysplasia of the jaws. *Ann Paediatr Fenn* 13: 154-158
- Battaglia A, Merati A, Magit A (2000) Cherubism and lower airway obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 573-574
- Beaman FD, Bancroft LW, Peterson JJ, Kransdorf MJ, Murphey MD, Menke DM (2004) Imaging characteristics of cherubism. *Am J Roentgenol* 182: 1051-1054
- Beasley DJ, Le Jeune FE (1996) Fibro-osseous lesions of the head and neck. *J La State Med Soc* 148: 413-415
- Becelli R, Marini AM, Carboni A (1998) Protocollo diagnostico del cherubismo. *Minerva Stomatol* 47: 447-451
- Becker R, Schneider G (1962) Die Erkennung und Behandlung der fibrösen Dysplasie der Kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z* 17: 155-157
- Behbehani EMH, Al-Sayegh HH, Al-Ramzi AH (2003) Cherubism - a case report. *J Dent Res* 82: 442
- Belloc JB, Divaris M, Caneemi GF, Vaillant JM (1993) Le cherubisme. Apropos d'un cas majeur. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 94: 152-158
- Benetti C, Crippa R, Mazza M, Bassetti E (1995) Cherubismo non familiare. Descrizione de un caso clinico. *Minerva Stomatol* 4: 119-126
- Bermudo Añino L, Gomez de la Mata Andres J, Gutierrez Perez JL, Garcia Perla A (1996) Querubismo. Caso clínico. Cherubism. A clinical case. *Rev Esp Estomatol* 34: 33-38
- Beynon AD (1970) Histochemical studies on giant-cell lesions of the jaws. *J Pathol* 101:54

- Bianchi SD, Bocardi A, Mela F, Romagnoli R (1987) The computed tomographic appearances of cherubism. *Skeletal Radiol* 16: 6-10
- Bindu S, Mulay S, Kulkarni D (2001) Cherubism a differential diagnosis of multinucleate giant cell lesions of the jaw. *Indian J Pathol Microbiol* 44: 489-490
- Binger T, Rücker M, Saueressig K, Müller-Molaian I, Spitzer WJ (2002) Enossale Implantate bei Cherubismus - Ein Fallbericht. *Dtsch Zahnärztl Z* 57: 115-117
- Blanchet-Heyraud C, Cosnes A, Raulo Y, Wechsler J, Revuz J (1991) Chérubisme: deux observations familiales. *Cherubism: 2 familial cases. Ann Dermatol Venereol* 118: 769-770
- Bloch C, Harvey MP (1968) Radiological notes. *J Mt Sinai Hosp N Y* 25: 436-438
- Boccardi A (1984) Aspetti radiologici del cherubinismo. *Radiological aspects of cherubism. Minerva Stomatol* 33: 629-634
- Bohdanowicz F, Klemczynska I, Rydosz J, Szer H (1967) Cherubizm. *Cherubism. Czas Stomatol* 20: 809-818
- Bounhir B, Aziz NE, Chellaoui M, Dafiri R (2003) Chérubisme. *Cherubism. J Radiol* 84: 867-869
- Bradley TJ Jr, Blankenship BJ, Stout RA, Wiston DA, Lung RE (1967) Bilateral giant cell reparative granulomas with appearance of cherubism: report of case. *J Oral Surg* 25: 555-560
- Brandimarte F (1968) Cherubismo displasia fibrosa freditaria delle ossa mascellari. Considerazioni su un caso. *Giornale Batteriol Virol Immunol* 61: 350-364
- Brannin DE, Christensen OR (1954) Bilateral giant cell tumors of the mandible in siblings: report of cases. *J Oral Surg* 15: 247-251
- Bruce KW, Bruwer A, Kenney RL (1953) Familial intraosseous fibrous swellings of the jaws (cherubism). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 6: 995-1014
- Burkhardt A, Berthold H (1986) Cherubismus. Klinische und morphologische Beobachtungen. *Cherubism. Clinical and morphological studies. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 10: 257-263
- Burland JG (1962) Cherubism: Familial Bilateral Osseous Dysplasia of the Jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 15: 43-68
- Burman LB (1973) Cherubism. A case report. *J New Jersey Dent Ass* 44: 32-33
- Cahn IR (1952) Familial fibrous dysplasia of the jaws. *Oral Surg* 5:1018
- Cammisa M (1970) Il cherubinismo. Studio di un nucleo familiare affetto da displasia fibro-cistica dei mascellari. *Cherubism. Study of a familial group with fibro-cystic dysplasia of the jaws. Radiol Med* 56: 329-341
- Cannon ML, Spiegel RE, Cooley RO (1983) Hereditary fibrous dysplasia of the jaws (cherubism) report of case. *J Dent Child* 50: 292-295
- Carroll AL, Sullivan TJ (2001) Orbital involvement in cherubism. *Clin Experiment Ophthalmol* 29: 38-40
- Cassarino G, Rizzo R, Lupano M (1984) Cherubism, fibrous dysplasia of the jaws. A clinical case. *Minerva Stomatol* 33: 469-471
- Cataldo E, Santis HR (1992) A clinico-Pathologic presentation: Cherubism. *J Mass Dent Soc* 41: 5
- Cavezian R, Pasquet G, Folliguet M, Iba-Zizen MT, Cabanis EA (1981) Contribution à l'étude radiologique du chérubinisme. A propos de 2

- observations, apport de la tomodynamométrie. Radiological examinations in cherubism. Value of computed tomography in two cases. *J Radiol* 62: 373-376
- Chomette G, Auriol M (1987) Bone dysplasias and dystrophies. The viewpoint of the anatomo-Pathologist. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 88: 15-19
- Chomette G, Auriol M, Ragot JP (1987) A peculiar form of osteodysplasia cherubism. Apropos of 3 cases with histoenzymologic and ultrastructural studies. *Arch Anat Cytol Pathol* 35: 69-75
- Chomette G, Auriol M, Guilbert F, Vaillant JM (1988) Cherubism. Histoenzymological and ultrastructural study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17: 219-223
- Chossegros C, Blanc JL, Cheynet F, Vitton J (1990) Le chérubisme. A propos de l'observation de trois familles. Cherubism. Apropos of case reports of 3 families. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 91: 23-32
- Cornelius EA, McClendon JL (1969) Cherubism - hereditary fibrous dysplasia of the jaws. Roentgenographic features. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 106: 136-143
- Corona-Rivera E, Padilla HM, Garzon-de-la-Mora M, Oelgado ML, Zavala C, Nazara-Cazorla Z, Hernandez A, Cantu JM (1980) Aspects cliniques et genetiques du cherubisme. *Schweiz Rundsch Med Prax* 69: 1683-1688
- Daramola JO, Ajagbe HA, Komolafe F, Williams DM (1982) Cherubism: a variation of fibrous dysplasia of the jaws. *Trop Doct* 12: 125-129
- Davis GB, Sinn DP, Watson SW (1983) Case 43, part II Cherubism. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 119-120
- De Pina-Neto JM, De Souza NV, Velludo MA, Perosa GB, De Freitas MM, Colafêmina JF (1998) Retinal changes and tumorigenesis in Ramon syndrome follow-up of a Brazilian family. *Am J Med Genet* 77: 43-46
- Dechaume M, Grellet M, Payen J, Bonneau M, Guilbert F, Boccaras S (1962) Cherubism. Apropos of 5 recent cases. *Presse Med* 70: 2763-2766
- Derie E (1972) Cherubisme. *Rev Belge Med Dent* 27: 365-370
- De Padua Bertelli A (1990) Querubismo - una sindrome de heranca monogenica autossomica dominante. *Ann Paul Med Chir* 117: 15-30
- De Tomasi DC, Hann JR, Stewart HM Jr (1985) Cherubism report of a nonfamilial case. *J Am Dent Assoc* 111: 455-457
- Dominok GW, Knoch GH (1982) Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenerkrankungen. 3. Aufl., VEB Fischer, Jena
- Do Valle JC, Dos Santos RB, Ebling H (1970) Querubismo. Apresentação de caso. Cherubism. Case report. *Rev Fac Odontol P Alegre* 12: 153-160
- Dominguez FV, Keszler A (1985) Querubismo patología y diagnóstico. Análisis de siete casos. *Rev Assoc Odontol Argent* 72: 136-138
- Dubin B, Jackson IT (1990) The use of liposuction to contour cherubism. *Plast Reconstr Surg* 86: 996-998
- Dukart RC, Kolodny SC, Polte HW, Hooker SP (1974) Cherubism report of case. *J Oral Surg* 32: 782-785
- El-Toraei M C (1960) A case of non-hereditary "cherubism". *Vestn Khir I I Grek* 84: 107-110

- Epstein LZ (1972) Dva sluchaia kheruvizma. 2 cases of cherubism. Stomatologija (Mosk) 51: 88
- Essafi Z, Slesinger MJ (1976) Cherubisme. Apropos d'un cas. Rev Stomatol Chir Maxillofac 77: 54-5
- Faircloth WJ Jr, Edwards RC, Farhood VW (1991) Cherubism involving a mother and daughter case reports and review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 49: 535-542
- Flanagan AM, Mangion J, Townend JV, Stratton MR (2000) A case of Cherubism. J Bone Miner Res 15: CC4
- Fleszar I, Mlosek K (1975) Cherubizm. Cherubism. Pol Przegl Radiol Med Nukl 39: 17-24
- Fleuchaus PT, Buhner WA (1967) Cherubism treated by curettage und autogenous bone chips: report of case. J Oral Surg, 25: 348-55
- Foissin B, Ohanian D (1965) A propos de deux observations de cherubisme. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 82: 467-72
- Fonseca LC, Freitas JB, Maciel PH, Cavalcanti MG (2004) Temporal bone involvement in Cherubism: case report. Braz Dent J 15: 75-78
- Font RL, Blanco G, Soparkar CN, Patrinely JR, Ostrowski ML (2003) Giant cell reparative granuloma of the orbit associated with cherubism. Ophthalmology 110: 1846-1849
- Franklin AW (1957) Three cases of cherubism. Proc R Soc Med 51: 286-288
- Freitag V, Zieger G, Hell B (1984) Zur Differentialdiagnose der fibrösen Dysplasie und verwandter Knochenprozesse am Kiefer. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 8: 20
- Friedman E, Eisenbud L (1981) Surgical und Pathological considerations in cherubism. Int J Oral Surg 10: 52-57
- Frigyesi G (1956) Cherubismus - Familiäre fibröse Dysplasie der Kiefer. Rofo 84: 613-617
- Furlani G, Casseler F, Lovato GP, Albrigo S, Stefani R (1983) Il cherubismo. Cherubism. Minerva Stomatol 32: 387-392
- Gabryelewicz MB, Wejroch-Kowalska M (1975) Cherubizm w trzecim pokoleniu. Cherubism in the 3rd generation. Patol Pol 26: 133-139
- Getman II (1973) Kherubizme. Pediatr Mosk Med 52: 64-66
- Goia F, Cappella M, Gilardino MO (1990) Mandibular cherubism. Report of a clinical case clinico-therapeutic aspects. Minerva Ortognatod 8: 207-209
- Graf A (1982) Klinisch-genetische Untersuchungen bei Cherubismus. Versuch einer Gesamtdarstellung und differentialdiagnostischen Abgrenzung. Med. Dissertation. Universität Greifswald
- Grau H (1985) Cherubismus - eine vererbliche Erkrankung des Kiefer-Gesichtsskeletts. Zahnmed. Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg
- Grau H, Hardt N, Steinhauser EW (1986) Verlaufformen und Therapiemaßnahmen beim Cherubismus. Schweiz Monatsschr Zahnmed 96: 835-43
- Greess H, Lehner B, Neukam FW, Bautz W (2002) Symmetrische Wangenschwellung. Symmetrical cheek swelling. Radiologe 42: 569-570
- Grünebaum M, Tiqua P (1973) Non familial cherubism: report of two Cases. J Oral Surg 31: 632-635

- Gupta N, Singh PP, Singh UR (2002) Cherubism. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 54: 229-231
- Haisová L, Malypetrová B (1972) Cerubismus. *Cherubism. Cesk Stomatol* 72: 419-425
- Hamner JE (1969) The demonstration of perivascular collagen deposition in cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 27: 129-141
- Hamner JE, Ketcham AS (1969) Cherubism: an analysis of treatment. *Cancer* 23: 1133-1143
- Hardt N (1984) Szintigraphische Beurteilung von Knochentumoren und tumorähnlichen Knochenerkrankungen des Gesichtsschädels. In: Schwenzer GN (Hrsg) *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Stuttgart S 3-6
- Haring JI (1999) Case study. *Cherubism. RDH* 19: 14
- Harris M (1968) Cherubism and the osteoclastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 25: 613-619
- Hart W, Schweitzer DH, Sloopweg PJ, Grootenhuis LS (2000) Een man met cherubisme. Man with cherubism. *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 34-38
- Haunfelder D (1967) Der "Cherubismus", eine familiär auftretende Erkrankung der Kieferknochen. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl* 49: 59-71
- Hawes MJ (1989) Cherubism and its orbital manifestations. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 5:133-140
- Hebert JM, Fraire AE, Reid R (1972) Cherubism report of case. *J Oral Surg* 30: 827-831
- Henry F, Testelin S, Gauvin AC, Poirier J, Henry E (2003) Chérubinisme intérêt de l'imagerie et de l'embolisation préopératoire. *J Radiol* 84:1774-1778
- Herrera RC, Herrera M (1969) Displasia fibrosa querubismo. Fibrous dysplasia cherubism. *Rev Esp Estomatol* 25: 419-422
- Hille JJ, Buch B, Evans WG, Shakenovesky B, Butz S (1986) Cherubism: two case reports and a review of the literature. *J Dent Assoc S Afr* 41: 461-466
- Hiroto I, Nomura Y, Shin T, Tomita S, Nakajima T (1967) Cherubism (familial fibro-osseous disease of the jaws). *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 70: 1237-1242
- Hitomi G, Nishide N, Mitsui K (1996) Cherubism: diagnostic imaging and review of the literature in Japan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 81: 623-628
- Hollinderbäumer U (1993) Studien zur Geschichte des Cherubismus-Syndroms. *Med. Dissertation Universität Würzburg*
- Hogan W, Liebner EJ (1957) Familial fibrous swelling of the jaws. *J Pediatr* 51: 554
- Hoppe W, Spranger J, Hansen HG (1966) Cherubismus: Familiäre fibröse Dysplasie der Kieferknochen. *Arch Kinderheilkd* 174: 310-320
- Hoyer PF, Neukam FW (1982) Cherubismus - eine osteofibröse Kiefererkrankung im Kindesalter. *Cherubism - an osteofibrous jaw disease in childhood. Klin Pädiatr* 194: 128-131
- Indo H, Sato T, Suenaga S, Noikura T (1999) A case of hereditary cherubism. *Oral Radiol* 15: 37-42
- Ireland AJ, Eveson JW (1988) Cherubism a report of a case with an unusual post-extraction complication. *Br Dent J* 164: 116-117

- Irfan S, Cassels-Brown A, Hayward JM, Corrigan AM (1997) Orbital cherubism. *Orbit* 16: 109-112
- Jones WA (1933) Familial multiocular cystic disease of the jaws. *Am J Cancer* 17: 946-950
- Jones WA (1965) Cherubism. A thumbnail sketch of its diagnosis and a conservative method of treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 20: 648-653
- Jones WA, Gerrie J, Pritchard J (1950) Cherubism - a familial fibrous dysplasia of the jaws. *J Bone Joint Surg Br* 32: 334-347
- Karaca I, Ugar DA, Re Silva EC, Souza PEA, Barreto DC, Dias RP, Gomez RS (2004) An extreme case of cherubism. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 274
- Katz JO, Underhill TE (1994) Multilocular radiolucencies. *Dent Clin North Am* 38: 63-81
- Katz JO, Dunlap CL, Ennis RL (1992) Cherubism report of a case showing regression without treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 50: 301-302
- Kaugars GE, Niamtu J 3rd, Svirsky JA (1992) Cherubism diagnosis, treatment, and comparison with central giant cell granulomas and giant cell tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 369-374
- Kerley TR, Schow CE Jr (1981) Central giant cell granuloma or cherubism. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 51: 128-130
- Khalifa MC, Ibrahim RA (1988) Cherubism. *J Laryngol Otol* 102: 568-570
- Khosla VM, Korobkin M (1970) Cherubism. *Am J Dis Child* 120: 458-461
- Kolesov AA, Panikarovskii VV, Roginskii VV (1973) Cherubism swoebrasaja forma dyslasie tscheljustej. *Stomatologija (Mosk)* 52: 27-31
- Koury ME, Stella JP, Epker BN (1993) Vascular transformation in cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76: 20-27
- Kozakiewicz M, Perczynska-Partyka W, Kobos J (2001) Cherubism - clinical picture and treatment. *Oral Dis* 7: 123-130
- Kozlowski K, Masel J, Sprague P, Tamaela L, Kan A, Middleton R (1981) Mandibular and para-mandibular tumors in children. *Pediatr Radiol* 11: 183-192
- Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M (1992) Histological typing of odontogenic tumors. Springer Berlin Heidelberg New York. 92-94
- Kuepper RC, Harrigan WF (1978) Treatment of mandibular cherubism. *J Oral Surg* 36: 638-641
- Lachard J, Romette JM, Gola R, Vitton J (1971) A propos des fibromes des maxillaires. Maxillary fibroma. *Acta Stomatol Belg* 68: 51-79
- Ladhani S, Sundaram P, Joshi JM (2003) Sleep disordered breathing in an adult with cherubism. *Thorax* 58: 552
- Lakhkar BN, Lakhkar BB, Ghosh MK, Shenoy DP, Patil UD (1990) Cherubism. *Indian J Pediatr* 27: 1305-1307
- Lange DJEA (1999) Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 372-376
- Lannon DA, Earley MJ (2001) Cherubism and its charlatans. *Br J Plast Surg* 54: 708-711
- Lautenbach E (1969) Die Behandlung der fibrösen Osteopathien der Kiefer im Kindes- und Jugendalter. Treatment of fibrous osteopathies of the

- jaws in infancy and childhood. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 79: 1158-1169
- Lautenbach E, Dockhorn R (1968) Fibröse Kiefererkrankungen. Thieme, Stuttgart
- Lawrence D, Nogrady MB, Cloutier AM (1970) Cherubism. A case report. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 108: 468-472
- Lee JS, Tartaglia M, Gelb BD, Fridrich K, Sachs S, Stratakis CA, Muenke M, Robey PG, Collins MT, Slavotinek A (2005) Phenotypic and genotypic characterisation of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *J Med Genet* 42: 11
- Leiber B, Olbricht G (1966) Die klinischen Syndrome. In: *Wörterbuch der klinischen Syndrome*. Bd 1 Urban/Schwarzenberg München/Berlin/Wien, 124-125
- Leroux-Robert J, Lièvre JA, Roulleau P, Lièvre JA (1973) Chérubisme à propos d'une observation. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 90: 95-100
- Levine B, Skope L, Parker R (1991) Cherubism in a patient with Noonan syndrome: report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 49: 1014-1018
- Lichtenstein L (1938) Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg* 36: 874-898
- Lichtenstein L, Jaffe HL (1942) Fibrous dysplasia of bone. *Arch Pathol* 33: 777-816
- Lièvre JA, Leroux-Robert J (1972) Chérubisme (une observation). Cherubism (a case). *Rev Rhum Mal Osteoartic* 39: 736-739
- Lo B, Faiyaz-Ul-Haque M, Kennedy S, Aviv R, Tsui LC, Teebi AS (2003) Novel mutation in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 causes cherubism. *Am J Med Genet* 121: 37-40
- Losan F, Vanek J, Grigar L (1980) Cherubismus. *Cherubism. Cas Lek Cesk* 119: 217-218
- Madhumita G, Pillai KG, Raghavan MR, Sreelatha KT (1996) Cherubism - a case report. *J Indian Dent Assoc* 58: 73-74
- Mainous EG, Smith DJ (1973) Cherubism report of a case. *US Navy Med* 62: 24-25
- Mangion J, Edkins S, Goss AN, Stratton MR, Flanagan AM (2000) Familial craniofacial fibrous dysplasia absence of linkage to GNAS1 and the gene for cherubism. *J Med Genet* 37: 1-2
- Mangion J, Rahman N, Edkins S, Barfoot R, Nguyen T, Sigurdsson A, Townend JV, Fitzpatrick DR, Flanagan AM, Stratton MR (1999) The gene for cherubism maps to chromosome 4p16.3. *Am J Hum Genet* 65: 151-157
- Marchetti C, Bassi M, Bertoni F, Bacchini P (1998) Maxillary cherubism. When to opt for surgery? Consideration of 5 cases. *Riv Ital Chir Plast* 30: 105-111
- Marck PA, Kudryk WH (1992) Cherubism. *J Otolaryngol* 21: 84-87
- Marino E, Meguirra L, Zavala H (1964) Familial fibrous dysplasia of the maxilla cherubism. Apropos of a case treated Surgically. *Prensa Med Argent* 51: 819-823
- Markwell BD (1968) Cherubism, a case report. *Br J Oral Surg* 5: 251-255
- Maydew RP, Berry FA (1985) Cherubism with difficult laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesiol* 62: 810-812
- McClendon J (1962) Hereditary Fibrous Dysplasia of the Jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 15: 47-42

- McDonald R, Shafer RE, William G (1955) Disseminated juvenile fibrous dysplasia of the jaws. *Am J Dis Child* 89: 354-358
- Mock D, White GC (1974) Cherubism report of case. *J Oral Surg* 32: 57-59
- Morley KR, Stoneman DW (1984) Cherubism a diagnostic and orthodontic challenge. *Ont Dent* 61: 22-23
- Motamedi K (1998) Treatment of Cherubism With Locally Aggressive Behavior Presenting in Adulthood: Report of Four Cases and Proposed New Grading System. *J Oral Maxillofac Surg* 56:1336-1342
- Müller P (1976) Befunde am Zahnsystem beim Krankheitsbild des Cherubismus. Zahnmed. Dissertation. Universität Münster (Westfalen)
- Mukherjee P, Sinha Roy SK, Mukhopadhyay P (1991) Familial fibrous dysplasia of the jaws cherubism in two brothers. *Indian Pediatr* 28: 1071-1074
- Op den Orth JO (1965) Cherubisme naar aanleiding van 9 nieuwe gevallen. Cherubism with reference to 9 new cases. *J Belge Radiol* 48: 499-518
- Opitz C, Wittstock K (1990) Verlaufsbeobachtungen beim Cherubismus. Follow-up observation in case of cherubism. *Stomatol DDR* 40: 60-63
- Ou CT, Yeh CJ, Chen HA (1987) Cherubism - report of a case. *Chin Dent Res* 6: 32-37
- Özkan Y, Varol A, Turker N, Aksakalli N, Basa S (2003) Clinical and radiological evaluation of cherubism a sporadic case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67: 1005-1012
- Paschke H, Klümper-Hellner D, Gernert H (1968) Die Osteofibrosis deformans juvenilis Uehlinger und ihre Manifestation am Gesichtsschädel. *Stoma Heidelb* 21: 171-183
- Patel JR (1987) Cherubism: report of three cases. *ASDC J Dent Child* 54: 289-290
- Peters WJ (1979) Cherubism: a study of twenty cases from one family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 47: 307-311
- Petkovska LC, Freitas JB, Maciel PH, Cavalcanti MG (2004) Cherubism review of four affected members in a Kuwaiti family. *Australas Radiol* 48: 408-410
- Petschler M (2003) 5 Generationen Cherubismus: Genetische Befunde und therapeutische Konsequenzen. Zahnmed. Dissertation Humboldt-Universität Berlin
- Pirnar T, Tinaztepe K, Kaya S (1971) Cherubism. The hereditary form of fibrous dysplasia localized to the jaws. *Turk J Pediatr* 13: 104-111
- Pina-Neto JM, Moreno AF, Silva LR, Velludo MA, Petean EB, Ribeiro MV, Athayde-Junior L, Voltarelli JC (1986) Cherubism, gingival fibromatosis, epilepsy, and mental deficiency (Ramon syndrome) with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Med Genet* 25: 433-441
- Preda GE, Castoldi A, Boggio E, Casagrande V, Conconi M, Azzi R (1987) Follow up di due casi di cherubinismo non trattati. Follow-up of 2 cases of untreated cherubism. *Dent Cadmos* 55: 75-79
- Pulse CL, Moses MS, Greenman D, Rosenberg SN, Zegarelli DJ (2001) Cherubism case reports and literature review. *Dent Today* 20: 100-103
- Quan F, Grompe M, Jakobs P, Popovich BW (1995) Spontaneous deletion in the FMR1 gene in a patient with fragile X syndrome and cherubism. *Hum Mol Genet* 4: 1681-1684

- Ramon Y, Engelberg IS (1986) An unusually extensive case of cherubism. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 325-328
- Ramon Y, Berman W, Bubis JJ (1967) Gingival fibromatosis combined with cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 24: 435-448
- Rattan V, Utreja A, Singh BD, Singh SP (1997) Non-familial cherubism - a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 15: 118-120
- Ravikiran O, Rejeev SP, Keerthilatha MP (2003) Cherubism in siblings: A case report. *J Can Dent Assoc* 69: 150-154
- Reade PC, McKellar GM, Radden BG (1984) Unilateral mandibular cherubism: brief review and case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 22: 189-194
- Reddy GC, Nalini K, Gupta SK, Agrawal JK, Bajpai, HS, Dutta S, Hatwal A, Gupta A (1986) Cherubism - a case report. *J Assoc Physicians India* 34: 524-525
- Richter S (2002) Cherubismus. *Thur Zahnarztlbl* 3:23
- Regezi JA, Zarbo RJ, Lloyd RV (1987) Muramidase, alpha-1 antitrypsin, alpha-1 antichymotrypsin and S-100 protein immunoreactivity in giant cell lesions. *Cancer* 59: 64-68
- Riefkohl R, Georgiade GS, Georgiade NG (1985) Cherubism. *Ann Plast Surg* 14: 85-90
- Ruggieri M, Pavone V, Polizzi A, Albanese S, Magro G, Merino M, Duray PH (1999) Unusual form of recurrent giant cell granuloma of the mandible and lower extremities in a patient with neurofibromatosis type 1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87: 67-72
- Sacrez R, Lévy M, Berland H, Dillenschneider E, M'Bede J, Prebay H (1970) Dysplasie fibreuse familiale des machoires (chéribisme). *Pédiatrie* 25: 331-334
- Satge D, Pusel J, Janser JC, Rodier D, Philippe E (1996) Giant cell lesions of the mandible problems of differential diagnosis apropos of 3 cases of central giant cell reparative granuloma. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 96: 835-843
- Schindel J, Kalmanovich M, Edlan A, Lurie M (1974) Cherubism. *Int Surg* 59: 225-228
- Schleier P, Neumann U, Müller A, Hyckel P (2003) Computertomographische Aspekte der Schädelentwicklung eines Kindes mit Cherubismus. *HNO* 51: 492
- Schneck K (1984) Cherubismus - eine fibröse Dysplasie - Verlauf und Rehabilitation am Beispiel des Güven A. *Zahnmed. Dissertation Universität Frankfurt/Main*
- Schulz P, Pfeifer H (1966) Cherubismus. Fallbericht. *Zahnärztl Welt Reform* 67: 798-804
- Schultze-Mosgau S (2002) Cherubismus: Krankheitsverlauf und Therapie einer Patientin. *Zahnärztl Mitt* 92: 38
- Schultze-Mosgau S, Holbach LM, Wiltfang J (2003) Cherubism clinical evidence and therapy. *J Craniofac Surg* 14 :201-206
- Seeliger G, Meister P (1976) Familiäre, multiloculäre cystische Kieferknochenveränderung infolge von Riesenzellgranulomen. *ZWR* 85: 369-372
- Seward GR, Hankey GT (1957) Cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 10: 952-974

- Shah N, Handa KK, Sharma MC (2004) Malignant mesenchymal tumor arising from cherubism: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 744-749
- Silva EC, de Souza PE, Barreto DC, Dias RP, Gomez RS (2002) An extreme case of cherubism. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40: 45-48
- Sitzmann F (1973) Cherubismus, eine besondere Form der fibrösen Dysplasie des Kieferknochens. *Cherubism - a special form of fibrous dysplasia of the jaw. Dtsch Zahnarztl Z* 28: 1089-1094
- Slesinger MJ, Dvoráček CR (1970) Unusual giant cell tumours of the jaw: a contribution to the question of cherubism. *Trans Int Conf Oral Surg* 346-349 *Surg* 16: 35
- Small IA, Young MC (1958) Familial osseous dysplasia of the jaws. *J Oral Surg* 16: 1012
- Southgate J, Sarma U, Townend JV, Barron J, Flanagan AM (1998) Study of the cell biology and biochemistry of cherubism. *J Clin Pathol* 51: 831-837
- Struzak-Wysokinska M (1970) Cherubizm - rzadka postać zwyrodnienia włóknistego kości twarzy. *Cherubism - a rare case of fibrous dysplasia of the facial bones. Wiad Lek* 23: 951
- Talley DB (1952) Familial fibrous dysplasia of the jaws. *Oral Surg* 5: 1012
- Termast G (1969) Fermenthistochemische und histologische Untersuchungen peripherer und zentraler Riesenzellgeschwülste des Kiefers unter Berücksichtigung der Riesenzellgeschwülste bei Cherubismus. *Zahnmed. Dissertation Universität Köln*
- Thoma KH (1962) Cherubism and other intraosseous Giant - Celllesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 15: 1-4
- Thompson N (1959) Cherubism: Familial fibrous dysplasia of the jaws. *Br J Plast Surg* 12: 89-103
- Timosca GC (1996) Le cherubisme: regression des Lesions et regeneration osseuse spontanee. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 97: 172-177
- Timosca GC, Galesanu RM, Cotutiu C, Grigoras M (2000) Aggressive form of cherubism: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 336-344
- Tiziani V, Reichenberger E, Buzzo CL, Niazi S, Fukai N, Stiller M, Peters H, Salzano FM, Raposo do Amaral CM, Olsen BR (1999) The gene for cherubism maps to chromosome 4p16. *Am J Hum Genet* 65: 158-166
- Tombridge TL (1962) Familial giant cell reparative granuloma of the mandible ("cherubism"). *Am J Clin Pathol* 37: 196-203
- Topazian RG, Costich ER (1965) Familial fibrous dysplasia of the jaws (Cherubism): Report of a Case. *J Oral Surg* 23: 559-568
- Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, Fukai N, Maulik C, Garfinkle J, Ninomiya C, Do Amaral C, Peters H, Habal M, Rhee-Morris L, Doss JB, Kreiborg S, Olsen BR, Reichenberger E (2001) Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nature Genetics* 28: 125-126
- Vaillant JM (1995) Cherubisme et chirurgie. *Bull Mem Acad R Med Belg* 150: 215-224
- Vaillant JM, Romain P, Divaris M (1988) Chérubisme. A propos de 3 cas. *Cherubism. Apropos 3 cases. Rev Stomatol Chir Maxillofac* 89: 266-272
- Vaillant JM, Romain P, Divaris M (1989) Cherubism. Findings in three cases in the same family. *J Craniomaxillofac Surg* 17: 345-349

- Valiathan A, Prashanth VK (1997) Cherubism presentation of a case. *Angle Orthod* 67: 237-238
- Vilmos G, György S, Lajos G (1983) Adatok a cherubizmus syndromarol. *Orv Hetil* 26: 1573
- Völkel KH (1957) Cherubismus durch einen Riesenzelltumor des Ober- und Unterkiefers bei einem 3jährigen Kind. Cherubism caused by a giant cell tumor of the superior and inferior maxilla in a three-year old child. *Kinderarztl Prax* 25: 492-497
- Wackerle B, Reiser M, Herzog M, Kahn T (1987) Radiologische Befunde beim Cherubismus-Orthopantomogramm CT und MRT. *Röntgenpraxis* 40: 104-107
- Waldron von CA (1951) Familial incidence of bilateral giant-cell tumors of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 4: 198-207
- Waldron von CA (1971) Nonodontogenic neoplasms, cysts, and allied conditions of the jaws. *Seminars Roentgenol* 6: 414-425
- Waurick M (1977) Ein Fall von Cherubismus. A case of cherubism. *Stomatol DDR* 27: 372-375
- Wayman JB (1978) Cherubism: a report on three Cases, *Br J Oral Surg* 16: 47-56
- Wechsler J, Grellet M (1984) A case of familiarly associated cherubism, centro-osseous giant cell granulomas and giant cell tumors of the jaws. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 85: 337-340
- Weil A (1922) Pubertas praecox und Knochenbrüchigkeit. *Klin Wochenschr* 1: 2114
- Weiß M, Brinkmann PGJ, Reck K, Heikaus S (2005) Cherubismus – Ein Patientenbericht. *Kieferorthop* 19: 67-70
- Wiedemann HR, Kunze J (1989) Atlas der Klinischen Syndrome für Klinik und Praxis. Stuttgart
- Wowern von N (1967) Kerubisme. Cherubism. *Tandlaegebladet* 71: 493-512
- Wowern von N (1972) Cherubism. *Int J Oral Surg* 1: 240-249
- Wowern von N, Odont D (2000) Cherubism A 36-year long-term follow-up of 2 generations in different families and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod* 90: 765-772
- Wu YT (1993) Familial cherubism (report of 10 cases). *Chin J Stomatol* 28: 148-150
- Wunderer S (1970) Klinik und Therapie der fibrösen Dysplasie im Kieferbereich. In: Schuchardt K (Hrsg) Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. 14 Thieme, Stuttgart, Seite 188
- Yalcin S, Yalcin F, Soydinc M, Palandüz S, Günhan O (1999) Gingival fibromatosis combined with cherubism and psychomotor retardation: a rare syndrome. *J Periodontol* 70: 201-204
- Yamaguchi T, Dorfman HD, Eisig S (1999) Cherubism: clinicopathologic features. *Skeletal Radiol* 28: 350-353
- Yoshiura K, Yamada M, Okuda H, Izumi M, Yamada N, Matsuo T, Sasaki M, Cheng J, Okabe H (1989) An extensive case of cherubism: A long term follow-up case. *Oral Radiol* 5: 1-9
- Yücel OT, Genc E, Kaya S (1998) Cherubism a radiological and clinical presentation. *Turk J Pediatr* 40: 453-459
- Zachariades N, Papanicolaou S, Xypolyta A, Constantinidis I (1985) Cherubism. *Int J Oral Surg* 14: 138-145

Zohar Y, Grausbord R, Shabtai F, Talmi Y (1989) Fibrous dysplasia and cherubism as an hereditary familial disease. Follow-up of four generations. J Craniomaxillofac Surg 17: 340-344

# Anhang

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
1	m	35	ja	a/b/c/d/e	3	Jones / 1950
2	w	37	ja	a/b/c/d/e	3	
3	m	35	ja	a/b/c/d/e	3	
4	m		ja		1	
5	m		ja		1	
6	m	90	ja	a/d	1	Bruce / 1953
7	w	114	ja	a/d	2	
8	m	72	ja	a/d	2	
9	w	60	ja	a/d	2	
10	w	30	nein	a/e	3	Frigyesi / 1956
11	m	36	ja		3	Franklin / 1957
12	w	24	ja		2	
13	m	27	ja	a	3	
14	m	42	nein	d	3	Völkel / 1957
15	w	84	ja	a/b/d/e	3	Seward / 1957
16	w	48	ja	a/d/e	3	
17	m	54	ja	a	1	
18	m	24	ja	a/b/c/d	1	
19			nein			El-Toraei / 1960
20	m	36	ja	a/b/d	2	Abbey / 1961
21	m		ja	a/d	2	
22	m	36	ja	a	2	
23	m	42	ja	a/b/d	3	Dechaume / 1962
24	w	96	ja	a	1	

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
25	w	3	ja		2	
26	m	30	ja	o	1	
27	w	36		a	1	
28	m	69	ja	a/b	1	Tombridge / 1962
29	m		ja	d	1	
30	m	36	ja		3	Aiken / 1962
31	w	48	ja	a/b/d	3	Burland / 1962
32	m	84	nein		1	
33	m		ja	a/d	2	
34						Marino / 1964
35	w	60	nein	a/d	3	Topazian / 1965
36	m		ja			Op den Orth / 1965
37	m		ja			
38	m		ja			
39	m		ja			
40	m		ja			
41	m		ja			
42	w		ja			
43	w		ja			
44	w		ja			
45	m	120	ja	o	2	Foissin / 1965
46	m	108	ja	a	2	
47	w		ja		2	Jones / 1965
48	m		ja		2	
49	w	9	ja	a	2	Hoppe / 1966

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
50	m	14	ja	a/d/e	3	
51	w	72	ja	e	2	
52	w	20	ja	d	1	Schulz / 1966
53	w		ja	a/d/e	1	
54	m	24	nein	d	2	Backman / 1967
55	w	0	ja	d	2	Haunfelder / 1967
56	m	16	ja		2	
57	m	60	ja	e	1	
58	w	30			3	
59	m	16	ja	a	3	Hiroto / 1967
60	m	26	ja	a/d	3	Ramon / 1967
61						Bohdanowicz / 1967
62						
63						
64						
65						
66						
67	m	108		a/d	1	Fleuchaus / 1967
68	m			d		Brandimarte / 1968
69	w	120	ja	a/d	1	Paschke / 1968
70	m	72	ja	a/d	1	
71	m		ja	a/d	1	Bloch / 1968
72	m	12		a/d/e	3	Markwell / 1968
73	m		ja	a/d/e	2	Harris / 1968
74	w	48	ja	a/d	1	Termast / 1969

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
75	m	36	ja	a/d	1	
76	m	40		d	3	Cornelius / 1969
77	m	60	nein		2	
78	m	24	ja	e	1	Hamner / 1969
79	w	14	ja	a/d	3	
80	m		ja	a/d	3	
81			ja			Herrera / 1969
82			ja			
83			ja			
84			ja			
85	w					do Valle / 1970
86	w		ja			Cammissa / 1970
87	m		ja		3	
88	m		ja		1	
89	m	42	ja	o	2	Khosla /
90	w	18		a/b/c/d/e	3	Sacrez / 1970
91						Struzak-Wysokinska / 1970
92	m	36	ja	d	2	Lawrence / 1970
93	w	17	ja		1	
94	m	48	nein	a	1	Pirnar / 1971
95	w		ja			Lachard / 1971
96	w		ja			
97	w		ja			
98	w		ja			Derie / 1972
99	m		ja			

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
100	w	30	nein	o	1	Lievre / 1972
101	m					Haisova / 1972
102	m	54	ja	a/d	1	Hebert / 1972
103	w	48	ja		3	
104	w				1	
105	m		ja			Epitein / 1972
106	w		ja			
107	w	84	nein	a/d	3	Grünebaum / 1973
108	m		nein	o	1	
109	w					Getman / 1973
110	w					
111	m	30	nein	a/d	1	Sitzmann / 1973
112	w	24	nein		1	Leroux-Robert / 1973
113	w			e	2	Burman / 1973
114	m		ja	e	1	Mainous / 1973
115	m	7	nein	d	1	Dukart / 1974
116	w		nein		1	Mock / 1974
117						Fleszar / 1975
118						
119						
120	m		ja			Gabryelewicz / 1975
121	w		ja		2	Seeliger / 1976
122	w		ja		2	
123	w		ja		2	
124	m	36	ja	a	2	

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
125	m		ja	a	2	
126	w		ja	o	2	
127	w		ja		2	
128	m		ja		1	
129	w		ja		1	
130	m		ja		1	
131	m		ja	a	1	
132	m		ja		1	
133	m		ja	a	1	
134	w	3	nein		3	Essafi / 1976
135	m		nein	a/b/c/d	2	Müller / 1976
136	m	48		a/d	2	Waurick / 1977
137	w	144	ja	c/e	1	Wayman / 1978
138	w	60	ja		2	
139	w		ja	e	1	
140	m	108		d	1	Arnott / 1978
141	m	168	ja	d/e	1	Kuepper / 1978
142	m	84	ja	a/b/d/e	3	Peters / 1979
143	m	84	ja	a/b/d/e	3	
144	m	84	ja	a/b/d/e	3	
145	m	84	ja	a/b/d/e	3	
146	m	84	ja	a/b/d/e	3	
147	m	84	ja	a/b/d/e	3	
148	m	84	ja	o	3	
149	m	84	ja	o	3	

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
150	m	84	ja	o	2	
151	m	84	ja	o	2	
152	m	84	ja	o	2	
153	m	84	ja	o	2	
154	m	84	ja	o	2	
155	m	84	ja	o	2	
156	w	84	ja	o	2	
157	w	84	ja	o	2	
158	w	84	ja	o	1	
159	w	84	ja	o	1	
160	w	84	ja			
161	w	84	ja			
162	m	36	ja	d	1	Ammaturo / 1979
163	m	24	ja	d	1	
164	m	60	ja	d	1	
165	w	84	ja		1	Corona-Rivera / 1980
166	m	120	ja		1	
167	m	72	ja		1	
168	m		nein			Losan / 1980
169	w		ja		1	Ames / 1980
170	w	72	nein	a/d	2	Friedman / 1981
171			ja		2	Kozlowski / 1981
172			ja		2	
173		96				
174	w		nein	a	1	Cavezian / 1981

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
175	m		ja	a/d	3	
176	m	93		o	1	Kerley / 1981
177	w	108	nein	d	2	Daramola / 1982
178	w	120	nein		1	Hoyer / 1982
179	w	18	ja		2	Cannon / 1983
180	w		ja	a/d/e		Furlani / 1983
181						Davis / 1983
182	m	72			1	Dominguez / 1984
183	m	108			2	
184	w	132	ja		2	
185	w	96			1	
186	m	72	ja		2	
187	m	120	nein	d	1	Morley / 1984
188						Wechsler / 1984
189						Boccardi / 1984
190						
191						
192						
193						
194	m			a/d	2	Cassarino / 1984
195	m		ja		1	Reade / 1984
196	m	72	ja	a/c/	2	Grau / 1984
197	w	114	ja	a	2	
198	m	72	ja	a	2	
199	m	42	nein	a/b/d/e	3	Schneck / 1984

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
200	w	16	nein	a/d	1	De Tomasi / 1985
201	w	24	nein		2	Maydew / 1985
202	m	48	nein	a/b/d/e	2	Zachariades / 1985
203	w	60	ja		2	Riefkohl / 1985
204	m	36	ja	d	2	Burkhardt / 1986
205	m	24	ja		3	Pina-Neto / 1986
206	w		ja		3	
207	w		ja		3	
208	m		ja		2	
209	w	18	ja	a/d	2	Hille / 1986
210	w		nein	a/d	2	
211	w	48	ja		3	Reddy 1986
212	w				1	Satge / 1986
213						Bermudo Anino / 1986
214	w	0	nein	d	3	Madhumita / 1986
215	w	60	nein	a/b/d	3	Ramon / 1986
216						Preda / 1987
217						
218	w		ja		1	Patel / 1987
219	w		ja		1	
220	w		ja		1	
221	m	36	nein	d	1	Wackerle / 1987
222	w	48	nein	a/d	3	Ou / 1987
223	w	54	nein	d	2	Bianchi / 1987
224	m		nein	d	1	

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
225	m	48	nein		2	
226	m	36	ja	a/b/d	3	
227	m	60	ja	d	1	
228	m	48	ja		2	
229	m	72	ja	a/d	2	Khalifa / 1988
230	w	72	nein	a/b/c/d	1	Ireland / 1988
231	m		ja		2	Dubin / 1988
232	w	48	ja		2	Hawes / 1989
233	w		ja		2	
234	m	48	ja	a/d	3	Vaillant / 1989
235	w		ja	a/d	3	
236	w	48	ja		2	
237	w	48	ja	d	1	Zohar / 1989
238						
239						
240						
241						
242		70			2	Eversole / 1989
243	m	36			3	
244	m	48	ja			
245	m	24			2	
246	w	36	nein	a/c/d/e	1-3	Yoshiura / 1989
247	w	120	ja			Lakhkar / 1990
248					1	Goia / 1990
249	m		nein	a/b/d/e	2	Opitz / 1990
250	m		ja			De Padua Bertelli / 1990

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
251	m		ja			
252	m		ja			
253	m		ja			
254	w		ja			
255	w		ja			
256	w		ja			
257	w		ja			
258	w	24	ja		1	Chossegros / 1990
259	m		ja		1	
260	w		ja	a	1	
261	w		ja	a/d	1	
262	w		ja	a/d	1	
263	w		ja			
264	w		ja			
265	w		ja			
266	m		ja		1	
267	m		ja		1	
268	m		ja		1	
269	w		ja		1	
270	m	84	ja	a/d	1	Mukherjee / 1991
271	m	48	ja	a/d	1	
272	w	120	ja		3	Blanchet-Hayraud / 1991
273	w		ja		1	
274	m	96	nein	d	2	Levine / 1991
275	w	36	ja	a/d	1	Faircloth / 1991

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
276	w	36	ja	a/c/d/e	3	
277	w		nein	d	1	Cataldo / 1992
278	m	24			3	Marck / 1992
279	w		nein	a/d/e	3	Kaugars / 1992
280	m	78	nein	o	1	Katz / 1992
281	m	54	nein		1	Al-Gazali / 1993
282						Wu / 1993
283						
284						
285						
286						
287						
288						
289						
290						
291						
292	m		nein	a/c/d/e	1	Koury / 1993
293	w	60		a/d/e	3	Belloc / 1993
294	w	6	nein	a/b/d/e	3	Ayoub / 1993
295	m	72	nein			Franklin / 1995
296	m		nein			Benetti / 1995
297	m	36	ja	a/b/d	2	Hitomi / 1996
298	w	120	ja	a	1	
299	m	18	ja		2	
300	w	48	ja	b	2	

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
301	w	36	ja	a	2	
302	m	48	ja	a	2	
303	w	36	nein	a/c	3	
304	w	48	nein		2	
305	w		nein		1	
306	w	84	ja	a/d	2	Timosca / 1996
307	m	84	ja	d/e	1	
308	w		ja		1	
309	m	48	nein	d	1	Addante / 1996
310	m		nein	a	3	Vallathan / 1997
311	m	36	nein	a/d	1	Rattan / 1997
312	m	60	ja		3	Irfan / 1997
313	w	24	nein		1	Marchetti / 1998
314	w	15	nein		4	
315	w	12	ja		1	
316	w	3	ja		2	
317	w		nein		1	
318	m	48	ja	a/d/e	3	Southgate / 1998
319	m		ja		1	
320	m	20	ja	a/d/e	2	
321	w	24	ja	a/d/e	2	
322						Becelli / 1998
323	m		ja	c/e	2	Motamedi / 1998
324	w		ja	c/e	2	
325	w		ja	a/d	2	

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
326	m		ja	a/c/d/e	1	
327	m	48	nein	a/d	2	Yücel / 1998
328	m		ja	d	2	Indo / 1999
329	m	24	nein	d	3	Yamaguchi / 1999
330	w	24	nein	b	1	Yalcin / 1999
331	m		nein		1	Haring / 1999
332	m	96	ja	a/d	1	von Wowern / 2000
333	m	96	nein	a/d	1	
334	w	96	ja	a/d	1	
335	w	108	ja	a/d	1	
336	w	60	ja	a/d	1	
337	w		ja	a/d	1	
338	m	60	ja	a/c/d	2	
339	m	48	ja	a/c/d	2	
340	m	84	ja	a/c/d	2	
341	m	84	ja	a/c/d	2	
342	m	108	ja	a/c/d	2	
343	m		ja	a/c/d	2	
344	w	36	nein	a/c/d	2	
345	w	48	ja	a/c/d	2	
346	w	60	ja	a/c/d	2	
347	w	132	ja	a/c/d	2	
348	m	24	ja	a/b/c/d/e	3	
349	m	108	ja	a/b/c/d/e	3	
350	m	48	ja	a/d	3	Battaglia / 2000

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
351	w	24	nein	a/c/d/e	3	Timosca / 2000
352	m	72	ja	a/c/d/e	2	Hart / 2000
353	w	48	ja		2	Flanagan / 2000
354	m		nein		1	Bindu / 2001
355	m	72	ja	a	3	Lannon / 2001
356	m	120	nein	a/b/d	1	Pulse / 2001
357	m	96	nein	d	1	
358	m	72	ja	c/d	2	Kozakiewicz / 2001
359	m	60	ja	a/c/d/e	1	
360	w	60	ja	d	1	
361	w	60	ja		1	
362	m	60	ja	e	1	
363	w	36	ja	a/d	2	Carroll / 2001
364	w	96	nein		1	Greess / 2002
365	m	90	nein	a/b/c/d/e	3	Silva / 2002
366	w		ja	o	2	Gupta / 2002
367	m		ja	o	2	
368	w	108	nein	c/e	3	Schultze-Mosgau / 2002
369	m			a/c/e	1	Binger / 2002
370	m	72	ja		1	Richter / 2002
371	m	120	ja	a/b/c/d	1	
372	m	72		d	1	Behbehani / 2003
373	m / w	30	ja	a	3	Schleier / 2003
374	m		ja		2	Petschler / 2003
375	m	60	ja	a/d	1	

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
376	m	120	ja		1	
377	w	96	ja		2	
378	w	108	ja		2	
379	m / w	48	ja	c/d/e	2	
380	w	60	ja		2	
381	m	30	ja		2	
382	w	60	ja		2	
383	m	36	ja		1	
384	w	39	ja	a/c/d	2	
385	w	36	ja	c/e	3	
386	w	48	ja	a	2	Henry / 2003
387	w	72	nein		2	Yoshimichi / 2003
388	w	24		a/d	2	Bounhir / 2003
389	w	48	ja		2	Font / 2003
390	w	108	nein	a/d	2	Özkan / 2003
391	m	96	ja			Lo / 2003
392	w	42	ja	a/d	1	
393	w	84	ja		1	
394	w	60	ja		1	
395	w		ja			
396	m	60	nein	a/d	2	Ladhani / 2003
397	w				2	Ahmadi / 2003
398	w	48	ja	a/d	2	Ravikiran / 2003
399	m			a	1	
400	w		ja	a/b/c/d	1	Petkovska / 2004

Fall Nr.	Geschlecht m / w	Erstmanifestation in Monaten	Familiäre Beteiligung ja / nein	Zahnbeteiligung a / b / c / d / e / o	Fordyce 1 / 2 / 3	Erstautor / Jahr der Veröffentlichung
401	w		ja	a/b/c/d	2	
402	w		ja	a/b/c/d	2	
403	m		ja	a/b/c/d	1	
404	w		nein	a/d	3	Fonseca / 2004
405	m	36		a/c/d	3	Shah / 2004
406	m		ja	a/d	1	Beaman / 2004
407	m		ja	a/d	1	
408	m		ja	a/d	1	
409	m		ja	a/d	1	
410	m		nein	a/d	2	
411	m		nein	a/d	2	
412	w		nein	a/d	2	
413	w		nein	a/d	2	
414	w		nein		3	
415	w		nein		3	
416	m	48	nein		2	Lee / 2005
417	w	48	nein		2	
418	m	96	nein		1	
419	w			d	1	Weiß / 2005

### **Danksagung**

PD Dr. Dr. M. Vesper für die Überlassung des Themas und für die immer zügige Bearbeitung meiner Fragen.

Herrn P. Schlag für die wertvolle Hilfe bei der Literaturbeschaffung.

Herrn Dipl.-Ing. J. Schlag für die Beseitigung aller Computerprobleme.

Herrn Dr. J. Roehl für die Unterstützung bei der Bearbeitung der französischen Texte.

Meiner Mutter für die Beschaffung der notwendigen Reproduktionsgenehmigung.

Meiner Ehefrau Kerstin für die Geduld mit mir.

### **Curriculum vitae**

Gerrit Bach,

geboren am 03. März 1966 in Bremen.

Eltern: Schifffahrtskaufmann Otto Robert Bach und Erzieherin Annelie Christine Bach, geborene Schulze.

Schwester Meike Bach.

Verheiratet mit Kerstin Bach, geborene Jerchow, Kinder Janne, Till und Laurenz.

Schulbildung:

1972-1976 Fritz-Husmann-Grundschule Bremerhaven,

1976-1982 Heinrich-Heine-Gesamtschule Bremerhaven,

1982-1985 Schulzentrum Bürgermeister Smidt Gymnasium (Oberstufe)  
Bremerhaven,

Juni 1985 Allgemeine Hochschulreife.

Studium:

1987-1993 Studium der Zahnheilkunde an der Justus-Liebig-Universität Gießen,

Juli 1993 Approbation als Zahnarzt.

Berufliche Tätigkeiten:

1993-1995 Assistenz Zahnarzt in der Zahnarztpraxis Dr. Zimmermann,  
Bremerhaven,

seit Juni 1996 freiberuflich tätiger Zahnarzt in eigener Praxis.

**Eidesstattliche Versicherung:**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

Gerrit Bach