



TU Dresden, Medizinische Fakultät
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. med. Chr. Albrecht May

Telefon: 0351-4586105
Telefax: 0351-4586303
E-Mail: Albrecht.May@mailbox.tu-dresden.de

Dresden, den 26. Februar 2021

Wissenschaftliches Gutachten

Auftraggeber: Deutsche Gesellschaft für Umweltzahnmedizin DEGUZ

Internationale Gesellschaft für Ganzheitliche ZahnMedizin GZM eV.

International College of Maxillo-mandibular Osteoimmunology ICOSIM eV.

Anlass: Beschlüsse des Beratungsforums für Gebührenordnungsfragen, im
Besonderen Beschluss Nr. 32 (Stand Dezember 2020):

32. „Bei der Behandlung der sogenannten NICO (Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis), der fettig-degenerativen Osteolyse/Osteonekrose im Kieferknochen oder ähnlichen Diagnosen, handelt es sich um medizinisch nicht notwendige Maßnahmen, da die Wirksamkeit durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studienuntersuchungen nicht belegt ist. Darüber hinaus ist das vermeintliche Krankheitsbild der NICO weder nach ICD10 Schlüssel noch in den Verzeichnissen der WHO als Erkrankung gelistet. Es besteht daher keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung der Diagnostik und der Behandlungen dieser Erkrankung, wie z. B. Cavitat-Diagnostik, OroTox-Tests sowie die Entfernung eines chronischen NICO-Störfeldes. Vor diesem Hintergrund kommt nur eine Berechnung gemäß § 2 Abs. 3 GOZ – nach umfassender und qualifizierter Aufklärung - in Betracht.“

Auftrag: Das hier vorgelegte Gutachten soll Stellung nehmen zu der Frage, wieweit die in o.g. Beschluss Nr. 32 aufgestellten Behauptungen wissenschaftlich fundiert und sachlich richtig sind und einem medizinisch angemessenem Hintergrund im Interesse qualifizierter Patientenversorgung entsprechen.

Fragestellungen und Gliederung: Das Gutachten behandelt folgende Fragestellungen in den Punkten 1 bis 12:

1. Gibt es wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien zur Existenz und Definition von NICO?
2. Gibt es wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien zur Existenz und Definition von „fettig -degenerativen Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen“?
3. Ist die Wirksamkeit der Auswirkungen (Pathogenese) von NICO und fettig -degenerativer Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien belegt?
4. Ist die Wirksamkeit der Behandlung (Salutogenese) von NICO und fettig -degenerativer Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien belegt?
5. Handelt es sich aus den Punkten 1 bis 4 um medizinisch nicht notwendige Maßnahmen?
6. Ist, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 4, „NICO“ ein „vermeintliches Krankheitsbild“?
7. Warum ist NICO weder nach ICD10 Schlüssel noch in den Verzeichnissen derWHO als Erkrankung gelistet?
8. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung der Behandlungen dieser Erkrankung?
9. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung der „Cavitat“-Diagnostik dieser Erkrankung?
10. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung des „OroTox-Tests“ dieser Erkrankung?
11. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die „Entfernung eines chronischen NICO- Störfeldes“?
12. Ist die Empfehlung in Nr. 32 “Berechnung gemäß § 2 Abs. 3 GOZ – nach umfassender und qualifizierter Aufklärung“ sachlich richtig?

Einleitender Kommentar: In einem im Juli 2015 erstellten Gutachten über fettig-degenerative Osteolysen im Kieferknochen und deren Diagnostik mithilfe von transalveolären Ultraschallgeräten wurden bereits ausführlich allgemeine Aspekte zur Wissenschaftlichkeit in der Medizin diskutiert, die an dieser Stelle nicht noch einmal wiederholt werden müssen, da sich an ihnen nichts geändert hat. Die Formulierung von Beschluss Nr. 32 ist ein Beispiel, wie saubere Wissenschaftlichkeit in der Medizin verlassen wird. Weder der ICD10 Schlüssel noch das Erkrankungsverzeichnis der WHO decken alle Erkrankungen, geschweige denn pathologische Diagnosen vollständig ab. Das Fehlen eines Krankheitsbildes/ einer Diagnose in diesen Katalogen kann demnach nicht als Argument herangezogen werden, dass es dieses Krankheitsbild/ diese Diagnose nicht gibt. Darauf aufbauend wird gefolgert, dass man deshalb keine Diagnostik und Behandlung dafür braucht. Dann wird jedoch eine Abrechnung dafür genehmigt? Das ist in sich nicht schlüssig.

Das vorliegende Gutachten versucht schrittweise den Inhalt, auf den sich der Beschluss Nr. 32 bezieht, zu klären und logisch zu entwickeln. Dabei geht es zunächst um die Beschreibung definierbarer Pathologien und Krankheitsbilder mit Hilfe pathophysiologischer Modelle, dann um die Klärung einer verlässlichen Diagnostik und schließlich um die Anwendung adäquater Behandlungsstrategien.

1. Gibt es wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien zur Existenz und Definition von NICO?

Die Abkürzung NICO steht für ‚Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis‘ und wurde von dem Oralpathologen Prof. JE Bouquot entwickelt, nachdem er von zahlreichen Kieferchirurgen auffällige Präparate vorgelegt bekam, die sämtlich von Patienten und Patientinnen mit Gesichtsneuralgien stammten. Die von Bouquot beobachteten fettig-degenerativen Osteonekrosen wurden mit der Neuralgie in Verbindung gebracht.

Eine ausführliche wissenschaftliche Beschreibung der pathologischen Veränderungen findet sich von dem Erstbeschreiber in dem Standardwerk ‚Oral and Maxillofacial Pathology‘ (Herausgeber: B Neville, DD Damm, C Allen; 4. Auflage 2015, Saunders Verlag Philadelphia). NICO wird dort als Sonderform einer ischämischen Osteonekrose mit Knochenmarksödem eingeführt. Diese Beobachtung wird nicht als eigenes Krankheitsbild, sondern als pathologisches Phänomen beschrieben. Das Krankheitsbild ist die Neuralgie. Interessanter Weise können diese am histopathologischen Präparat nachweisbaren Veränderungen nicht durch das klassische Spektrum bildgebender Verfahren sichtbar gemacht werden: Bouquot nennt dabei einfaches Röntgen, Kernspintomographie, Computertomographie und Knochenszintigraphie. Das histopathologische Erklärungs-Modell geht von einer Durchblutungsstörung des Knochens aus, deren ischämische Komponente zu einem Ödem führt. Der Plasmostase folgt eine Myelofibrose mit Zeichen einer chronischen Entzündung. Einzelne Knochenbalken können zu diesem Zeitpunkt noch vital erscheinen. Aus diesem Zustand entwickeln sich nekrotische Kavitäten die dann zur Zerstörung des Knochengewebes führen. Dabei können Ölzysten entstehen.

Zur Frage der klinischen Relevanz der beobachteten Pathologien führt Bouquot in dem Kapitel aus, dass eine operative Entfernung des Gewebes stattfinden muss,

ähnlich wie bei anderen Formen der Osteomyelitis. Es scheint häufig zu Rezidiven auch an anderen Stellen des Knochens kommen zu können, sodass häufig auch wiederholte chirurgische Eingriffe nötig werden, bis die Entzündung vollständig gestoppt werden kann. Die Neuralgie bildet sich demnach nur langsam zurück, sodass es auch länger dauern kann bis eine Schmerzfreiheit eintritt.

Von den vielen Publikationen in international anerkannten Zeitschriften, die sich diesem Phänomen widmen, seien nur wenige in PubMed gelistete Arbeiten kurz genannt:

- eine Arbeit, bei der die Langzeiterfolge einer chirurgischen Intervention der NICO Herde mit über 70% angegeben werden

Bouquot JE, Christian J. Long-term effects of jawbone curettage on the pain of facial neuralgia. J Oral Maxillofac Surg. 53 (1995) 387-97. PMID: 7699492.

- vier Arbeiten, bei denen der Begriff NICO im Titel vorkommt

Gandhi YR. Neuralgia-inducing cavitational osteonecrosis - Fact or myth, the debate persists. Natl J Maxillofac Surg. 10 (2019) 228-231. PMID: 31798261.

Gandhi YR, Pal US, Singh N. Neuralgia-inducing cavitational osteonecrosis in a patient seeking dental implants. Natl J Maxillofac Surg. 3 (2012) 84-6. PMID: 23251067.

Bouquot JE, McMahon RE. Charlatans in dentistry: ethics of the NICO wars. J Am Coll Dent. 70 (2003) 38-41. PMID: 14977380.

Bouquot JE. More about neuralgia-inducing cavitational osteonecrosis (NICO). Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 74 (1992) 348-50. PMID: 1407998.

Es steht außer Frage, dass die unter dem Begriff NICO eingeführten pathologischen Veränderungen sauber wissenschaftlich dokumentiert sind. Neben dem Namensgeber JE Bouquot haben sich zahlreiche weitere Wissenschaftler mit diesem Phänomen auseinandergesetzt (Literaturliste 1 im Anhang). NICO bezieht sich auf das Krankheitsbild der Gesichts-Neuralgie und stellt damit eine besondere Form der ischämischen Osteonekrose (bzw. der kavitätenbildenden Osteolysen oder des Knochenmark-Ödems) dar.

Die in Nr. 32 genannte Behauptung NICO sei ein Krankheitsbild ist deshalb so erst einmal nicht richtig; entsprechend auch die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen.

2. Gibt es wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien zur Existenz und Definition von „fettig -degenerativen Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen“?

Neben den unter 1. beschriebenen Neuralgie-assoziierten Veränderungen im Kieferknochen gibt es noch eine Vielzahl anderer Erkrankungen, bei denen ähnliche pathologische Veränderungen im Kieferknochen beobachtet werden können. Erstaunlicher Weise hat sich hier noch keine einheitliche Nomenklatur durchsetzen können, sodass es eine Vielzahl von Begriffen gibt, die sich auf das unter 1. beschriebene histo-pathologische Modell beziehen. Je nachdem ob der nekrotische, der degenerative oder der chronisch-entzündliche Aspekt betont werden, findet man die Begriffe ‚Kieferostitis‘, ‚Kieferosteitis‘, ‚Osteolyse‘, ‚Osteonekrose‘, ‚avaskuläre Knochennekrose‘, ‚ischämisch-aseptische Knochennekrose‘, ‚fettig-degenerative Osteolyse bzw. Osteonekrose‘, ‚kavitätenbildende Osteonekrose‘.

Dass solche pathologischen Veränderungen existieren steht außer Frage. Es soll hier mehr diskutiert werden, ob diese pathologischen Veränderungen eine eigene Erkrankung darstellen, wie durch die Auflistung in Beschluss Nr. 32 suggeriert wird.

Chronische Entzündungsprozesse bilden sich nicht zufällig im Körper, sondern entstehen an Stellen, die besonders anfällig für solche Prozesse sind. Neben traumatischen Gewebsveränderungen (in diesem Zusammenhang besonders Zahnextraktionen) können auch idiopathische Faktoren eine Rolle spielen. Im Kiefer sind dies z.B. das regelmäßige Vorkommen embryonal angelegter Epithelreste (Malassez'sche Zysten), die unter entsprechender Stimulation sterile Entzündungen auslösen können. Die Stimulation muss dabei nicht streng lokal erfolgen, sondern kann auch eine diffuse Stimulation im Körper sein, die sich an anderen Stellen klinisch manifestiert. Klinische Diagnosen, die aus einer Gruppierung von

Symptomen und Syndromen abgeleitet werden, können dabei gemeinsame pathophysiologische Aspekte aufzeigen, die nicht eigenständig als Krankheit gewertet werden. Dennoch ist es wichtig, solche pathophysiologischen Veränderungen zu beachten und in eine Behandlungsstrategie zu integrieren. Insofern ist es wichtig, eine adäquate Diagnostik durchzuführen, und sei es zunächst nur um Verbindungen mit Krankheitsbildern zu erkennen.

In einer sehr ausführlichen Internet-Plattform ist die Bandbreite der pathologischen Veränderungen bei Osteomyelitis dargestellt (Modul 8 von Troubled Bones; DOI: 10.13140/RG.2.1.1101.2967). Die fettig-degenerativen Osteonekrosen und die NICO sind hier mit aufgeführt.

Klinisch sind die verschiedenen Formen und Stadien der Osteomyelitis oft nur schwer voneinander zu trennen. So gibt es fokale Knochendefekte, die radiologisch sichtbar werden und differentialdiagnostisch von Neoplasien und anderen Entzündungen abgegrenzt werden müssen (Lipani et al.: The hematopoietic defect of the jaws: a report of sixteen cases. J Oral Pathol. 11 (1982) 411-6). Die hier diskutierten Formen sind jedoch unterschwelliger und in gewisser Weise ‚maskiert‘, sodass sie von der traditionellen radiologischen Bildgebung nicht sicher erkannt werden können. Diese avaskulären/ aseptischen Nekrosen sind weitläufig wissenschaftlich untersucht (Literaturliste 2 im Anhang) und werden in zwei Gruppen eingeteilt, die so auch im ICD10 abgebildet sind: idiopathische Formen (also mit nicht erkennbarer äußerer Ursache) und Formen mit vorangegangenen Trauma (Zahnextaktionen, Weisheitszahnoperationen, Wurzelentzündungen).

Eine weitere, sehr ausführliche und gut dokumentierte Darstellung vieler Einzelfälle mit fettig-degenerativer Osteolyse findet sich in der Monographie ‚Maxillo-Mandibuläre Osteoimmunologie der Kavitätenbildenden Osteolysen‘ (Lechner J, Bouquot JE. München 2017; ISBN 978-3-931351-35-9).

Ein Positionspapier der International Academy of Oral Medicine and Toxicology (IAOMT) von 2014 unterstützt die Einordnung der Kiefer-Osteonekrose als eigenes Syndrom. In dieser Darstellung wird ausführlich auf die Schwierigkeiten der Diagnostik dieser Veränderungen hingewiesen, was sie von anderen fokalen Knochendefekten abgrenzt.

Versucht man aus den dargestellten Aspekten einen Schluss zu ziehen, dann erscheint es gerechtfertigt, die wissenschaftlich dokumentierten Veränderungen am Kiefer als eigenständige Entität zusammenzufassen, auch wenn es dafür noch keine einheitliche Nomenklatur gibt. Die in dem Beschluss Nr. 32 aufgeführten Begriffe ‚NICO‘, ‚fettig-degenerative Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen‘ und ‚oder ähnliche Diagnosen‘ gehören als definierbare Einheiten zu dieser eigenständigen Entität. Es wäre sehr wünschenswert, wenn die wissenschaftlichen Landesvertreter der Zahnheilkunde national und international sich auf eine klare Nomenklatur verständigen könnten, und damit den Nimbus von ‚pseudowissenschaftlichen‘ Krankheitsdefinitionen von diesen klar nachvollziehbaren pathologischen Veränderungen mit Krankheitswert nehmen würden. Der Beschluss Nr. 32 suggeriert, dass das politisch nicht gewollt ist. Damit wird jedoch die saubere wissenschaftlich begründete Ebene, die die Medizin für sich beansprucht, verlassen. Dies kann zum Wohl der Erkrankten nicht unterstützt werden.

3. Ist die Wirksamkeit der Auswirkungen (Pathogenese) von NICO und fettig-degenerativer Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien belegt?

Nachdem nun in 2. gezeigt wurde, dass es eine bestimmte Entität von chronisch-schwelender Osteomyelitis im Kieferknochen gibt, die noch keinen einheitlichen Namen im Sinne eines Syndroms oder einer Krankheitsbezeichnung bekommen hat, die jedoch wie unter 1. gezeigt klare pathologische Definitionskriterien erfüllt, geht es nun um die Frage, ob es eine wissenschaftlich begründbare Evidenz für den Zusammenhang dieser pathologischen Veränderungen mit einer klinischen Symptomatik gibt.

Bei der als NICO bezeichneten Pathologie ist der Zusammenhang kausal gegeben. Die pathologischen Befunde wurden ja gerade bei einem Patientengut erhoben die unter einer Neuralgie im Gesichtsbereich litten (Literaturliste 3 im Anhang).

Spannender ist demgegenüber die Frage, ob scheinbar stumme chronische fettig-degenerative Entzündungen im Kieferknochen, also pathologische Veränderungen wie bei der NICO jedoch ohne die Neuralgie, ebenfalls klinische Bedeutung haben. Hierzu wurden mehrere aufeinander aufbauende Studien von einem deutschen Autorenteam durchgeführt, die im Einzelnen genauer aufgeführt werden. Als pathogenetischer Marker spielt das Chemokin RANTES/CCL5 eine entscheidende Rolle, das bis zu 60-fach überexprimiert wird. Dieses Chemokin ist auch bei vielen Systemerkrankungen (Rheuma, Brustkrebs, Hashimoto-Thyreoiditis, Melanome, Multiple Sklerose, ALS etc.) erhöht und wird in deren Pathogenese diskutiert.

1. Lechner J, Mayer W. Immune messengers in Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. European Journal of Integrative Medicine 2 (2010) 71-77.

In dieser Pilotstudie wurden anhand von 6 Fällen RANTES und FGF-2 aus 27 untersuchten Zytokinen als singular extrem überexprimierte Entzündungs-Botenstoffe in chronisch fettig-degenerativ verändertem Kieferknochen (FDOK/"NICO"/Kieferostits) erkannt.

2. Lechner J, von Baehr V. "RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations triggers for systemic disease. International Journal of General Medicine 6 (2013) 277-290.

Bei extremer Überexpression im Kieferknochen gelten RANTES und FGF-2 in FDOK als Beförderer verschiedener immunologischer und neurodegenerativer Systemerkrankungen (Rheuma, Tumore, Hashimoto, MS/ALS).

3: Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated Signaling Pathways of Chemokine RANTES/CCL5 in Osteopathies of Jawbone in Breast Cancer Patients-Case Report and Research. Breast Cancer (Auckl) 8 (2014) 89-96.

In einer Fallstudie zeigen sich extrem erhöhte RANTES-Werte in einer FDOK-Probe einer Brustkrebspatientin mit Metastasen des Tumors im Kieferknochen.

4. Lechner J. Validation of dental X-ray by cytokine RANTES - comparison of X-ray findings with cytokine overexpression in jawbone. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 6 (2014) 71-79.

FDOK als Quelle einer RANTES-erhöhung kann nicht radiologisch erkannt werden; hierfür sind spezielle Ultraschallmessungen (TAU) nötig.

5. Lechner J, von Baehr V. Chemokine RANTES/CCL5 as an unknown link between wound healing in the jawbone and systemic disease: is prediction and tailored treatments in the horizon? EPMA Journal 6 (2015) 10.

Zusammenfassung der Zusammenhänge zwischen FDOK, RANTES und systemisch-entzündlichen Reaktionen.

6. Lechner J, von Baehr V. Peripheral Neuropathic Facial/Trigeminal Pain and RANTES/CCL5 in Jawbone Cavitation. Evidence Based Complementary and Alternative Medicine 2015 (2015) 582520.

Erhöhte RANTES-Werte können Schmerzsignale verstärken. Bei Gesichtsschmerzen und Trigeminus-Neuralgie kann eine Sanierung von FDOK, eine Quelle für erhöhte RANTES-Werte, den Schmerz positiv beeinflussen.

7. Lechner J, Huesker K, Von Baehr V. Impact of Rantes from jawbone on Chronic Fatigue Syndrome. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents 31 (2017) 321-327.

Bei 21 CFS-Patienten konnte ein Zusammenhang mit erhöhten RANTES-Werten in FDOK gezeigt werden.

8. Lechner J, Schuett S, von Baehr V. Aseptic-avascular osteonecrosis: local "silent inflammation" in the jawbone and RANTES/CCL5 overexpression. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 9 (2017) 99-109.

An einem Kollektiv von 24 Patienten mit unterschiedlichen systemisch-immunologischen Erkrankungen wurden auffällige osteolytische Proben vom Kieferknochen untersucht: Praeoperatives zahnärztliches Röntgen und postoperative Histologie, PCR-DNA- Bakterienanalyse und RANTES/CCL5 Expression. Die Gegenüberstellung zeigt, dass weder Röntgen noch Histologie eindeutige Hinweise auf Entzündungsprozesse und die PCR-Untersuchung keinerlei Hinweis auf eine mikrobielle Belastung in den Kieferproben geben. Auffällig ist aber eine

durchgehende Überexpression des Chemokins RANTES/CCL5 in den AIOJ-Proben. Die Arbeit belegt die aseptische Existenz einer klinisch als „silent inflammation“ ablaufenden Entzündung im Kieferknochen.

9. Lechner J, Aschoff J, Rudi T. The vitamin D receptor and the etiology of RANTES/CCL-expressive fatty-degenerative osteolysis of the jawbone: an interface between osteoimmunology and bone metabolism. International Journal of General Medicine 11 (2018) 155-166.

Neuere Forschungen zu Vitamin-D zeigen, dass unser Verständnis der Faktoren, die zu chronischen Entzündungen führen, überholt werden sollte. Einer der Schlüsselmechanismen, mit denen Mikroben Immunosuppression gelingt, könnte die Unterdrückung eines der verbreitetsten körpereigenen Zellkernrezeptoren sein, dem Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Autoimmunerkrankungen könnten dabei mit einem deaktivierten VDR (VDR-deac) korrelieren, wenn der Rezeptor keine antimikrobiellen Wirkstoffe transkribieren kann. Überschüssig gebildetes 1,25-Dihydroxylvitamin D wird nicht in 25-Hydroxyvitamin D heruntergebrochen, so dass hohen 1,25D Werten niedrige 25D Werte gegenüberstehen. Da 1,25-Dihydroxylvitamin D die Osteoklastentätigkeit fördert und damit Osteoporose verursacht, können auch von uns beschriebene fettig-degenerative Osteolysen im Kiefer (FDOK) mit VDR-deac zusammenhängen. VD-Umsatz, Immunsystem und Qualität von Knochenab- und -aufbau im Kiefer sind zusammenhängende Faktoren, die sich möglicherweise bei chronischen Entzündungsprozessen verstärken. Diese Arbeit prüft an Patienten mit FDOK und mit immunologischen Systemerkrankungen (ISD) diagnostiziert. die Verbindungen von Immunologie und Knochenstoffwechsel. Sie erstellt eine Verbindung zwischen fettig-degenerativen Osteolysen des Kieferknochens (FDOK), deren RANTES/CCL5 Überexpression und einem VDR-deac. Klinische Daten belegen das Zusammenwirken eines VDR-deac mit einer proinflammatorischen RANTES/CCL5 Überexpression in Patienten.

10. Lechner J, Noumbissi S, von Baehr V. Titanium implants and silent inflammation in jawbone—a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- α and RANTES/CCL5 on overall health? EPMA Journal 9 (2018) 331-343.

Titanimplantate und stille Entzündungen im Kieferknochen - eine kritische Verbindung von gelösten Titanpartikeln und den Zytokinen TNF- α und RANTES / CCL5 mit systemischer Gesundheit? Hintergrund und Einleitung: Es ist eine bekannte Tatsache, dass sich Titanpartikel, die von dentalen Titanimplantaten (DTI) stammen, in den umgebenden Knochen diffundieren. Obwohl Titan (Ti) als kompatibles Implantatmaterial angesehen wird, wächst die Sorge, dass die gelösten Titanpartikel Entzündungsreaktionen um das Implantat herum auslösen. Speziell das inflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) wird im angrenzenden Knochen exprimiert. Der Übergang von einer TNF- α -induzierten lokalen Entzündung nach dem Einsetzen der DTI in ein chronisches Stadium der "stillen Entzündung im Kieferknochen" könnte eine vernachlässigte Ursache für ungeklärte Erkrankungen sein. Material und Methoden: Die an der Induktion der Zytokinfreisetzung beteiligten Signalwege wurden mittels Multiplexanalyse analysiert. Wir untersuchten Proben von Kieferknochen (KK) für sieben Zytokine in zwei Gruppen: Proben von 14 Patienten wurden in Bereichen von DTI für Partikel-vermittelte Freisetzung von Zytokinen analysiert. Jede der einem DTI benachbarten Gewebeproben zeigte klinisch fettig degenerierte und osteonekrotische medulläre Veränderungen (FDOK) im KK. Proben von 19 Patienten stammten von gesundem KK. In fünf Fällen haben wir die Konzentration gelöster Ti-Partikel spektrometrisch gemessen. Ergebnisse: Alle DTI-FDOK-Proben zeigten RANTES / CCL5 (R / C) als das einzige extrem überexprimierte Zytokin. Die DTI-FDOK-Kohorte zeigte eine 30-fache mittlere Überexpression von R / C verglichen mit einer Kontrollkohorte von 19 gesunden KK-Proben. Die Konzentration von gelösten Ti-Partikeln in DTI-FDOK war 30-fach höher als ein geschätztes Maximum von 1.000 $\mu\text{g} / \text{kg}$. Diskussion: Da R / C in der Literatur als mögliche Ursache von Entzündungserkrankungen diskutiert wird, untersucht die hier vorgestellte Arbeit die Frage, ob eine DTI die Entwicklung einer chronischen

Entzündung im Kieferknochen bei einem gestörten Heilungsprozess auslösen kann. Solche Veränderungen in Bereichen des KK können zu hyperaktivierten Signalwegen von TNF-a induzierter R / C-Überexpression und zu unerkannten Quellen stiller Entzündung werden. Dies kann zu Krankheitsbildern wie rheumatischer Arthritis, Multipler Sklerose und anderen systemisch-entzündlichen Erkrankungen beitragen, was in wissenschaftlichen Veröffentlichungen ausführlich diskutiert wird.

Schlussfolgerung: Aus systemischer Sicht empfehlen wir, der Zytokin-Überexpression, die durch gelöste Ti-Partikel aus DTI in der Medizin und Zahnmedizin verursacht wird, mehr Aufmerksamkeit zu widmen. Dies kann zur Weiterentwicklung personalisierter Strategien in der Präventivmedizin beitragen.

11. Lechner J, Rudi T, von Baehr V. Osteoimmunology of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and RANTES/CCL5: a review of known and poorly understood inflammatory patterns in osteonecrosis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry* 10 (2018) 251-262.

Immun- und Knochensysteme sind über zytokine Zellkommunikation eng verbunden. Dieses interdisziplinäre Forschungsfeld wird als Osteoimmunologie bezeichnet und erstreckt sich auf entzündliche und osteoresorptive Krankheiten mit primärer Expression von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-a) und Interleukin 6 (IL-6).

Fragestellung: Gibt es knochenresorptive Prozesse, deren chronische Entzündungslagen nicht mit Expression von TNF-a und IL-6, sondern mit Expression anderer Zytokine verbunden sind? Material und Methode: Umfangreiche Literaturrecherche in PubMed central. Diskussion: Obwohl bei allen Erkrankungen mit Knochenresorption Zytokine TNF-a und IL-6 im Vordergrund des entzündlich-destruktiven Geschehens stehen, findet sich dennoch in der Literatur eine Ausnahme: Fettig-degenerative Osteoporose/Osteolyse im Kieferknochen (FDOK) zeigt morphologisch massive Knochenerweichung, obwohl TNF-a und IL-6 unter den Spiegeln gesunden Kieferknochens liegen. Auffällig ist dagegen eine bis zum 35-fache Überexpression des Chemokin RANTES/CCL5 (R/C) in allen in der Literatur

bislang untersuchten FDOK Arealen. Schlussfolgerung: FDOK scheint ein im Körper einzigartiges Zytokin- und Entzündungsmuster mit Osteolyse darzustellen. Dabei kann R/C als dominanter Träger einer „Maxillo-Mandibulären Osteoimmunologie“ definiert werden.

12. Lechner J, Schulz T, von Baehr V. Immunohistological staining of unknown chemokine RANTES/CCL5 expression in jawbone marrow defects-osteimmunology and disruption of bone remodeling in clinical case studies targeting on predictive preventive personalized medicine. EPMA Journal 10 (2019) 351-364.

Es ist mit immunochemischer Färbung zu klären, wie die R/C-Expression von Adipozyten in FDOJ eine Störung der Osteogenese und Auswirkungen auf medulläre Stammzellen verursacht. Wir untersuchten die Gewebeprobe von 449 Patienten mit FDOJ, um den Gehalt des Chemokins R/C mit Luminex®-Analyse zu bestimmen. In sechs klinischen Fallstudien von FDOJ vergleichen wir Hounsfield-Knochendichte, histologische Befunde, R/C-Expression und immunhistochemische Färbung. R/C wird in den 449 FDOJ-Fällen im Vergleich zu gesunden Kieferknochenproben um das bis zu 30-fache überexprimiert. Die sechs klinischen Fälle zeigen durchweg eine stark reduzierte Knochendichte (d.h. Osteolyse), variieren aber im Grad der Übereinstimmung zwischen den anderen drei Parametern. R/C aus FDOJ-Quellen kann in mehrere Immunreaktionen involviert sein und als ein wichtiger pathogenetischer Pfad für eine erhöhte Adipogenese und für eine fehlende Osteogenese angesehen werden. Adipozyten wirken pathogen über die R/C-Expression im lokalen FDOJ und systemisch auf das Immunsystem. Schwerpunkt und Schlussfolgerung: R/C kann als wichtiger Auslöser für mögliche pathologische Entwicklungen im Schicksal hämatopoetischer Stammzellen angesehen werden. FDOJ ist kein starr einheitlicher Prozess, sondern spiegelt veränderte Entwicklungsstufen wider. Das Fehlen korrelierender Befunde sollte nicht als Fehldiagnose interpretiert werden. Es erscheint angebracht, weiter im Bereich der

"maxillo-mandibulären Osteoimmunologie" zu forschen und sich auf die R/C-Überexpression in FDOJ-Bereichen zu konzentrieren.

13. Lechner J, Zimmermann B, Schmidt M, von Baehr V. Ultrasound Sonography to Detect Focal Osteoporotic Jawbone Marrow Defects Clinical Comparative Study with Corresponding Hounsfield Units and RANTES/CCL5 Expression. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 12 (2020) 205-216.

Hintergrund: Die übliche Impulsecho-Ultraschalluntersuchung ist nicht geeignet, relevante Informationen über den Kieferknochen zu liefern, da Ultraschall (US) durch die feste Kortikalis nahezu vollständig reflektiert wird. Gleichzeitig sind umschriebene „fokale“ Knochendefekte im Kieferknochen („focal osteoporotic marrow defects“) (BMD) Gegenstand wissenschaftlicher Darstellung und Diskussion. Fragestellung: Ist ein neuentwickeltes Gerät zur Trans-alveolären Ultraschallsonographie (TAU-n) im Zahn-Kieferbereich geeignet, fokale Knochenmarksdefekte wiederzugeben? Material und Methoden: Neues TAU Gerät: TAU-n besteht aus Handstück mit extraoralem US-Sender und enoraler Empfängereinheit. Die Anzeige von TAU-n zeigt unterschiedliche physikalische Dichten im dentoalveolären Bereich mit entsprechend unterschiedlicher Farbgebung an. Die Änderungen der Knochendichte werden auch numerisch dargestellt. Validierung der TAU-n Messwerte: Ein herkömmliches Orthopantomogramm (2D-OPG) eignet sich nicht zur Bestimmung der Knochendichte und wird ausgeschlossen. Zur Validierung wird in 82 Patientenfällen zur praeoperativen Bestimmung eines BMD ein 3D-DVT inklusive Hounsfield Units (HU) und TAU-n durchgeführt. Postoperativ werden histologische Befunde und Multiplex Analyse der RANTES/CCL5 (R/C) Expression aus chirurgisch bereinigten BMD Arealen ausgewertet. Ergebnisse: In allen 82 operierten Knochenproben zeigen DVT-HU, TAU-n Werte und R/C Expressionen übereinstimmend das Vorliegen eines BMD mit chronisch-entzündlichem Charakter. In nur fünf Fällen zeigt die Histologie keinen Beleg für BMD. Diskussion: Alle vier Beurteilungskriterien bestätigen das Vorliegen eines BMD in jeder der 82 Proben. Das hier zu validierende TAU-n Verfahren reiht

sich nahezu vollständig in die diagnostische Zuverlässigkeit der anderen Verfahren ein. Schlussfolgerung: Zur strahlungsfreien Aufdeckung eines BMD steht zuverlässig das neuentwickelte TAU-n Gerät zur Verfügung.

Schlussfolgerung:

Das hier dokumentierte Datenmaterial zeigt, dass die durch eine fettig-degenerative Osteolyse bedingte Erhöhung von RANTES im Kieferknochen nicht nur lokale, sondern auch systemische Effekte triggern und beeinflussen kann. Insofern ist auf wissenschaftlicher Ebene der Nachweis dokumentiert, und eine kausale Beziehung der lokalen Kiefer-Pathologie mit systemischen Erkrankungen im ganzen Körper ist sehr wahrscheinlich.

4. Ist die Wirksamkeit der Behandlung (Salutogenese) von NICO und fettig - degenerativer Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studien belegt?

Wie bereits unter 1. erwähnt ist therapeutisch die Entfernung der fettig-degenerativen Osteonekrosen auf chirurgischem Weg zunächst das Mittel erster Wahl.

Bei der NICO ist dabei als klinischer Parameter die Beeinflussung der Neuralgie, d. h. die Abnahme der Schmerzen zu betrachten. Hierzu gibt es mehrere Studien aus den Jahren 1976 bis 1992, die zeigen, dass die Schmerzreduktion bei 1898 Patienten in 91,2% erreicht werden konnte:

Autoren	Jahr	Anzahl Patienten	Schmerzreduktion in %
Ratner et al.	1976	26	100
Ratner et.al.	1979	61	93
Roberts et al.	1979	42	100
Shaber et al.	1980	8	100
Mathis et al.	1981	8	100
Wang et al.	1982	103	100
Demerath	1982	29	50
Roberts et al.	1984	208	95
Grechko und Puzin	1984	65	100
Ratner et al.	1986	1300	85
McMahan et al.	1992	48	80
Gesamt/ Median		1898	91,2

Dass die Schmerzreduktion nicht immer sofort anhält und dass teilweise mehrfache Interventionen notwendig sind, wird in der ersten größeren Abhandlung von Bouquot bereits erwähnt (,Oral and Maxillofacial Pathology'. Herausgeber: B Neville, DD Damm, C Allen; 4. Auflage 2015, Saunders Verlag Philadelphia) und bestätigte sich seitdem mehrfach (z.B. Goldblatt LI et al: Chronic fibrosing osteomyelitis of the jaws: an important cause of recalcitrant facial pain. A clinicopathologic study of 331 cases in 227 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 124 (2017) 403-12. Lechner J und von Baehr V: Peripheral Neuropathic Facial/ Trigeminal Pain and RANTES/CCL5 in Jawbone Cavitation. Evid Compl Alt Med. 2015 (2015) 582520).

Die Wirksamkeit der chirurgischen Intervention beschränkt sich jedoch nicht auf lokale Schmerzen im Kopfbereich. Hierzu gibt es mehrere Fallstudien. Als Beispiel sei eine publizierte Kasuistik genannt, bei der unklare anfallsartige Bewusstseinsverluste (anamnestisch nach 4-facher Weisheitszahnentfernung) nach Sanierung und Entfernung von fettig-degenerativen Osteolysen komplett behoben werden konnten (Lechner J, von Baehr V. Silent Inflammation in the Jaw and Neurological Dysregulation - Case Study Linking Rantes/Ccl5 Overexpression in Jawbone with Chemokine Receptors in the Central Nervous System. Journal of Dental and Oral Health 3 (2017) 068).

Außer der chirurgischen Intervention gibt es zur Zeit keine alternativen therapeutischen Verfahren, die eine fettig-degenerative Osteolyse/ Osteonekrose wirkungsvoll behandeln können. Dies gilt im übrigen auch für Osteonekrosen an anderen Stellen im Körper. Der Körper scheint häufig keine eigene Heilungsstrategie entwickeln zu können. Wie aus vielen Kasuistiken ersichtlich haben die Patienten häufig einen längeren Leidensweg hinter sich. Durch die fehlende Sichtbarkeit der Veränderungen in der klassischen Radiologie werden die klinischen Symptome häufig psychisch uminterpretiert und symptomatisch angegangen. Die kausale

Ursache wird somit nicht erkannt. Die beträchtlichen Kosten für eine solche ‚Kurpfuscherei‘ unter dem Deckmantel einer seriösen Wissenschaftsmedizin überschreiten ein Vielfaches die ordentliche Behandlung eines Osteonekrose-Herdes, der noch dazu mit speziellen Ultraschalluntersuchungen bildgebend diagnostizierbar ist.

Aufgrund der Datenlage ist die chirurgische Intervention einer fettig-degenerativen Osteolyse/ Osteonekrose eine medizinisch notwendige Maßnahme. Es gibt keine wissenschaftlichen Untersuchungen die zeigen, dass diese Maßnahme überflüssig oder sogar kontraindiziert ist.

5. Handelt es sich aus den Punkten 1 bis 4 um medizinisch nicht notwendige Maßnahmen?

Die Auswirkungen der besprochenen medullären Osteolysen und Ossifikationsstörungen im Kieferknochen beziehen sich einerseits auf lokale Schmerzinduktion im Sinne atypischen Gesichtsschmerzes bzw. Trigeminusneuralgie, andererseits vollzieht sich chronisch unterschwellig eine in wissenschaftlichen Studien nachgewiesene destruktive Signalwirkung der lokalen medullären Osteolysen und Ossifikationsstörungen über eine Überexpression des Chemokins RANTES/CCL5. Die systemisch immunologischen Auswirkungen von RANTES CCL5 auf andere Organsysteme sind in der Literatur umfangreich beschrieben.

Schlussfolgerung:

- a) Die in den Punkten 1-4 dargelegten Daten und Fakten aus den zitierten Publikationen und Studienunterlagen belegen, dass es sich bei „NICO“ im speziellen und bei fettig degenerativen Osteolysen/Osteonekrosen im allgemeinen um medizinisch relevante pathologische Veränderungen handelt.
- b) Die medizinische Notwendigkeit der Behandlung der oben genannten Pathologien bezieht sich selbstverständlich auch auf die durchzuführende Diagnostik (siehe hierzu auch 9. und 10.).

6. Ist, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 4, „NICO“ ein „vermeintliches Krankheitsbild“?

Wie bereits unter 1. ausgeführt, handelt es sich bei NICO nicht um ein eigenes Krankheitsbild, sondern um eine pathologische Veränderung die bei einer Vielzahl von Erkrankungen vorkommen kann. Die Neuralgie-assoziierte NICO ist eine Sonderform der fettig-degenerativen Osteolysen bzw. Osteonekrosen im Kieferbereich. Sie gehören in das große Feld der aseptisch-ischämischen Osteonekrosen, das in der Medizin seit langem bekannt und erforscht wird und an vielen Stellen des Körpers auftreten kann. Einzelne Osteonekrosen werden mit einem eigenen Krankheitsbegriff belegt (z.B. Morbus Perthes am Caput femoris, Morbus Osgood-Schlatter an der Tuberositas tibiae, Morbus Panner am Capitulum humeri). Ob man den eigenen Krankheitscharakter auch bei NICO ansetzen sollte ist bisher noch nicht diskutiert. Die Verfasser des Beschluss Nr. 32 scheinen dies nicht zu unterstützen.

Die Auswirkungen der als NICO benannten pathologischen Veränderungen und ihre Bedeutung in der Medizin sind in drei Monographien eindrucksvoll dargestellt:

Band I: Lechner J: Systemisch-ganzheitliche Wirkungen der aseptischen Osteonekrosen „Kieferostitis“ und „NICO“ im Kiefer - Dokumentation und Einführung in eine immunbiologisch und kieferchirurgisch erweiterte Therapie chronischer Krankheiten (ISBN 978-3-931351-19-9) 274 Seiten;

Band II: Lechner J (Hrsg), Bouquot JE, von Baehr V: Histologie und Immunologie der kavitätenbildenden Osteolysen des Kieferknochens - Orale und systemische Manifestation einer Maxillo-Mandibulären Osteoimmunologie / Pathomechanismen chronischer Entzündungserkrankungen (ISBN / 978-3-931351-30-4). 319 Seiten

Band III: Lechner J (Hrsg), Bouquot JE: Maxillo-Mandibuläre Osteoimmunologie der kavitätenbildenden Osteolysen -Orale und systemische Manifestationen pathogenetischer RANTES/CCL5 Signalexpression (ISBN 978-3-931351-35-9). 280 Seiten

Insofern gäbe es durchaus Hinweise, auch die Osteonekrose des Kiefers als eigenständiges Krankheitsbild zu benennen.

7. Warum ist NICO weder nach ICD10 Schlüssel noch in den Verzeichnissen der WHO als Erkrankung gelistet?

Als besondere pathologische Veränderung ist der Begriff NICO nicht im ICD10 und im Verzeichnis von Krankheiten der WHO namentlich genannt. Sie kann jedoch sehr wohl von ihrem Grundcharakter im ICD 10 verortet werden (die am besten passenden Ziffern sind kursiv gesetzt):

Krankheiten der Mundhöhle, der Speicheldrüsen und der Kiefer (K00-K14)

K10. – Sonstige Krankheiten der Kiefer

K10.9 Krankheit der Kiefer, nicht näher bezeichnet

Osteopathien und Chondropathien (M80-M93)

M87. - Knochennekrosen

M87.0 idiopathische aseptische Knochennekrose

M87.00 idiopathische aseptische Knochennekrose: Mehrere Lokalisationen

M87.08 idiopathische aseptische Knochennekrose: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]

M87.09 idiopathische aseptische Knochennekrose: Nicht näher bezeichnete Lokalisation

M87.2-Knochennekrose durch vorangegangenes Trauma [5. Stelle: 0-9]

M87.20 Knochennekrose durch vorangegangenes Trauma: Mehrere Lokalisationen

M87.28 Knochennekrose durch vorangegangenes Trauma: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]

In diesem Kontext sei darauf hingewiesen, dass auch andere spezifische Krankheitsbezeichnungen im Zusammenhang mit idiopathisch-aseptischen Knochennekrosen nicht namentlich im ICD 10 aufgeführt sind.

Das Nicht-Gelistet-Sein als abwertende Begründung für eine Erkrankung anzuführen, wie dies von den Verfassern des Beschluss Nr. 32 getan wurde, ist im höchsten Grad unwissenschaftlich und entbehrt jedem Sachverstand.

8. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung der Behandlungen dieser Erkrankung?

Eine sprachlich logische Durchleuchtung von Satz 3 des Beschlusses, zeigt einen Widerspruch in sich: Warum besteht keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung einer Behandlung von NICO bzw. fettig-degenerativer Osteonekrosen/ Osteolysen, wenn diese pathologischen Phänomene im gleichen Satz als Erkrankung benannt werden? Die ärztliche/zahnärztliche Nichtbehandlung einer erklärten Erkrankung widerspricht dem selbstauferlegten ärztlichen Ethos und widerspricht jeder das ärztliche Handeln bestimmenden Gesinnung.

In dieser widersprüchlichen Formulierung von Beschluss Nr. 32 zeigen die Verfasser, dass sie sich über das Phänomen NICO bzw. fettig-degenerativer Osteonekrosen/ Osteolysen keine fundierte Information eingeholt haben. Sie entwerten damit ihren eigenen Beschluss als ernst zu nehmende medizinisch fundierte Stellungnahme.

Die nach allen Regeln der Kunst durchgeführte medizinische Behandlung von NICO bzw. von fettig-degenerativen Osteonekrosen/ Osteolysen ist dringend zu empfehlen. Eine angemessene Behandlungsstrategie im Sinne einer Leitlinie ist zu entwerfen und entsprechend auch zu honorieren.

9. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung der „Cavitat“-Diagnostik dieser Erkrankung?

Der Beschluss Nr. 32 spricht von einer Cavitat-Diagnostik, ohne zu präzisieren was hiermit gemeint ist. Deshalb einleitend zur Klärung des unpräzisen Begriffes: gemeint ist offensichtlich die Diagnostik mit einem älteren und nicht mehr auf dem Markt verfügbaren Gerät zur trans-alveolären Ultraschall-Diagnostik (TAU), namens „Cavitat“. Die Namensgebung entspringt dem englischsprachigen Begriff cavitations, womit die Hohlräume bzw. Kavitäten der fettig degenerativen Osteolysen bezeichnet werden. Die präzise Bezeichnung im Beschluss Nr. 32 wäre also „trans-alveoläre Ultraschall-Diagnostik (TAU)“ gewesen.

9.1. Die Schwierigkeit der Darstellung von NICO

Bereits unter 1. wurde auf die Schwierigkeit der Darstellung von NICO mit den klassischen radiologischen Verfahren hingewiesen. Bei der Suche nach einer geeigneten Diagnostik zeigte die trans-alveoläre Ultraschall-Technik erfolgversprechende Resultate und es wurde das Cavitat® Messgerät zur Darstellung der osteodestruktiven Prozesse im Kieferknochen entwickelt. Leider gab es zu diesem Zeitpunkt Schwierigkeiten mit der Standardisierung. In Deutschland wurden zwischen 1990 und 2010 vereinzelt Cavitat-Geräte eingesetzt; in Indien waren demgegenüber mehr als 220 Geräte universitär im Einsatz. Cavitat ist jedoch seit Jahren vom Markt verschwunden. CaviTAU® ist eine Weiterentwicklung von Cavitat®.

9.2. 2D-OPG und 3D-DVT eignen sich nicht zur Darstellung von NICO

Auch wenn noch kein Standard für die Diagnostik ausgedehnt entzündlicher Prozesse im Kieferbereich definiert werden kann, so herrscht Einigkeit unter den

Autoren, dass die Problematik in der Panoramaschichtaufnahme deutlich unterschätzt wird. Die Hauptnachteile der Panoramaaufnahme sind: geringere Bildauflösung, hohe Verzerrung und das Vorhandensein von Phantombildern (White et al. 2001). Auch fand man, dass die Sichtbarkeit des Unterkieferkanals auf Panoramaröntgenaufnahmen in der oberen und unteren Wand nur 36,7% betrug (Naitoh et al. 2009). Studien an Leichen zeigten, dass der Unterkieferkanal nur auf 25% der Panoramaröntgenaufnahmen (zwischen 12 und 86%) deutlich sichtbar war (Lindh et al. 1995) bzw. auf 36,1% der Panoramaröntgenaufnahmen nicht sichtbar war (Klinge et al. 1989). Die Lage und die Konfiguration des Unterkieferkanals sind jedoch bei der bildgebenden Diagnose für die richtige Implantat-Insertion im Unterkiefer wichtig (Wyatt 1996). Ein anatomisch-radiologischer Vergleich zeigte, dass die Panorama- und Periapikalfilme die tatsächliche Position des Mentalforamens in den Schädeln in unter 50% der Fälle widerspiegeln (Yosue und Brooks 1989). Darüber hinaus fanden Sonick et al. (1994), dass die durchschnittlichen linearen Fehler, die während der routinemäßigen Knochenuntersuchungen (n = 12) bei Panoramafilmen auftraten, bei Panoramafilmen 24%, bei periapikalen Filmen 14% und bei CT-Scans nur 1,8% betragen. Kuzmanovic et al. (2003) und Jacobs et al. (2004) kamen in ähnlicher Weise zu diesem Schluss. Radiographie ist weniger sinnvoll, wenn die Läsion osteolytisch ist (Store und Larheim 1999), denn ein signifikanter Verlust an Knochenmineral ist (30-50%) erforderlich, bevor die Erfassung optimal ist (Chiandussi et al. 2006, Store und Boysen 2000). Radiographie erfordert auch eine hohe Strahlendosis und die Ergebnisse münden in einem 2D-Bild mit signifikanten Überprojektionen, die möglicherweise wichtige anatomische oder pathologische Details verdecken. Trotz dieser Einschränkungen, legt der allgemeine Konsens nahe, dass konventionelle Röntgenaufnahmen als erste Maßnahme der radiologischen Routineuntersuchung vorgenommen werden sollten (Store und Larheim 1999). Die digitale Volumen Tomographie (DVT) ist eine relativ neue Technik mit geringerer Strahlenbelastung (<1/15 der eines CT), hat aber eine höhere räumliche Auflösung

als bei herkömmlichen CT und liefert eine bessere Bildqualität, insbesondere für Spongiosa-Anteile (Schulze et al. 2006, Guerrero et al. 2006). Obwohl DVT in der Unterscheidungsqualität bei weichem Gewebe aufgrund seiner geringen Kontrastauflösung beschränkt ist, kann es detaillierte Information über Kortikalis-Dicke und Integrität, über Markbefall, über Auffälligkeiten nach Zahnextraktion und über spongiöse Knochendichte bereitstellen. Es ist möglich in modernen DVTs die Kieferknochendichte unter Verwendung von CT-Werten (Hounsfield-Einheiten: HU) und Knochenmineraldichten zu bestimmen. HUs beschreiben die Abschwächung von Röntgenstrahlung in Gewebe und stellen sie in einer Skala von -1000 bis +1000 dar. Gesunder Knochen hat im Oberkiefer mindestens 300 HU, gesunder Knochen hat im Unterkiefer mindestens 500 HU. Norton und Gamble (2001) haben die Knochendichte im hinteren Unterkiefer mit SimPlant gemessen (Software 3D Diagnostix, Boston, MA, USA) und kamen zu dem Schluss, dass der mittlere CT-Wert 669,6 HU betrug. Jedoch sind die aus DVT-Bildern erhaltenen Pixel- oder Voxelwerte keine Absolutwerte. Naitoh et al. (2009) zeigten eine Korrelation zwischen Voxelwerten von DVT und Knochenmineraldichten von Multislice-CT ($r = 0,965$). Sie kamen zu dem Schluss, dass Voxelwerte des Unterkieferknochens in der DVT zur Schätzung der Knochendichte herangezogen werden könnten. Im Gegensatz dazu haben Nackaerts et al. (2011) und Parsa et al. (2013) die Grauwertvariation am Implantationsort mit unterschiedlichen Scaneinstellungen, einschließlich Sichtfeld (FOV), räumliche Auflösung, Anzahl der Projektionen, Belichtungszeit und Dosisauswahl in zwei DVT-Systemen untersucht und verglichen die Ergebnisse mit Multislice-CT-System. Zusammenfassend schlussfolgern die Autoren, dass Graustufenwerte von DVT-Bildern von den Geräte- und Scaneinstellungen beeinflusst werden. Eine individuelle Beeinflussung des Messergebnisses durch den Betrachter ist damit nicht auszuschließen und beeinträchtigt die objektive Aussage auch von HU-Skalierungen.

Literatur zu 9.2.

- Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 35 (2006) 236–43.
- Guerrero M, Jacobs R, Loubele M, et al. State-of-the-art on cone beam CT imaging for preoperative planning of implant placement. *Clin Oral Investig.* 10 (2006) 1–7.
- Jacobs R, Mraiwa N, Van Steenberghe D, et al. Appearance of the mandibular incisive canal on panoramic radiographs. *Surg Radiol Anat.* 26 (2004) 329–33.
- Klinge B, Petersson A, Maly P. Location of the mandibular canal: comparison of macroscopic findings, conventional radiography, and computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 4 (1989) 327–32.
- Kuzmanovic DV, Payne AG, Kieser JA, et al. Anterior loop of the mental nerve: a morphological and radiographic study. *Clin Oral Implants Res.* 14 (2003) 464–71.
- Lechner J, Zimmermann B, Schmidt M, et al. Ultrasound Sonography to Detect Focal Osteoporotic Jawbone Marrow Defects: Clinical Comparative Study with Corresponding Hounsfield Units and RANTES/CCL5 Expression. *Clin Cosmet Investig Dent.* 12 (2020) 205–16.
- Lindh C, Petersson A, Klinge B. Measurements of distances related to the mandibular canal in radiographs. *Clin Oral Implants Res.* 6 (1995) 96–103.
- Nackaerts O, Maes F, Yan H, et al. Analysis of intensity variability in multislice and cone beam computed tomography. *Clin Oral Implants Res.* 22 (2011) 873–9.
- Naitoh M, Hirukawa A, Katsumata A, et al. Evaluation of voxel values in mandibular cancellous bone: relationship between cone-beam computed tomography and multislice helical computed tomography. *Clin Oral Implants Res.* 20 (2009) 503–6.
- Norton MR, Gamble C. Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res.* 12 (2001) 79–84.
- Parsa A, Ibrahim N, Hassan B, et al. Influence of cone beam CT scanning parameters on grey value measurements at an implant site. *Dentomaxillofac Radiol.* 42 (2013) 798–804.
- Schulze D, Blessman M, Pohlenz P, et al. Diagnostic criteria for the detection of mandibular osteomyelitis using cone-beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 35 (2003) 232–5.
- Sonick M, Abrahams J, Faiella RA. A comparison of the accuracy of periapical, panoramic, and computerized tomographic radiographs in locating the mandibular canal. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 9 (1994) 455–60.
- Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: Clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol.* 25 (2000) 378–84.
- Store G, Larheim T. Mandibular osteoradionecrosis: A comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 28 (1999) 295–300.
- White SC, Heslop EW, Hollender LG, et al. American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology ad hoc Committee on Parameters of Care. Parameters of radiologic care: An official report of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 91 (2001) 498–511.
- Wyatt WM. Accessory mandibular canal: literature review and presentation of an additional variant. *Quintessence Int.* 27 (1996) 111–3.
- Yosue T, Brooks SL. The appearance of mental foramina on panoramic radiographs. I. Evaluation of patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 68 (1989) 360–4.

9.3. Messung der Knochendichte mit Ultraschall

Die Hauptvorteile von Ultraschall sind, dass es nicht-ionisierend (entspricht dem gesetzlich vorgeschriebenen ALARA-Prinzip) und nicht-invasiv ist. Darüber hinaus ist

die Untersuchungsmethode nicht kompliziert und kann vom Kliniker leicht durchgeführt werden (Crabtree und Ward 2009). Die Bewertung der Ultraschallübertragungs-Geschwindigkeit wurde als schnelles, zuverlässiges und nicht-invasives Verfahren zur Messung der mineralischen Knochendichte bei Knochenmarksdefekten und Knochemarksnödemen und zur präimplantären Analyse mechanischer Eigenschaften von Kieferknochen eingeführt (Greenfield et al. 1981, Klein et al. 2008, Al-Nawas et al. 2008, Vinay et al. 2011). Ein zugelassenes klinisch erprobtes Gerät zur Anwendung in der Zahnarztpraxis steht seit neuestem zur Verfügung (www.cavitau.de; Lechner et al. 2020).

In der hier angeführten Literaturliste ist nur eine repräsentative Auswahl zu dem großen Feld der Ultraschall-Knochendichtemessung gegeben. Die in anderen Bereichen anwendbaren Messgeräte müssen für den Kieferknochen adaptiert werden – deshalb war die Entwicklung eines neuen Apparates notwendig, der dieser besonderen Situation Rechnung trägt.

Literatur zu 9.3.

- Abendschein W, Hyatt GW. Ultrasonics and selected physical properties of bone. *Clin Orthop Relat Res.* 69 (1970) 294–301.
- Al-Nawas B, Grotz KA, Kann P. Ultrasound transmission velocity of the irradiated jaw bone in vivo. *Clin Oral Invest.* 5 (2001) 266–8.
- Al-Nawas B, Grotz KA, Rose E, et al. Using ultrasound transmission velocity to analyse the mechanical properties of teeth after in vitro, in situ, and in vivo irradiation. *Clin Oral Invest.* 4 (2000) 168–72.
- Al-Nawas B, Klein MO, Goetz H, et al. Dental implantation: ultrasound transmission velocity to evaluate critical bone quality- animal model. *Ultraschall Med.* 29 (2008) 302–7.
- Barbieri G, Barbieri CH, Mazzer N, et al. Ultrasound propagation velocity and broadband attenuation can help evaluate the healing process of an experimental fracture. *Journal of Orthopaedic Res.* 29 (2011) 444–51.
- Barkmann R, Laugier P, Moser U, et al. A method for the estimation of femoral bone mineral density from variables of ultrasound transmission through the human femur. *Bone* 40 (2007) 37–44.
- Bouquot J, Martin W, Wroblewski G. Computer-based thru-transmission sonography (CTS) imaging of ischemic osteonecrosis of the jaws - a preliminary investigation of 6 cadaver jaws and 15 pain patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 92 (2001) 550.
- Bouquot JE, Shankland WE II, Margolis M, et al. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) – new technology for detection of low bone density of the jaws. Comparison with radiology for 92 osteoporotic alveolar sites with histopathologic confirmation. . *Proc Ann Meeting, American Academy of Oral & Maxillofacial Pathology, New Orleans, April, 2002.*
- Crabtree N, Ward, K. Bone densitometry: current status and future perspectives. *Endocr Dev.* 16 (2009) 58–72.
- Fricke O, Tuttlewski B, Schwahn B, et al. Speed of sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents and adults. *J Ped.* 146 (2005) 764–8.

- Fuji Y, Goto B, Takahashi K, et al. Ultrasound transmission as a sensitive indicator of bone changes in Japanese women in the post menopausal period. *J Bone Min Res.* 25 (1994) 93–101.
- Glueer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporosis Int.* 3 (1993) 185–91.
- Greenfield MA, Craven JD, Huddleston A, et al. Measurement of the velocity of ultrasound in human cortical bone in vivo. Estimation of its potential value in the diagnosis of osteoporosis and metabolic bone disease. *Radiology* 138 (1981) 701–10.
- Haiat G, Padilla F, Barkmann R, et al. In vitro speed of sound measurement at intact human femur specimens. *Ultrasound Med Biol.* 31 (2005) 987–96.
- Heaney RP, Avioli LV, Chestnut CH, et al. Osteoporotic bone fragility. Detection by ultrasound transmission velocity. *JAMA* 261 (1989) 2986–90.
- Kann P, Schulz U, Klaus D, et al. In-vivo investigation of material quality of bone tissue by measuring apparent phalangeal ultrasound transmission velocity. *Clin Rheumatol.* 14 (1995) 26 –34.
- Kann P, Schulz U, Nink M, et al. Architecture in cortical bone and ultrasound transmission velocity. *Clin Rheumatol.* 12 (1993) 364 –7.
- Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspectives Ultrasound assessment of bone. *J Bone Min Res.* 8 (1993) 517–25.
- Klein MO, Grotz KA, Manefeld B, et al. Ultrasound transmission velocity for non-invasive evaluation of jaw bone quality in vivo prior to dental implantation. *Ultr Med Biol.* 34 (2008) 1966–71.
- Kumar VV, Sagheb K, OKlein M, et al. Relation between bone quality values from ultrasound transmission velocity and implant stability parameters – an ex vivo study. *Clin Oral Impl Res.* 23 (2011) 975-80.
- Njeh CF, Kuo CW, Langton CM, et al. Prediction of human femoral bone strength using ultrasound transmission velocity and BMD: an in vitro study. *Osteopor Int.* 7 (1997) 471–7.
- Seigel IM, Anast GT, Fields T. The determination of fracture healing by measurement of sound velocity across the fracture site. *Surg Gyn Obst.* 107 (1958) 327–32.
- Shankland WE, Bouquot JE. Focal osteoporotic marrow defect: report of 100 new cases with ultrasonography scans. *Cranio.* 22 (2004) 314-9.
- Sili Scavalli A, Marini M, Spadaro A, et al. Ultrasound transmission velocity of the proximal phalanxes of the non-dominant hand in the study of osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 16 (1997) 396–403.
- Trisi P, Rao W. Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. *Clin Oral Impl Res.* 10 (1999) 1–7.
- Wesley E, Shankland WE. Medullary and odontogenic disease in the painful jaw: clinicopathologic review of 500 consecutive lesions. *J Craniomand Pr.* 20 (2002) 295-303.

9.4. Publikation über das neue CaviTAU® Gerät

Lechner J, Zimmermann B, Schmidt M, von Baehr V. Ultrasound Sonography to Detect Focal Osteoporotic Jawbone Marrow Defects: Clinical Comparative Study with Corresponding Hounsfield Units and RANTES/CCL5 Expression. *Clin Cosmet Investig Dent.* 12 (2020) 205-216.

Abstrakt: Die übliche Impulsecho-Ultraschalluntersuchung ist nicht geeignet, relevante Informationen über den Kieferknochen zu liefern, da Ultraschall (US) durch die feste Kortikalis nahezu vollständig reflektiert wird. Gleichzeitig sind umschriebene „fokale“ Knochendefekte im Kieferknochen („focal osteoporotic marrow defects“)

(BMD) Gegenstand wissenschaftlicher Darstellung und Diskussion. Fragestellung: Ist ein neuentwickeltes Gerät zur Trans-alveolären Ultraschallsonographie (TAU-n) im Zahn-Kieferbereich geeignet, fokale Knochenmarksdefekte wiederzugeben? Material und Methoden: Neues TAU Gerät: TAU-n besteht aus Handstück mit extraoralem US-Sender und enoraler Empfängereinheit. Die Anzeige von TAU-n zeigt unterschiedliche physikalische Dichten im dentoalveolären Bereich mit entsprechend unterschiedlicher Farbgebung an. Die Änderungen der Knochendichte werden auch numerisch dargestellt. Validierung der TAU-n Messwerte: Ein herkömmliches Orthopantomogramm (2D-OPG) eignet sich nicht zur Bestimmung der Knochendichte und wird ausgeschlossen. Zur Validierung wird in 82 Patientenfällen zur praeoperativen Bestimmung eines BMD ein 3D-DVT inklusive Hounsfield Units (HU) und TAU-n durchgeführt. Postoperativ werden histologische Befunde und Multiplex Analyse der RANTESS/CCL5 (R/C) Expression aus chirurgisch bereinigten BMD Arealen ausgewertet. Ergebnisse: In allen 82 operierten Knochenproben zeigen DVT-HU, TAU-n Werte und R/C Expressionen übereinstimmend das Vorliegen eines BMD mit chronisch-entzündlichem Charakter. In nur fünf Fällen zeigt die Histologie keinen Beleg für BMD. Diskussion: Alle vier Beurteilungskriterien bestätigen das Vorliegen eines BMD in jeder der 82 Proben. Das hier zu validierende TAU-n Verfahren reiht sich nahezu vollständig in die diagnostische Zuverlässigkeit der anderen Verfahren ein. Schlussfolgerung: Zur strahlungsfreien Aufdeckung eines BMD steht zuverlässig das neuentwickelte TAU-n Gerät zur Verfügung.

Zusammenfassung:

Die für spezifische Knochendichtemessung im Kiefer konstruierten TAU-Ultraschallgeräte dienen als zusätzliches bildgebendes Verfahren zur rein messtechnischen Bewertung der vorausgegangenen radiologischen Diagnose, die technisch bedingt - auch eine optimale Qualität der Aufnahme vorausgesetzt - falsch negative wie falsch positive Befunde aufweisen kann. Im Sinne der gesetzlich

vorgeschriebenen Sorgfaltspflicht dienen die TAU-Ultraschallgeräte als unbelastende und kostengünstige Hilfestellung für die medizinische Indikation zu einem Eingriff bei Verdacht auf Knochennekrose. Die Kosten von TAU-Messungen sind geringer als MRT- oder CT-Bilder. Das nicht mehr verfügbare Cavitat® war von der US-Arzneimittelbehörde FDA zugelassen; das Nachfolgergerät CaviTAU® ist in der EU zugelassen. Alle radiologischen Verfahren sind mit gesundheitlichen Risiken verbunden. Deshalb besteht zu TAU keine diagnostische Alternative.

Aus den bekannten radiologischen Einschränkungen zur bildgebenden Darstellung einer NICO lässt sich ableiten, dass Ultraschallverfahren wie die TAU-Messungen eine diagnostische Lücke schließen und damit medizinisch notwendig sind.

10. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung des „OroTox-Tests“ dieser Erkrankung?

Der im Beschluss Nr. 32 genannte Orotax Test weist Schwefelverbindungen in der Zahnfleischtasche nach und dient dem Nachweis von Mercaptanen und Thioethern. Diese Methode hat in der Diagnostik der chronisch entzündlichen Knochenentzündung (hier „NICO“ genannt) keine Bedeutung und findet im Rahmen dieser Erkrankung auch keine Anwendung.

Zur medizinischen Bedeutung des Nachweises von Mercaptanen und Thioethern aus toten/endodontisch behandelten Zähnen liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die sich jedoch auf andere Bereiche der Zahnheilkunde beziehen (Literatur in Anhang 4). Die internationale Literatur beschäftigt sich umfangreich mit den chronisch toxischen Auswirkungen von Schwefelverbindungen, die möglicherweise aus verbliebenen Eiweißverbindungen im Rahmen endodontischer Behandlungen stammen. Da jährlich mehrere Millionen Zähne weltweit mit endodontischen Behandlungen als mechanische Kauwerkzeuge erhalten werden, ist ein chemischer Nachweis der möglicherweise verbleibenden Schwefelverbindungen zur mittel- bis langfristigen Therapiekontrolle endodontischer Maßnahmen medizinisch sinnvoll. Der hierzu entwickelte OroTox® Test weist medizinisch relevante Toxin-Verbindungen im Zahnbereich nach und dient zur Aufklärung medizinisch relevanter Toxinbelastungen.

Mit der Zuordnung des OroTox® Tests zu „NICO-Störfelder“ liegt offensichtlich ein substantielles Verständnisproblem des Gremiums vor, woraus die Feststellung abzuleiten ist, dass die Verfasser von Beschluss Nr. 32 nicht mit gebotener medizinischer Sorgfalt und Sachkenntnis argumentieren und urteilen.

11. Besteht, abgeleitet aus den Punkten 1 bis 7, keine medizinische Notwendigkeit für die „Entfernung eines chronischen NICO- Störfeldes“?

Dass die pathologisch definierten Prozesse einer NICO sowohl lokale als auch systemische Prozesse negativ beeinflussen können wurde bereits hinlänglich besprochen. Für diese negativen Einflüsse kann man den Begriff des Störfeldes einführen, der jedoch nicht unbedingt aus der wissenschaftlichen Fachsprache herrührt.

Dass die unter dem Begriff NICO geführten pathologischen Prozesse krankhafte Störungen bedingen bzw. fördern können ist hinreichend wissenschaftlich belegt. Die lokalen kavitätenbildenden Osteonekrosen sollten deshalb, wenn sie diagnostisch belegt bzw. sehr wahrscheinlich sind therapeutisch angegangen werden.

Es besteht insofern eine deutliche medizinische Notwendigkeit, nicht nur bei Neuralgie-assoziierten Osteonekrosen, sondern bei allen anderen Formen von Osteonekrosen im Kieferbereich therapeutisch zu intervenieren. Es bleibt der individuellen Situation überlassen, ob dies nur bei Vorliegen anderer klinischer Auffälligkeiten passiert, oder ob dies auch prophylaktisch erfolgen sollte.

Die Infragestellung der medizinischen Notwendigkeit im Beschluss Nr. 32 ist nicht nachvollziehbar.

12. Ist die Empfehlung in Nr. 32 "Berechnung gemäß § 2 Abs. 3 GOZ – nach umfassender und qualifizierter Aufklärung" sachlich richtig?

Der Beschluss Nr.32 enthält mehrere gravierende Fehler und beruht auf mangelhafter Kenntnis der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur.

Im 1. Satz wird vom Auftreten bzw. vom Vorhandensein einer fettig-degenerativen Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen ausgegangen. Die Einordnung einer solchen Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen als Erkrankung ist unstrittig - es wird nämlich in Satz 3 ausdrücklich von „Behandlungen dieser Erkrankung“ gesprochen. Eine abweichende Auffassung stünde in direktem Widerspruch zur Legaldefinition von Krankheit im zahnärztlichen Bereich: „Als Krankheit ist jede von der Norm abweichende Erscheinung im Bereich der Zähne, des Mundes und der Kiefer anzusehen," (§ 1 Abs. 3 Zahnheilkundegesetz (ZHG)). Dass eine Osteolyse/Osteonekrose im Kieferknochen „von der Norm“ abweicht, versteht sich von selbst. Die entsprechenden histopathologischen Veränderungen sind hinreichend dokumentiert.

Die zentrale, entscheidende Aussage der Nr. 32 lautet, dass es sich bei der Behandlung der „NICO, der fettig -degenerativen Osteolyse/Osteonekrose im Kieferknochen und ähnlicher Erkrankungen, um medizinisch nicht notwendige Maßnahmen“ handle. Zur Begründung heißt es, dass die Wirksamkeit der Behandlungen “durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studienuntersuchungen“ nicht belegt sei (vgl. Nr. 32, Sätze 1 und 3).

Die Ausdrucksweise „nicht belegt“ bedeutet, dass es zur Wirksamkeit der Behandlungen keine Belege gibt. Gäbe es ablehnend-negative Studien, könnte man die Behandlungen als widerlegt beschreiben – solche negativen Studien liegen jedoch nicht vor. Da es jedoch Belege gibt, müsste zumindest ein Zusatz (z.B. nicht

ausreichend belegt) gemacht werden. Dieser schwächt jedoch die gewünschte Argumentation des Gremiums erheblich.

Zunächst wird ohne Begründung behauptet, dass es sich bei den Behandlungen „um medizinisch nicht notwendige Maßnahmen“ handle. Im nächsten Halbsatz wird dann dafür eine scheinbare Begründung gegeben: Die Maßnahmen seien medizinisch nicht notwendig, „da die Wirksamkeit durch Studienuntersuchungen nicht belegt ist.“ Durch die kausal verwendete Konjunktion „da“ findet eine Sinnverschiebung des Ausdrucks „nicht belegt“ statt, der dadurch so verstanden werden soll, als würde er „widerlegt“ bedeuten. Der 1. Satz der Nr. 32 lautet verkürzt so: Die Maßnahmen sind medizinisch nicht notwendig, „da“ sie nicht durch Studien belegt sind. Die Schlussfolgerung legt nahe, wonach fehlende Belege durch Studien ausreichen würden, um die medizinische Notwendigkeit von Behandlungen zu verneinen. Die Sinnverschiebung wird weiter in der dabei eingeführten, folgenreichen Aussage deutlich, dass nämlich „keine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung der Diagnostik und der Behandlungen dieser Erkrankung“ bestehe (vgl. noch einmal Satz 3 von Nr. 32). Wie kann die medizinische Notwendigkeit einer Behandlung in Nr. 32 bestritten werden, wenn es –nach Meinung der Verfasser - gar keine Studien dazu gibt? Durch die Feststellung „medizinisch nicht notwendig“ wird aber außerdem die eigentlich noch ausstehende Durchführung von Studien zu einem nutzlosen, ja sinnlosen Unterfangen gemacht; de facto werden damit künftige Studien unterbunden und a priori entwertet. Die zentrale Aussage der Nr. 32 – „medizinisch nicht notwendig“ - ist folglich nicht begründet worden. Diese Aussage einfach so zu treffen, ist mit wissenschaftlichen Sorgfaltspflichten unvereinbar, da sie eine nachweislich unsaubere und unwissenschaftliche Argumentationsweise verwendet.

Fehlende Literaturkenntnis: im Beschluss Nr. 32 wird gesagt, dass die Wirksamkeit der Behandlung der NICO und ähnlicher Erkrankungen „durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studienuntersuchungen nicht belegt ist.“ Diese Feststellung

ist unzutreffend, weil es zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen und Studien gibt, die – wie in den vorausgehenden Kapiteln umfangreich dokumentiert - das Gegenteil belegen. Bei einer sachkundigen Literaturrecherche hätten die Mitglieder des Beratungsforums die positiven Literaturstellen dieses Gutachtens finden müssen. Sie hätten sich dann in ihrem Votum mit diesen wissenschaftlichen Untersuchungen auseinandersetzen müssen. All das hat offensichtlich nicht stattgefunden. Weiterhin hätte den Mitgliedern des Beratungsforums auffallen müssen, dass es keine negativen Berichte über die Sanierung der „sogenannten NICO“ gibt. Es gibt lediglich eine ablehnende Stellungnahme aus dem Jahr 1996 (wortgleich wiederholt im Jahr 2012) der American Association of Endodontists. Eine solche nur über 1 Seite sich erstreckende Stellungnahme ist eine standespolitisch zu wertende Meinungsäußerung, keinesfalls aber eine wissenschaftliche Widerlegung oder Veröffentlichung. (Nico Lesions-Endodontics AAE statement-1996 als PDF im Anhang 13) Aus den obenstehenden Ergebnissen ist ersichtlich, dass die Autoren von Beschluss Nr. 32 ohne ausreichende wissenschaftliche Sorgfalt gearbeitet haben. Aus der fehlenden Kenntnis der Literatur über die erfolgreichen Behandlungen z.B. der NICO/der fettig -degenerativen Osteolyse/ Osteonekrose im Kieferknochen lässt sich weiterhin auf fehlende Sachkunde schließen. Damit fehlt den anonym gebliebenen Autoren von Beschluss Nr. 32 die Qualifikation und Legitimation für so weitreichende und für Betroffene Patienten folgenschwere Aussagen, wie sie in diesem Beschluss gemacht werden. Eine solche Qualifikation wäre aber zwingend erforderlich, weil die Empfehlungen auf Dauer die Wirkung eines bindenden Gutachtens haben werden. Diese Bindung wird sich erstrecken auf Zahnärzte und Patienten, sowie auf private Krankenversicherer, auf die Beihilfestellen und auf alle Gerichte, die mit diesen Themen befasst sein werden.

Zusammenfassung:

- a) Die zentrale Aussage von Beschluss Nr. 32, wonach die Behandlung der NICO und ähnlicher Erkrankungen „medizinisch nicht notwendige Maßnahmen“ seien, ist falsch.
- b) Ebenso falsch ist die Behauptung, dass die Wirksamkeit der Behandlungen „nicht belegt“ sei.
- c) Falsch ist schließlich auch die Behauptung, dass die der Bezeichnung „NICO“ entsprechende aseptisch ischämische Osteonekrose/Osteolyse sich nicht in der ICD-10 Klassifizierung einordnen lässt.
- d) Die Stellungnahme von Beschluss Nr. 32 lässt in hohem Maße wissenschaftliche Sorgfalt und Sachkunde vermissen.
- e) Das Außer-Acht-Lassen der wissenschaftlichen Literatur stellt einen schwerwiegenden Verstoß gegen die wissenschaftliche Sorgfaltspflicht und die Anforderungen an gutachterliche Äußerungen dar; beides führt zu einem eklatanten Mangel des Beschlusses Nr. 32.

Schlussfolgerung:

Die in der vorgelegten Untersuchung aufgeführten Zitate und Unterlagen belegen, dass

- a) die Behandlungsmethode der operativen Entfernung von „bone marrow defects/ fettig-degenerativen Osteolysen/Osteonekrosen/ aseptisch-ischämischen Osteonekrosen“ auf einem nach medizinischen Erkenntnissen nachvollziehbaren Ansatz beruht, der die prognostizierte Wirkweise der Behandlung auf das angestrebte Behandlungsziel zu erklären vermag (BGH, Urteil v. 10.07.1996 Az IV ZR 133/95, juris, Tz. 22 f.).

- b) die in dem Beschluss Nr. 32 genannten Leistungen sich nach der aktuellen Literatur und wissenschaftlichen Studienergebnissen auf nachvollziehbare, medizinische Erkenntnissen in ausreichendem Umfang berufen können.
- c) die in der zitierten Literatur dargestellten und angewandten Behandlungsmethoden geeignet sind, die Krankheit „NICO (Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis), der fettig -degenerativen Osteolyse/Osteonekrose im Kieferknochen oder ähnlichen Diagnosen“ zu heilen, zu lindern oder ihrer Verschlimmerung entgegenzuwirken“ (BGH, Urteil v. 10.07.1996 Az. IV ZR 133/95). Sie entsprechen daher im Allgemeinen der Definition zu ihrer Anwendung der medizinischen Notwendigkeit.
- d) Zu den Behauptungen in Beschluss Nr.32 finden sich keine wissenschaftlich medizinisch fundierten Studienuntersuchungen, die die hier aufgeführten Literaturbelege, Untersuchungen und Dokumentationen entkräften oder widerlegen könnten. Dies wäre aber im Sinne einer korrekten wissenschaftstheoretischen Auseinandersetzung a priori notwendig. Die Infragestellung dass es sich bei der „Behandlung der sogenannten NICO (Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis), der fettig -degenerativen Osteolyse/Osteonekrose im Kieferknochen oder ähnlichen Diagnosenum medizinisch notwendigen Maßnahmenhandelt“, erfolgt ohne jede gleichwertige rechtfertigende Indikation und Studienlage.
- e) Bei der Behandlung der sogenannten NICO (Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis), der fettig-degenerativen Osteolyse/Osteonekrose im Kieferknochen oder ähnlichen Diagnosen, handelt es sich demnach um medizinisch notwendige Maßnahmen. Ihre Wirksamkeit ist durch wissenschaftlich medizinisch fundierte Studienuntersuchungen ausreichend belegt.



Prof. Dr. med. Christian Albrecht May

Anhang

1. Literatur zu ‚kavitätenbildende Osteolysen und NICO‘:

- Adrian GM. Bone destruction not demonstrable by radiography. *Br J Radiol.* 24 (1951) 107-9.
- Aegerter E, Kirkpatrick JA Jr. *Orthopedic diseases—physiology, pathology, radiology.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975; pp. 251-305.
- Arvidsson J, Gobel, S. An HRP study of the central projections of primary trigeminal neurons which innervate tooth pulps in the cat. *Brain Res.* 210 (1981) 1-16.
- Aspenberg P, Kalebo P, Albertsson T. Rapid bone healing delayed by bone matrix implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 3 (1988) 23-7.
- Bayer DB, Stenger TG. Trigeminal neuralgia: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 48 (1979) 393-9.
- Bender IB, Seltzer S. Roentgenographic and Direct Observation of Experimental Lesions in Bone 1. *J Amer Dent Assoc.* 62 (1961) 152-60.
- Bender IB, Seltzer S. Roentgenographic and Direct Observation of Experimental Lesions in Bone 2. *J Amer Dent Assoc.* 62 (1961) 708-16.
- Bernier S, Clermont S, Maranda G, et al. Osteomyelitis of the jaws. *J Can Dent Assoc.* 61 (1995) 441-8.
- Bieniek KW, Riedel HH. Bacterial foci in the teeth, oral cavity, and jaw. *Androogia* 25 (1993) 159-62.
- Black RG. A laboratory model for trigeminal neuralgia. *Adv Neurol.* 4 (1974) 651-8.
- Bocci V. Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. *A Hypothesis. Med Hypotheses* 39 (1992) 30-4.
- Bouquot JE, Christian J. Long-term effects of jawbone curettage on the pain of facial neuralgia. *J Oral Maxillofac Surg.* 53 (1995) 387-97.
- Bouquot JE, Margolis M, Shankland WE II. Through-transmission alveolar sonography (TTAS) – a new technology for evaluation of medullary diseases. Correlation with histopathology of 285 scanned alveolar sites. Proceedings, annual meeting. American Academy of Oral/Maxillofacial Pathology, New Orleans, April 2002
- Bouquot JE, Martin W, Wroblewski G. Computer-based thru-transmission sonography (CTS) imaging of ischemic osteonecrosis of the jaws - a preliminary investigation of 6 cadaverjaws and 15 pain patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 92 (2001) 550.
- Bouquot JE, McMahon RE. Alveolar osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 84 (1997) 229-30.
- Bouquot JE, Roberts A. NICO (neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis): radiographic appearance of the "invisible" osteomyelitis. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Oral Pathology, May 1992, San Francisco, CA.
- Bouquot JE, Roberts AM, Person P, et al. Neuralgia inducing cavitation osteonecrosis (NICO): osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 73 (1992) 307-19.
- Bouquot JE, Shankland WE II, Margolis M. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) - new technology for evaluation of bone density and desiccation. Comparison with radiology of 170 biopsied alveolar sites of osteoporotic and ischemic disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 94 (2002) 210.
- Bouquot JE, Spolnik K, Deardorf K, et al. Microscopic examination of bone from 205-technetium 99M MDP maxillofacial hot spots without evidence of active dental, periodontal or sinus disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont.* 98 (2004) 197.
- Bouquot JE. Ischemia and infarction of the jaws-the "phantom" pain of NICO. (1994). *Cranio* 12 (1994) 138-9.
- Bouquot JE. More about neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 74 (1992) 348-50.
- Bouquot JE. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis (NICO). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 73 (1992) 307-19.
- Brown CR. NICO. Necrotizing ischemic chronic osteitis. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 8 (1996) 916.
- Calhoun KH. Osteomyelitis of the mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 114 (1988) 1157-62.

- Chensue SW, Ward PA. Inflammation. In Anderson's Pathology (eds. Damjanov, I. and Linder, J.), Mosby, St. Louis, 1996, pp. 387 - 415.
- Cotran RS. Inflammation and Repair. In Basic Pathology (eds. Robbins S. L. and Kumar, V.), W. Saunders Company, Philadelphia, 1987, pp. 28 - 61.
- Dalessio DJ. The major neuralgias, postinfection neuritis, and atypical facial pain. In: Delessio DJ, cd. Wolff's headache and other head pain. 5th ed. New York: Oxford University Press, 1987, pp. 266-88.
- Darling AI. Periapical inflammation of the teeth. In: Gorlin RJ, Goldman HM., cd. Thoma's oral pathology. 6th ed. St. Louis: CV Mosby, 1970, pp. 335-58.
- Donlon WC. Invited commentary on neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73 (1992) 19-20.
- Dyck PJ, Conn DL, Okazaki H. "Necrotizing Angiopathic Neuropathy. Three-dimensional Morphology of Fiber Degeneration Related to Sites of Occluded Vessels." Mayo Clinic Proceedings 47 (1972) 461-75.
- Eames RA, Lange LS. Clinical and Pathological Study of Ischaemic Neuropathy. J. Neurol Neurosurg Psychiat. 30 (1967) 215-225.
- Gierhake FW, Hoffmann K. Anaerobes as a Frequent Cause of Postoperative Disorders of Wound Healing. Germ Med Mth. 13 (1968) 338.
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, et al. A preliminary pilot study of treatment of thrombophilia and hypofibrinolysis and amelioration of the pain of osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 85 (1998) 64-73.
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, et al. Heterozygosity for the Leiden mutation of the factor V gene, a common pathoetiology for osteonecrosis of the jaw, with thrombophilia augmented by exogenous estrogens. J Lab Clin Med. 130 (1997) 540-3.
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, et al. Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 81 (1996) 557-66.
- Gobel S, Binck JM. Degenerative changes in primary trigeminal axons and in neurons in nucleus caudalis following tooth pulp extirpation in the cat. Brain Res. 132 (1977) 347-54.
- Gruppo R, Glueck CJ, McMahon RE, et al. The pathophysiology of alveolar osteonecrosis of the jaw: anticardiolipin antibodies, thrombophilia, and hypofibrinolysis. J Lab Clin Med. 127 (1996) 481-8.
- Hankey GT. Osteomyelitis (Necrosis) of the Jaws — its Pathology and Treatment." Brit Dent J. 65 (1938) 552-3.
- Harris W. Chronic mandibular osteomyelitis. South Med J. 79 (1986) 696-7.
- Harris W. Neuritis and neuralgia. London: Oxford University Press, 1926, pp. 163-5.
- Hata G, Nishikawa I, Kawazoe S, et al. Systemic Distribution of 1 C-Labeled Formaldehyde Applied in the Root Canal Following Pulpectomy. J Endo. 15 (1989) 539-43.
- Hudson JW. Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective. J Oral Maxillofacial Surg. 51 (1993) 1294-1301.
- Ingle JI, Taintor JF. Endodontics 3rd ed. Philadelphia: Lea &Febiger, 1985, p. 548.
- Jones JL, Romig DA. Eikenella corrodens: a pathogen in head and neck infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 48 (1979) 501-5.
- Killey HC, Kay LW. Inflammatory diseases of the jawbones. In: Gorlin RJ, Goldman HM, eds. Thoma's oral pathology. 6th ed. St. Louis: CV Mosby, 1970, pp. 335-58.
- King R. Interaction of noxious and nonnoxious stimuli in primary sensory nuclei. Adv Neurol. 4 (1974) 659-63.
- Kinnier Wilson SA, Bruce AN. Neurology. Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1955, p. 405.
- Kissel JT, Slivka AP, Wannolts JR, et al. The Clinical Spectrum of Necrotizing Angiopathy of the Peripheral Nervous System. Ann Neurol. 18 (1985) 251-7.
- Köhnlein S, Brinkmann G, Körner T, et al. Magnetresonanztomographie zur Diagnostik von Unterkieferosteomyelitiden. Rofo 167 (1997) 52-7.
- Koorbusch GF, Fotos P, Goll KT. Retrospective assessment of osteomyelitis. Etiology, demographics, risk factors, and management in 35 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 74 (1992) 149-54.
- Koppang HS, Olsen I, Stuge U, et al. Aureobasidium infection of the jaw. Oral Pathol Med. 20 (1991) 191-5.
- Körner T, Kreuzsch T, Bohuslavizki KH, et al. Magnetic resonance imaging vs. three-dimensional scintigraphy in the diagnosis and monitoring of mandibular osteomyelitis. Mund Kiefer Gesichtschir. 1 (1997) 324-7.

- Lanigan DT, West RA. Aseptic necrosis of the mandible: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 48 (1990) 296-300.
- Lechner J, Mayer W. Immune messengers in Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. *Eur J Integr Med.* 2 (2010) 71–7.
- Lechner J. Gesichtsschmerz aus zahnärztlicher Sicht - Eine Replik. *ZWR* 118 (2009) 32-8.
- Lechner J. NICO – Ist fehlende röntgenologische Evidenz Beweis fehlender klinischer Existenz? *ZWR* 119 (2010) 578-92.
- Lechner J. Fakt oder Fiktion - Dokumentation des NICO-Störfelds, *RegulationsMedizin* 8 (2003) Heft 2.
- Lieberman JM, Gardner CL, Motta AO, et. al. Prevalence of bone marrow signal abnormalities observed in the temporomandibular joint using magnetic resonance imaging. *J Oral Maxillofac Surg.* 54 (1996) 434-9.
- Loeser JD. Tic douloureux and atypical facial pain. In: Wall PD, Melzack R eds. *Textbook of pain.* New York: Churchill Livingstone, 1984, pp. 426-34.
- Lotke PA, Ecker ML. Osteonecrosis of the medial tibial plateau. *Contemp Orthop.* 10 (1985) 47-51.
- Ludlow JB, Ivanovic M: Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 106 (2008) 106–14.
- Lundeen RC, Barnett DA. Radiolucencies with indistinct or ragged borders. *Dent Clin North Am.* 38 (1994) 83-112.
- Marfurt C, Turner D. The Central Projections of Tooth Pulp Afferent Neurons in the Rat as Determined by the Transganglionic Transport of Horseradish Peroxidase. *J Comp Neurol.* 223 (1984) 535-47.
- Mathis BJ, Oatis GW, Grisius RJ. Jaw Bone Cavities Associated with Facial Pain Syndromes: Case Reports. *Military Med.* 146 (1981) 719-23.
- McMahon RE, Griep E, Marfurt C, et al. Local anesthetic effects in the presence of chronic osteomyelitis (necrosis) of the mandible: implications for localizing the etiologic sites of referred trigeminal pain. *J Craniomandib Sleep Pract.* 13 (1995) 212-26.
- Motang W, Xiwei J, Qingrong I, et al. A Study of the Relation Between the various Trigger Zones of Idiopathic Trigeminal Neuralgia and Jaw Bone Cavities. *Acta Acad Med Sichuan* 13 (1982) 233-8.
- Mucke L, Maciewicz R. Clinical management of neuropathic pain. *Neurol Clin* 5 (1987) 649-63.
- Neumann VH, Steinbrecher G, Thimann I. Osteomyelitis of the jaw. *Stomatol DDR.* 25 (1975) 31-4.
- Newman HN. Focal sepsis - modern concepts. *Irish Dent Assoc.* 14 (1968) 53-63.
- Perna E, Liguori R, Mannarino E. Actinomycotic Granuloma of the Gasserian Ganglion with Primary Site in a Dental Root. *J Neurosurg.* 54 (1981) 553-5.
- Rangne A, Ruud A. Osteomyelitis of the jaws. *Int J Oral Surg.* 7 (1978) 523-7.
- Raskin NH. Atypical Facial Pain. Audiotape of lecture presented to the Sixth Annual Meeting of the American Association for the Study of Headache, Quebec, June 19, 1987
- Raskin NH. *Maxillary and Mandibular Bone Cavities in Headache.* 2nd ed. (New York: Churchill Livingstone, 1988), 366-367
- Ratner EJ, Langer B, Evins ML. Alveolar cavitational osteopahtosis - manifestations of an infectious process and its implication in the causation of chronic pain. *J Periodontol.* 57 (1986) 593-603.
- Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ, et al. Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 48 (1979) 3-20.
- Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ. Oral Pathology and Trigeminal Neuralgia. I. Clinical Experiences. *J Dent Res.* 55 (1976) Special Issue B, Abstract 950.
- Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ. Serve arm pain associated with pathological bone cavity of maxilla. *Lancet* 8055 (1978) 106-7.
- Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North Am.* 8 (1987) 207-12.
- Roberts AM, Person P, Chandran NB, et al. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 58 (1984) 121-9.
- Roberts AM, Person P. Etiology and treatment of idiopathic trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 48 (1979) 298-308.

- Safavi K, Rossomando E. Tumor Necrosis Factor Identified in Periapical Tissue Exudates of Teeth with Apical Periodontitis. *J Endod.* 17 (1991) 12-3.
- Sanders B, McKelvy B, Adams D. Aseptic osteomyelitis and necrosis of the mandibular condylar head after intracapsular fracture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 43 (1977) 436- 51.
- Sasaki J, Nameta K. Chronic osteomyelitis of mandibulae. *Nihon Rinsho* 52 (1994) 507-11.
- Schelhorn P, Zenk W. Clinics and therapy of the osteomyelitis of the lower jaw. *Stomatol DDR* 39 (1989) 672-6.
- Schulze R. Strahlendosis bei der röntgenologischen Bildgebung für implantologische Fragestellungen im Vergleich: Intraoral-, Panoramaschichtaufnahme, DVT und CT. *Implantologie* 17 (2009) 377–86.
- Schwartz SF, Foster JK. Roentgenographic Interpretation of Experimentally Produced Bone Lesions. Part I. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 32 (1971) 606-12.
- Segall RO, del Rio CE. Cavitational bone defect: a diagnostic challenge. *J Endod.* 17 (1991) 396-400.
- Selby G. Disease of the fifth cranial nerve. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert, Bunge R. *Peripheral neuropathy.* Philadelphia: WB Saunders, 1984, pp. 1224-65.
- Shaber EP, Krol AJ. Trigeminal neuralgia- a new treatment concept. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 49 (1980) 286-93.
- Shankland WE, Bouquot JE. Focal osteoporotic marrow defect: report of 100 new cases with ultrasonography scans. *Cranio.* 22 (2004) 314-9.
- Shankland WE, Jiao X, Meng Q. The influence of pathologic bone cavity of jaw bone on the etiopathology of trigeminal neuralgia. *Acta Acad Med Sichuan* 12 (1981) 243-7.
- Shankland WE. Medullary and odontogenic disease in the painful jaw: clinicopathologic review of 500 consecutive lesions. *Cranio.* 20 (2002) 295-303.
- Shankland WE. Osteocavitation lesions (Ratner bone cavities): frequently misdiagnosed as trigeminal neuralgia-a case report. *Cranio* 11 (1993) 232-6.
- Shklar G, Person P, Ratner E. Oral Pathology and Trigeminal Neuralgia. II. Histopathologic Observations. Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA, and V.A. Hospital, Brooklyn, N.Y. *J Dent Res.* 55 (1976) B951.
- Shpall E, Jones R: Release of tumour cells from bone marrow. *Blood* 83 (1994) 623- 36.
- Socransky SS, Stone C, Ratner E, et al. Oral pathology and trigeminal neuralgia. III. Microbiological examination. *J Dent Res* 55 (1976) B300.
- Sollmann AH, Trapp-Kolb M. Die Osteolyse des Kieferwinkels und ihre kausal-pathogenetische Bedeutung für wirbelsäulenbedingte Nervenwurzelekrankungen, München; *Med Welt* 29 (1979) 1622-4.
- Sollmann AH. Kieferwinkel und vertebrale Krankheiten. *Med Klin.* 61 (1966) 51-4.
- Sollmann, AH. Craniocaudale Herdbeziehung im Organismus. *Erfahrungsheilkunde* 20 (1971) 7
- Stewart J. Microbiologic Findings. Manual for Residual Infection In Bone (RIIB) Research Project. #8402-15, Indiana University Medical Center (1988) 25-27.
- Stortebecker P. Dental Significance of Pathways for Dissemination from Infectious Foci. *J Can Dent Ass.* 33 (1967) 301-11.
- Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Radiographic evaluation of possible etiology of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 84 (1997) 571-7.
- Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, et al. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 225 (1989) 179-84.
- Topazian RG, Goldberg MH. Management of infections of the oral and maxillofacial regions. Philadelphia: WB Saunders, 1981, pp. 232-66.
- Turner D, Marfurt C. Uptake and Transneuronal Transport of Horseradish Peroxidase - Wheat Germ Agglutinin by Tooth Pulp Primary Afferent Neurons. *Brain Res.* 452 (1988) 381-7.
- Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, van der Waal I, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic osteomyelitis of the jaws. *Int J Oral Surg.* 13 (1984) 386-95.
- Van Merkesteyn, Groot RH, van den Akker HP, et al. Treatment of chronic suppurative osteomyelitis of the mandible., (1997). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 26 (1997) 450-4.
- Wannfors K, Hammarstrom L. Infectious foci in chronic osteomyelitis of the jaws. *Int J Oral Surg.* 14 (1985) 493-503.

- Wannfors K, Gazelius B. Blood flow in jaw bones affected by chronic osteomyelitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 29 (1991) 147-53.
- Wannfors K, Hansson LO. Plasma protein changes in chronic osteomyelitis of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 20 (1991) 81-5.
- Wannfors K. Vascular Changes After Experimentally-Induced Inflammation in the Mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 18 (1989) 79-82.
- Wen LN. The pathology of bone infection. In: Sumner-Smith G, cd. *Bone in clinical orthopaedics.* Philadelphia: WB Saunders, 1982, pp. 261-72
- Westrum LE, Canfield RC, Black RG. Transganglionic degeneration in the spinal trigeminal nucleus following removal of tooth pulps in adult cats. *Brain Res.* 100 (1976) 37-40.
- Westrum LE, Canfield RC. Electron microscopy of degenerating axons and terminals in spinal trigeminal nucleus after tooth pulp extirpations. *Am J Anat.* 149 (1977) 591-6.
- Xiwei J, Qingrong I. The Influence of Pathological Bone Cavity of Jawbone on the Etiopathology of Trigeminal Neuralgia. *Acta Acad Med Sichuan* 12 (1981) 243-7.
- Xiwei J, Qingrong M, Sanyou Z. Localization Method in the Diagnosis of the Pathological Jaw Bone Cavity. *Acta Acad Med Sichuan* 13 (1982) 341-4.
- Zebedin D, Fotter R, Reittner P, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the lower jaw. *Rofu* 169 (1998) 551-4.

2. Literatur zur avaskulären bzw. aseptischen Knochennekrose im Kiefer

- Anonymous: Necrosis of the lower jaw in makers of Lucifer matches. *Am J Dent Sci.* 1 (1867) 85.
- Barrett WC: *Oral Pathology and Practice.* Philadelphia, PA, S.S. White Dental Mfg Co, 1898.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 67 (1996) 1123.
- Black GV. *A Work on Special Dental Pathology* (ed 2). Chicago, IL, Medico-Dental Publishing Co, 1915.
- Boudreau RJ, Griffiths HJ. Bone infarcts and osteonecrosis, in Collier BD Jr, Fogelman I, Rosenthal L: *Skeletal Nuclear Medicine.* St Louis, MO, Mosby, 1996, p 293.
- Bouquot JE, Christian J. Long-term effects of jawbone curettage on the pain of facial neuralgia: Treatment results in neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 53 (1995) 387.
- Bouquot JE, LaMarche MG. Ischemic osteonecrosis under fixed partial denture pontics: Radiographic and microscopic features in 38 patients with chronic pain. *J Prosthet Dent.* 81 (1999) 148.
- Bouquot JE, Roberts AM, Person P, et al. NICO (neuralgia inducing cavitation osteonecrosis): Osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 73 (1992) 307.
- Box RM. Post-extraction oral sepsis. *Ontario Dent J.* (1955) 1-8.
- Bradley JC. Age changes of the inferior alveolar artery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 26 (1988) 517.
- Brosch F. Die histopathologische Grundlage der Symptome bei Kiefer-osteomyelitis. *Deutsch Zahnarzt Zt.* 13 (1958) 426.
- Chow TW, Hellums JD, Thiagarajan P. Thrombin receptor activating peptide (SFLLRN) potentiates shear-induced platelet microvesiculation. *J Lab Clin Med.* 135 (2000) 66.
- Cochrane EH, Fleming RH, McCarthy ID. Dose-dependent reduction of bone blood flow and ⁸⁵Sr clearance caused by prostaglandin E₂, in Arlet J, Mazieres B (eds): *Bone Circulation and Bone Necrosis.* New York, NY, Springer-Verlag, 1990, p 43.
- Cohen L. Further studies into the vascular architecture of the mandible. *J Dent Res.* 39 (1960) 936.
- Colnot CJ. Cellular and molecular interactions regulating skeletogenesis. *J Cell Biochem.* 95 (2005) 688–97.
- Dahback B. Protein S and C4b-binding protein: Components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost.* 66 (1991) 49.
- Demerath RR, Sist T. Treatment of osteocavitation lesions in facial pain patients: Preliminary results. *J Dent Res.* 61 (1982) 218.
- Devani P, Lavery KM, Howell GT. Dental extractions in patients on Warfarin: Is alteration of anticoagulation requirement necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 36 (1998) 107.
- Enlow DH. Osteocyte necrosis in normal bone. *J Dent Res.* 45 (1966) 213.
- Farish SE, El-Mofty SK, Cohn SJ. Intraoral manifestation of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 69 (1990) 223.
- Ferguson W. New treatment of necrosis. *Am J Dent Sci.* 1 (1868) 189.
- Francis-West PH, Robson L, Evans DJ. Craniofacial development: the tissue and molecular interactions that control development of the head. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 169 (2003) 1-138.
- Frost HM. In-vivo osteocyte death. *J Bone Joint Surg Am.* 42 (1960) 138.
- Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, et al. Idiopathic osteonecrosis, hypofibrinolysis, high plasminogen activator inhibitor, high lipoprotein (a), and therapy with stanazolol. *Am J Hematol.* 48 (1995) 213.
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, et al. Exogenous estrogen may exacerbate thrombophilia, impair bone healing and contribute to development of chronic facial pain. *J Craniomandib Pract.* 16 (1998) 143.
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, et al. Heterozygosity for the Leiden mutation V gene, a common pathoetiology for osteonecrosis of the jaw with thrombophilia augmented by exogenous estrogens. *J Lab Clin Med.* 130 (1997) 540.
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, et al. Thrombophilia, hypofibrinolysis and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 81 (1996) 557.

- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the Factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol.* 82 (1999) 549.
- Glueck CJ. NICO and anticoagulation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 86 (1998) 5.
- Götz W. Biologische Besonderheiten der Kieferknochen-Kofaktoren für die erfolgreiche dentale Implantologie? *Implant J.* 5 (2007) 22-8.
- Graff-Radford SB, Simmons M, Fox L, et al. Are bony cavities exclusively associated with atypical facial pain and trigeminal neuralgia? Proceedings of Annual Meeting, Western USA Pain Society, Santa Fe, New Mexico, May 1988.
- Grau AJ, Buggle F, Steichen-Wiehn C, et al. Clinical and biochemical analysis in infection-associated stroke. *Stroke* 26 (1995) 1520.
- Grau AJ, Buggle F, Zeigler C, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 28 (1997) 1724.
- Grechko VE, Puzin MN: [Odontogenic trigeminal neuralgia]. *Zh Nevropathol Psikhiatr.* 84 (1984) 1655.
- Gruppo R, Glueck CJ, McMahon RE, et al. The pathophysiology of osteonecrosis of the jaw: Anticardiolipin antibodies, thrombophilia, and hypofibrinolysis. *J Lab Clin Med.* 127 (1996) 481.
- Gül A, Aslantas B, Tekinay T, et al. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behcet's disease. *Rheumatology* 38 (1999) 1298.
- Hammerschmidt DE. Thrombophilic osteonecrosis: Another chapter. *J Lab Clin Med.* 130 (1997) 451.
- Hankey GT. Osteomyelitis (necrosis) of the jaws: Its pathology and treatment. *Br Dent J.* 63 (1938) 552.
- Harris W. Forward, in Wartenberg R (ed): *Neuritis, Sensory Neuritis, Neuralgia, a Clinical Study With Review of the Literature.* New York, NY, Oxford University Press, 1958, p vii
- Hiroshi I, Matsuno T, Kaneda K. Prognosis of early stage avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop.* 358 (1999) 149.
- Kang P, Svoboda KK. Epithelial-mesenchymal transformation during craniofacial development. *J Dent Res.* 84 (2005) 678-690.
- Kiaer T. Bone perfusion and oxygenation: Animal experiments and clinical observations. *Acta Orthop Scand.* 65 (1994) s257.
- Killey HC, Kay LW. Inflammatory diseases of the jawbones. in Gorlin RJ, Goldman HM (eds): *Thoma's Oral Pathology* (ed 6). St Louis, MO, Mosby, 1970, p 359.
- Langlais RP, Langland OE, Nortje CJ. *Diagnostic Imaging of the Jaws.* Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1994, p 393.
- Larheim TA, Westesson P-L, Hicks D, et al. Osteonecrosis of the temporomandibular joint: Correlation of magnetic resonance imaging and histology. *J Oral Maxillofac Surg.* 57 (1999) 888.
- Lerner UH. Regulation of bone metabolism by the kallikrein-kinin system, the coagulation cascade, and the acute-phase reactants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 78 (1994) 481.
- Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, et al. Precipitants of brain infarction; role of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. *Stroke* 27 (1996) 1999.
- Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke* 27 (1996) 2005.
- Mailhot JM, Borke JL. An isolation and in vitro culturing method for human intraoral bone cells derived from dental implant preparation sites. *Clin Oral Implants Res.* 9 (1998) 43-50.
- Mathis BJ, Oatis GW, Grisius RJ. Jaw bone cavities associated with facial pain syndromes: Case reports. *Milit Med.* 146 (1981) 719.
- McGregor AD, MacDonald DG. Age changes in the human inferior alveolar artery: A histological study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 27 (1989) 371.
- McMahon RE, Adams W, Spolnik K. Diagnostic anesthesia for referred trigeminal pain, Parts I & II. *Compend Contin Educ Dent.* 11 (1992) 870 + 980.
- Michael Kjær M, Magnusson P, Langberg H. Extracellular matrix adaptation of tendon and skeletal muscle to exercise. *J Anat.* 208 (2006) 445-50.
- Nanci A, Whitson SW, Bianco P. Bone. In: Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function,

- edited by A. Nanci, Harcourt Health Sciences, St.Louis, 2003.
- Neville B, Damm D, Allen C, et al. *Oral & Maxillofacial Pathology*. Philadelphia, PA, Saunders, 1995, p 631
- Nicol K, Klingman J, Holt J, et al. Ultrasonic gum/jaw bone detection instrument. Thesis. Socorro, New Mexico, New Mexico Institute of Mining & Technology, 1996.
- Oikarinen VJ. The inferior alveolar artery: A study based on gross anatomy and arteriography, supplemented by observations on age changes. *Suom Hammaslaak Toim, Finska Tand-lakar sällskapets Forhandlingar* 61 (1965) S11.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome, in Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al (eds): *The Antiphospholipid Syndrome*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996, p 13.
- Ratner EJ, Langer B, Evins ML. Alveolar cavitation osteopathosis: Manifestations of an infectious process and its implication in the causation of chronic pain. *J Periodontol*. 57 (1986) 593.
- Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ, et al. Jawbone cavities and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 48 (1979) 3.
- Roberts AM, Person P, Chandran NB, et al. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 58 (1984) 121.
- Roberts AM, Person P. Etiology and treatment of idiopathic trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 48 (1979) 298.
- Russel IJ. *Clinical Overview and Pathogenesis of the Fibromyalgia Syndrome, Myofascial Pain Syndrome, and Other Pain Syndromes*. New York, NY, The Haworth Medical Press, 1996.
- Salgado A, Boveda JL, Monasierio J, et al. Inflammatory mediators and their influence on haemostasis. *Haemostasis* 24 (1994) 132.
- Sano T, Westesson P-L, Larheim TA, et al. Osteoarthritis and abnormal bone marrow of the mandibular condyle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 87 (1999) 243.
- Shaber EP, Krol AJ. Trigeminal neuralgia: A new treatment concept. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 49 (1980) 286.
- Shenkman B, Runinstein E, Tamarin I, et al. Staphylococcus aureus adherence to thrombin-treated endothelial cells is mediated by fibrinogen but not by platelets. *J Lab Clin Med*. 135 (2000) 43.
- Stashenko P, Want C-Y, Tani-Ishii N, et al. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 78 (1994) 494.
- Thakur ML, Pallela VR, Consigny PM, et al. Imaging vascular thrombosis with 99mTc-labeled fibrin alpha-chain peptide. *J Nucl Med*. 41 (2000) 161.
- Thoma KH. *Oral Surgery* (vol 1). St Louis, MO, Mosby, 1948, p 773.
- Torabinejad M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 78 (1994) 511.
- Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*. 131 (2000) 77.
- Wang M, Xiwei J, Qingrong I, et al. A study of the relation between the various trigger zones of idiopathic trigeminal neuralgia and jaw bone cavities. *Acta Acad Med Sichuan* 13 (1982) 233.
- Wannfors K, Gazelius B. Blood flow in jawbones affected by chronic osteomyelitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 29 (1991) 147.
- Weksler BB. Altered hemostasis in inflammation, in Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds): *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlations*. New York, NY, Raven Press, 1988, p 543.
- Wilensky AO. Osteomyelitis of the jaw. *Arch Surg*. 25 (1932) 215.
- Zuber M, Toulon P, Marnet L, et al. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 27 (1996) 1721.

3. PubMed Literatur zur klinischen Bedeutung von NICO-Veränderungen

Originalia:

- Adams WR, Spolnik KJ, Bouquot JE. Maxillofacial osteonecrosis in a patient with multiple "idiopathic" facial pains. *J Oral Pathol Med.* 1999 Oct;28(9):423-32. PMID: 10535367
- Bouquot JE, Christian J. Long-term effects of jawbone curettage on the pain of facial neuralgia. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995 Apr;53(4):387-97; discussion 397-9. doi: 10.1016/0278-2391(95)90708-4. PMID: 7699492
- Bouquot JE, LaMarche MG. Ischemic osteonecrosis under fixed partial denture pontics: radiographic and microscopic features in 38 patients with chronic pain. *J Prosthet Dent.* 1999 Feb;81(2):148-58. doi: 10.1016/s0022-3913(99)70242-8. PMID: 9922427
- Bouquot JE. More about neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis (NICO). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Sep;74(3):348-50. doi: 10.1016/0030-4220(92)90074-z. PMID: 1407998
- Freedman PD, Reich RF, Steinlauf AF. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jul;86(1):3-7. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90141-x. PMID: 9690238
- Gandhi YR, Pal US, Singh N. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis in a patient seeking dental implants. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012 Jan;3(1):84-6. doi: 10.4103/0975-5950.102173. PMID: 23251067
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot J, Stroop D, Tracy T, Wang P, Rabinovich B. Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996 May;81(5):557-66. doi: 10.1016/s1079-2104(96)80047-3. PMID: 8734702
- Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, Khan NA, Wang P. T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Apr;109(4):548-53. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.11.011. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20185342
- Graff-Radford SB, Ketelaer MC, Gratt BM, Solberg WK. Thermographic assessment of neuropathic facial pain. *J Orofac Pain.* 1995 Spring;9(2):138-46. PMID: 7488983
- Israel HA, Ward JD, Horrell B, Scrivani SJ. Oral and maxillofacial surgery in patients with chronic orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;61(6):662-7. doi: 10.1053/joms.2003.50133. PMID: 12796872
- Iwakubo A, Tsuda T, Kubota M, Iba K, Wakabayashi J, Morita K. [A case of idiopathic aseptic osteonecrosis of the patellae: repeat study of Tc-99m HMDP bone scintigraphy in a reparative phase]. *Kaku Igaku.* 1991 Oct;28(10):1167-71. PMID: 1800777 Japanese.
- Juniper RP, Glynn CJ. Association between paroxysmal trigeminal neuralgia and atypical facial pain. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Dec;37(6):444-7. doi: 10.1054/bjom.1999.0135. PMID: 10687903
- Rullo R, Laino G. [Complete osteonecrosis of the upper jaw: clinical case]. *Arch Stomatol (Napoli).* 1983 Oct-Dec;24(4):603-11. PMID: 6599252 Italian.

Reviews:

- Bouquot JE, McMahon RE. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Sep;58(9):1003-20. doi: 10.1053/joms.2000.8744. PMID: 10981981
- Bouquot JE, Roberts AM, Person P, Christian J. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis (NICO). Osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Mar;73(3):307-19; discussion 319-20. doi: 10.1016/0030-4220(92)90127-c. PMID: 1545963
- Brotóns A, Peñarrocha M. Orofacial neurogenic pain and maxillofacial ischemic osteonecrosis. A review. *Med Oral.* 2003 May-Jul;8(3):157-65. PMID: 12730650 Free article. English, Spanish.
- Mikula I. [Craniofacial neuralgias]. *Acta Med Croatica.* 2008 May;62(2):163-72. PMID: 18710080 Croatian.
- Sciubba JJ. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis: a status report. *Oral Dis.* 2009 Jul;15(5):309-12. doi:

10.1111/j.1601-0825.2009.01532.x. Epub 2009 Apr 7. PMID: 19371400
Woda A, Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiologic features. *J Orofac Pain.* 2000 Summer;14(3):196-212. PMID: 11203755
Zuniga JR. Challenging the neuralgia-inducing cavitational osteonecrosis concept. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Sep;58(9):1021-8. doi: 10.1053/joms.2000.8745. PMID: 10981982

4. Literatur zur Bedeutung des Nachweises von Mercaptanen und Thioethern:

- Banoth B, Cassel SL. Mitochondria in innate immune signaling. *Transl Res.* 20 (2018) 1013–1022.
- Beauchamp R, Bus JS, Popp JA, et al. A Critical Review of the Literature on Hydrogen-Sulfide Toxicity *CRC Crit. Rev Toxicol.* 13 (1984) 25-97.
- Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontol.* 55 (2011) 87–103.
- Blum J, Michalesco P, Abadie M. An evaluation of the bactericidal effect of the Nd:YAP laser. *J Endod.* 23 (1997) 583-5.
- Burkovski A, Karl M. Lack of evidence for the necessity of root canal obturation. *Quintessence International.* 50 (2019) 22–8.
- Claesson R, Edlund MB, Persson S, et al. Production of volatile sulfur compounds by various *Fusobacterium* species. *Oral Microbiol Immunol.* 5 (1990) 137-42.
- Coil J, Tam E, Waterfield JD. Proinflammatory cytokine profiles in pulp fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide and methyl mercaptan. *J Endod.* 30 (2004) 88–91.
- Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: *Essential Endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis.* Blackwell Science, London, 1998, pp. 179–191.
- Fukamachi H, Nakano Y, Okano S, et al. High production of methyl mercaptan by L-methionine-alpha-deaminogamma-mercaptomethane lyase from *Treponema denticola*. *Biochem Biophys Res Commun.* 331 (2005) 127–31.
- Haley B. Application of photoaffinity nucleotide analogs to biological membrane research. Selected aspects of cancer-related protein, carbohydrate, lipid and other biochemistry. *International Cancer Research Data Bank* (1979) 87.
- Haley BE. Photoaffinity labeling of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate binding sites. In: *Methods in Enzymology*; Jacoby and Wilchek, eds. 1976, pp. 339–46.
- Hannah RS. Chronic exposure to low concentrations of hydrogen sulfide produces abnormal growth in developing cerebellar Purkinje cells. *Neurosci Lett.* 28 (1991) 225-8.
- Hill BC, Woon TC, Nicholls P, et al. Interactions of sulphide and other ligands with cytochrome c oxidase. An electron-paramagnetic-resonance study. *Biochem J.* 224 (1984) 591–600.
- Hill S, Van Remmen H. Mitochondrial stress signaling in longevity: A new role for mitochondrial function in aging. *Redox Biol.* 2 (2014) 936–44.
- Jacobi-Gresser E, Schuett S, Huesker K, et al. Methyl mercaptan and hydrogen sulfide products stimulate proinflammatory cytokines in patients with necrotic pulp tissue and endodontically treated teeth. *J Biol Regul Homeost Agents.* 29 (2015) 73-84.
- Jung IY, Choi BK, Kum KY, et al. Molecular epidemiology and association of putative pathogens in root canal infection. *J Endod.* 26 (2000) 599-604.
- Kilburn KH, Warshaw RH. Hydrogen sulfide and reduced-sulfur gases adversely affect neurophysiological functions. *Toxicol Ind Health.* 11 (1995) 185–97.
- Langendijk PS, Hanssen JT, Van der Hoeven JS. Sulfate-reducing bacteria in association with human periodontitis. *J Clin Periodontol.* 27 (2000) 943–50.
- Lechner J, Mayer W. Mitochondrial Function and Root-Filled Teeth – Detrimental and Unknown Interfaces in Systemic Immune Diseases. *Int J Gen Med.* 13 (2020) 387-402.
- Lechner J, von Baehr V. Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth. *Int J Gen Med.* 9 (2015) 109-18.
- Lin IM, Skribner JE, Gaengler P. Factors associated with endodontic treatment failures. *J Endod.* 18 (1992) 625-7.
- Magalhaes J, Venditti P, Adhietty PJ, et al. Mitochondria in health and disease. *Oxidative Med Cell Longev.* 2014 (2014) 814042.
- Nagaoka S, Miyazaki Y, Liu HJ, et al. Bacterial Invasion into Dentinal Tubules of Human Vital and Nonvital Teeth. *J Endod.* 21 (1995) 70-3.

- Nakano Y, Yoshimura M, Koga T. Methyl mercaptan production by periodontal bacteria. *Int Dent J.* 52 (2002) S217–220.
- Nunnally SM. In vitro enzymatic inhibition associated with asymptomatic root canal treated teeth: Results from a sample of 25 extracted root fragments. *J Orthomol Med.* 27 (2012) ;25.
- Pagano G, Talamanca AA, Castello G, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: Toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev.* 2014 (2014) 541230.
- Persson S, Edlund MB, Claesson R, et al. The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 5 (1990) 195–201.
- Petersen LC. The effect of inhibitors on the oxygen kinetics of cytochrome c oxidase. *Biochim Biophys Acta.* 460 (1977) 299–307.
- Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH. Toxicology of hydrogen sulfide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 32 (1992) 109–34.
- Saleh M, Ruyter IE, Haapasalo M, et al. Bacterial penetration along different root canal filling materials in the presence or absence of smear layer. *Int Endod J.* 41 (2008) 32–40.
- Skrajny B, Reiffenstein RJ, Sainsbury RS, et al. Effects of repeated exposures of hydrogen sulfide on rat hippocampal EEG. *Toxicol Lett.* 84 (1996) 43–53.
- Szabo C, Ransy C, Modis K, et al. Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part I. Biochemical and physiological mechanisms. *Br J Pharmacol.* 171 (2014) 2099–122.
- Tansy MF, Kendall FM, Fantasia J, et al. Acute and subchronic toxicity studies of rats exposed to vapors of methyl mercaptan and other reduced-sulfur compounds. *J Toxicol Environ Health* 8 (1981) 71-88.
- Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 39 (2005) 359–407.
- Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer.* 12 (2012) 685–98.