

Empfangen: 2. März 2021 Angenommen: 15. April 2021
DOI: 10.1111/odi.13886

REVIEW ARTIKEL

IB. ... Q1S1. ASES M. .. - WI

LEY

Neuralgie-induzierende Kavitationsosteonekrose - Eine systematische Übersichtsarbeit

Caroline Sekundo¹ | Jörg Wiltfang²
Thomas Rückschloß³ | Jullus Moratln⁴

Henning Schllephake⁵ Bilal Al-Nawas⁶
Jürgen Hoffmann⁷ Oliver Ristow⁸

¹Abteilung für konservierende Zahnheilkunde, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

²Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig - Holstein, Kiel, Deutschland

³Department für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland

⁴Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Deutschland

⁵Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Korrespondenz
Caroline Sekundo, Abteilung für konservierende Zahnheilkunde, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, D-69120 Heidelberg, Deutschland.
E-Mail: caroline.sekundo@med.uni-heidelberg.de

Informationen zur Finanzierung
Die Arbeit wurde unterstützt von der Abteilung für konservierende Zahnheilkunde und der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Abstrakt

Zielsetzung: Bewertung der ätiologischen Faktoren, vorgeschlagene diagnostische Mittel und Behandlungsstrategien für Neuralgie-induzierende Kavitationsosteonekrose.

Methoden: Es wurde eine Literaturrecherche in Medline, der Cochrane Library, PsycINFO, CINAHL und Web of Science durchgeführt, die bis zum Juni 2020 veröffentlicht wurde. Die seitliche Qualität der Evidenz wurde nach den NIH Quality Assessment Tools bewertet.

Ergebnisse: Es wurden 4.051 Artikel gefunden, 59 wurden im Volltext überprüft und 29 Studien wurden eingeschlossen. Mit Ausnahme von hereditären Koagulopathien, die in fünf Studien als potentielle Risikofaktoren identifiziert wurden, variierten die Hinweise auf die Ätiologie stark. Es konnte kein diagnostisches Goldstandard-Mittel identifiziert werden. Die Behandlung erfolgte am häufigsten durch chirurgische Kürettage des betroffenen Knochens. Die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung waren ebenso vielfältig: Eine signifikante Remission der Gesichtsschmerzen wurde in 66%- 100 % der Patienten berichteten über eine signifikante Remission der Gesichtsschmerzen über einen Zeitraum von 2 Monaten bis zu 18 Jahren, wohingegen in bis zu 50 % der Fälle keine oder nur eine geringe Linderung und Rezidive berichtet wurden. **Alle Studien waren als Beobachtungsstudien angelegt. Alle Untersuchungen wurden aufgrund des hohen Risikos einer Verzerrung und der undurchsichtigen Berichterstattung als schlechte Qualität eingestuft.** **Schlussfolgerungen:** Die Evidenz zur Ätiologie, Diagnose und Behandlung von NICO ist dürftig. Prospektive diagnostische und therapeutische Studien sind erforderlich, bevor die Nützlichkeit und Nutzen von invasiven therapeutischen Verfahren beurteilt werden kann.

SCHLÜSSELWÖRTER

Entscheidungsfindung, evidenzbasierte Medizin, Osteoneerose, Schmerz, systematische Überprüfung

Die Neuralgie-induzierende eavitative Osteoneerose (NICO) des Kiefers wurde als ein Syndrom chronischer neuralgieähnlicher Schmerzen (ähnlich der Trigeminusneuralgie oder der atypischen Gesichtsneuralgie) definiert, das vermutlich durch pathologische Veränderungen im Alveolarknochen verursacht wird.

Der Begriff wurde erstmals von Bouquet et al. (1992) eingeführt; der Begriff wurde jedoch schon 13 Jahre früher eingeführt (Ratner et al., 1979; Roberts & Person, 1979). Die histologischen Befunde werden beschrieben als

Chirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg.
Caroline Sekundo wird durch das Physician Scientist Program der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät, gefördert.

1 EINLEITUNG

aseptische, ischämische, ehronische degenerative Neerose, die durch

al öcherne Höhlen dargestellt
v wird, die mit nicht-reaktiven
e Adipoeyten gefüllt sind
ol (Bouquot
är et al., 1992). Der
e, pathologische Wert dieser
k Beschreibung ist jedoch
n aufgrund fehlender

klinischer Korrelationen unklar. Mit Ausnahme der assoziierten
Schmerzsymptomatik sind weder intraorale Veränderungen
an der Mucosa (z. B. freiliegender Knochen oder andere
Entzündungszeichen),
wie sie für andere Arten von Kieferosteonekrosen pathognomonisch sind
(Ruggiero et al., 2014; Sehiot et al., 2019), noch sind typische
Röntgenzeichen erkennbar (Lehner, 2014). Die meisten Studien geben
eine weibliche

Dies ist ein Open-Access-Artikel unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs-Lizenz, die die Nutzung und Verbreitung in jedem Medium erlaubt, sofern das Originalwerk ordnungsgemäß zitiert wird, die Nutzung nicht kommerziell ist und keine Änderungen oder Anpassungen vorgenommen werden.

© 2021 Die Autoren. *Oral Diseases* veröffentlicht von Wiley Periodicals LLC

Vorherrschaft und einem Altersbereich der betroffenen Patienten von 40-60 Jahren (Bouquet & Christian, 1995; Roberts et al., 1979).

NICO hat seit seiner Einführung mehrere Änderungen in der Diagnose, Ätiologie und Behandlung erfahren, Ätiologie und Behandlung unterzogen, und die vorgeschlagene klinische Symptomatik ist nicht mehr auf Schmerzsyndrome im Gesicht beschränkt. In jüngerer Zeit wurde der Begriff "fettige degenerative Osteonekrose des Kiefers (FDOJ)" eingeführt und synonym verwendet, um die morphologischen und pathohistologischen Charakteristika zu beschreiben (Lechner & von Baehr, 2013). Es kann jedoch auch ohne ein neuralgisches Symptom auftreten (Lechner et al., 2018, 2019). Einige Autoren vermuten, dass NICO/FDOJ auch andere systemische Erkrankungen verursachen oder verschlimmern kann und dass diese Kavitationen im Kiefer im Zusammenhang mit rheumatischen, neuralgischen und chronisch entzündlichen Erkrankungen stehen (Lechner & von Baehr, 2015a; Lechner et al., 2017). Im pathophysiologischen Kontext wurden im Laufe der Jahre viele weitere Begriffe verwendet: z. B. alveoläre Kavitationsosteopathie (Ratner et al., 1986), nekrotisierende ischämische chronische Osteitis (Brown, 1996), aseptisch-avaskuläre Osteonekrose (Lechner et al., 2017), chronisch-fibrosierende Osteomyelitis des Kiefers (Goldblatt et al., 2017), fokale Osteoporotie-Knochenmarkdefekte und aseptisch-ischämische Osteonekrose des Kieferknochens (Lechner et al., 2020). Um Verwechslungen zu vermeiden und die Vergleichbarkeit zu wahren, werden in dieser Übersicht die Begriffe NICO oder FDOJ verwendet und gegebenenfalls durch andere Begriffe ersetzt.

Es wurde eine Vielzahl von Verfahren vorgeschlagen, um zu diagnostizieren NICO/FDOJ (Bouquet et al., 2001; Bouquet et al., 2012; Lechner et al., 2019). Im Falle einer Neuralgiesymptomatik kann der anästhesiologische Hyperästhesie-Test von Ratner/McMahon häufig als geeignet angesehen (McMahon et al., 1995; Ratner et al., 1979). Infektion, Ischämie, hereditäre Koagulopathien (Glueck et al., 1997, 1998) und entzündliche Zytokine (Lechner & von Baehr, 2013) gehören zu den vorgeschlagenen aetiologischen Faktoren.

Die Behandlung erfolgt in der Regel durch chirurgische Exploration und Kuretage des Markraumgewebes, meist in Kombination mit einer lokalen Antibiotika-Behandlung. Darüber hinaus wird die chirurgische Exploration zur Biopsie und histologische Bestätigung der Verdachtsdiagnose NICO. Die Histopathologie wird häufig als pathognomonisch angesehen; jedoch stellen einige Autoren fest, dass FDOJ auch bei unauffälligen histologischen Befunden vorliegen kann und dass es "keinen typischen Zustand der FDOJ gibt, der durch Lichtmikroskopie, Immunhistochemie oder Zytokinmuster" (Lechner et al., 2019). **Zurzeit gibt es keinen wissenschaftlichen Konsens zu diesen Fragen.**

Die Neuralgie-induzierende Kavitationsosteonekrose ist seit langem ein kontroverses Thema, wobei die Befürworter jegliche wissenschaftliche Evidenz verneinen, während die Verfechter behaupten, dass es sehr wohl beachtliche Forschungsergebnisse zu diesem Thema gibt. Viele Kommentare und Berichte wurden zu diesem Thema veröffentlicht (Bouquet, 1992; Bouquet & McMahon, 2003; Donion, 1992; Sciubba, 2009; Zuniga, 2000), wobei die Meinungen oft stark in die eine oder andere Richtung tendieren. Bislang wurde jedoch noch kein Versuch einer umfassenden Literaturrecherche und -analyse unternommen. Die Erforschung dieser Unklarheiten ist der erste Schritt zu einem evidenzbasierten Ansatz.

Das Ziel dieser Studie war es daher, eine systematische Re-evidenzierung der Literatur hinsichtlich möglicher ätiologischer Faktoren, vorgeschlagener

diagnostische Mittel und Behandlungsstrategien für NICO/FDOJ. Die folgenden Fragen wurden behandelt:

1. Ätiologie: Haben Patienten mit Gesichtsschmerzen, Systemerkrankungen oder zahnärztlichen Eingriffen ein höheres Risiko für NICO/FDOJ als solche ohne (und wenn ja, durch welche Mediatoren)?
2. Die Diagnose: Welche diagnostischen Mittel sind genauer bei der Diagnose von NICO/FDOJ in Patientenkohorten mit Verdacht auf diese Krankheit, im Vergleich zu histopathologischen Untersuchungen oder einem anderen vorgeschlagenen Goldstandard?
3. Behandlung: Wie wirkt sich bei NICO/FDOJ-Patienten die chirurgische und nicht-chirurgische Therapie auf die Gesichtsschmerzen oder auf die Symptome der systemischen Erkrankung aus, von der angenommen wird, dass sie damit zusammenhängt?

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde durchgeführt und wird berichtet in Übereinstimmung mit den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2009). Das Protokoll der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit wurde bei PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews registriert (CRD42020161719).

Relevante Datenbanken wie Medline, die Cochrane Library (the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Cochrane Methodology Register), PsycINFO, CINAHL und Web of Science wurden von Oktober bis Dezember 2019 durchsucht, und eine aktualisierte Scoping-Suche wurde bis Juni 2020 durchgeführt. Die folgende Suchstrategie wurde für MEDLINE verwendet:

(Kieferkrankheiten/AND Osteonekrose/) OR (FDOJ OR (fettig adj1 nekrotisch adj2 osteolytisch adj1 Kieferknochen)). mp. OR (NICO OR Neuralgia inducing Cavitational Osteonecrosis). mp.

Die Suchbegriffe wurden für die Verwendung in anderen Bibliographiedatenbanken angepasst. Die Literatursuche und Studienauswahl wurde von zwei unabhängigen Prüfern (CS. und T. R.) durchgeführt. Etwaige Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion mit einem dritten Gutachter (O.R.) geklärt. Gleichermaßen, Datenextraktion und die anschließende Analyse des Verzerrungsrisikos wurden von zwei unabhängigen Gutachtern (CS. und O. R.) durchgeführt und Unstimmigkeiten durch Diskussion mit dem dritten Gutachter (T.R.) geklärt.

Um eine umfassende Suche durchführen zu können, umfassten die Einschlusskriterien alle randomisierten klinischen Studien und nicht-randomisierten Studien zu NICO/FDOJ. Die Sprache wurde auf Arbeiten beschränkt, die in Englisch und Deutsch publiziert wurden. Keine Einschränkungen in der Art des Settings, in der Dauer der Nachbeobachtung oder in den vorgeschlagenen diagnostischen Mitteln, Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Art des Settings, der Dauer der Nachbeobachtung oder der vorgeschlagenen diagnostischen Mittel, der vorgeschlagenen ätiologischen Zusammenhänge oder der Interventionen für das Management von NICO gesetzt. Es wurden keine Berichte, Briefe, Kommentare, Editorials, Reviews oder Abstracts wurden ausgeschlossen. Titel und Abstracts der Studien wurden mit der Suchstrategie auf Relevanz für alle in Frage kommenden Artikel wurden Volltextmanuskripte eingeholt. Referenzartikel wurden manuell durchsucht, um weitere geeignete Artikel zu identifizieren.

Bei den Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, umfasste die Datenextraktion Informationen über (1) den untersuchten Aspekt (z. B. Ätiologie,

M
A
T
E
R
I
A
L

U
N
D

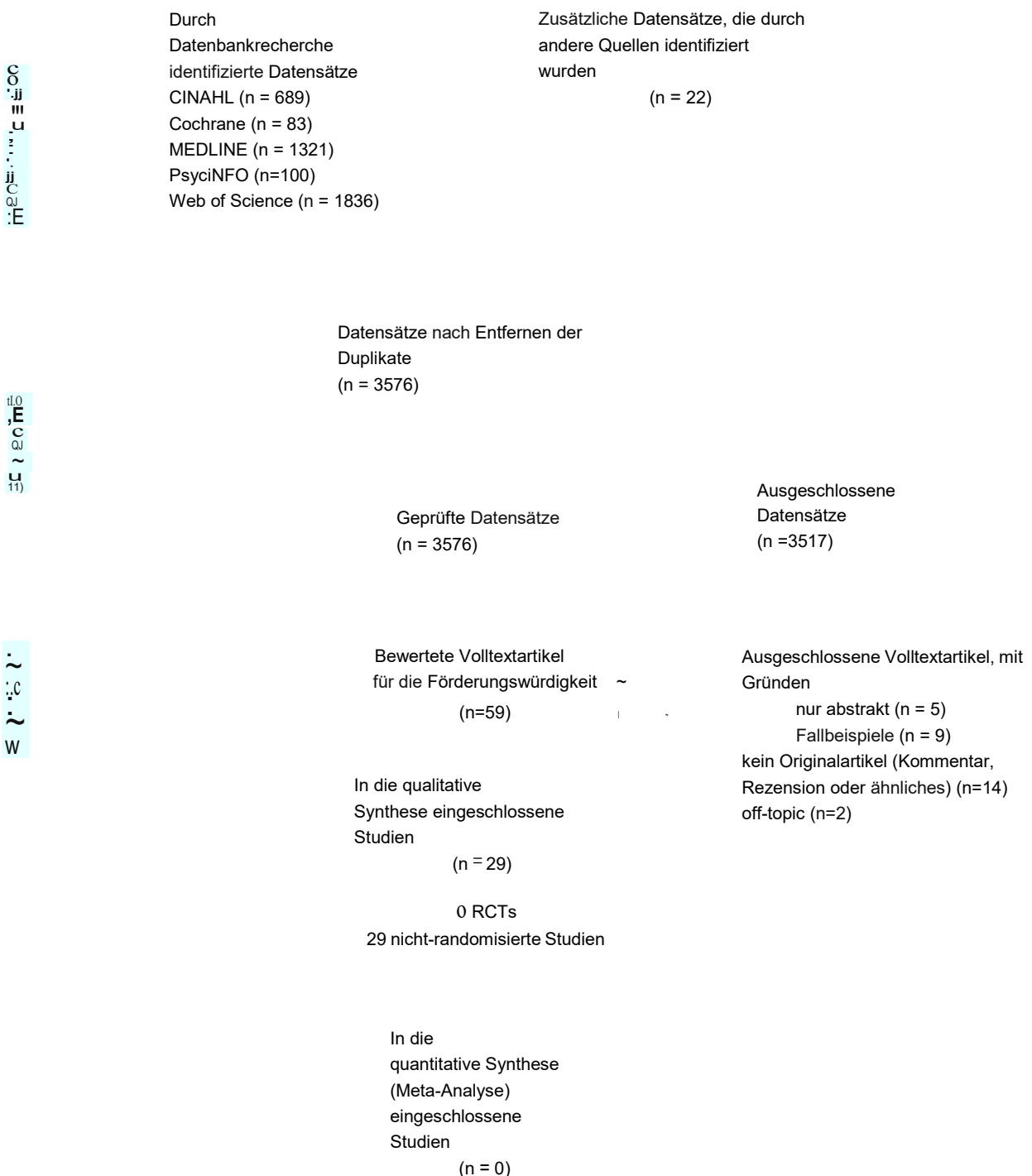
M
E
T
H
O
D
E
N

Diagnose oder Behandlung von NICO/FDOJ), (2) die Studienziele, (3) das Studiendesign, (4) die Inclusions- und Exclusionskriterien, (5) die Methoden der NICO/FDOJ-Diagnose, die den beobachteten NICO/FDOJ-Teilnehmern, (6) die wichtigsten Ergebnismaße, (7) die wichtigsten Ergebnisse und, falls zutreffend, (8) die berichteten histopathologischen oder mikrobiellen Merkmale.

Es wurde eine qualitative Synthese aller induzierten Studien durchgeführt. Die Studien wurden je nach Studientyp mit dem NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies, for Case-Control Studies oder for Case Series studies bewertet (National Institutes of Health (NIH)). Studien, die < 50% der Anforderungen erfüllen wurden aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos als schlechte Qualität beurteilt.

3 | ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abbildung 1 dargestellt, die die Studienauswahl nach dem PRISMA-Statement zeigt (Moher et al., 2009). Mit der anfänglichen Suchstrategie wurden insgesamt 4.051 Artikel gefunden, von denen 59 für das Thema relevant zu sein schienen,



und Volltexte wurden auf ihre Eignung geprüft. Außer ca se-Berichten wurden die folgenden fünf Studien ausgeschlossen, da nur die Zusammenfassung veröffentlicht worden war

Rolle von Anti-Myelin-Antikörpern bei NICO (McMahon et al., 1994, 1998) und eine Studie, die die Mais-Computer-basierte Durchgangs-Sonographie als diagnostisches Hilfsmittel (Bouquet et al., 2001).

29 Artikel erfüllten die Einschlusskriterien. Es konnten keine randomisierten kontrollierten Studien identifiziert werden. Von den eingeschlossenen Studien waren alle Studien ein beobachtendes Studiendesign. 22 Studien waren retrospektiv, sechs Studien waren prospektiv (aber mit retrospektiv ausgewählten Kontrollgruppen) und eine Studie machte keine Angaben zur Zeitmodalität. Zu den Studientypen gehörten ca. Serien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien. Details zu den Studiencharakteristika einschließlich Studiendesign, Angaben zum untersuchten Aspekt der NICO (Ätiologie, Diagnose oder Behandlung), Methode der NICO-Diagnose, Studienpopulation, Ergebnismessungen und Hauptergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

3.1 | Ätiologie

NICO/FDOJ wurde in drei Studien als möglicher kausaler Faktor für das Auftreten von Gesichtsschmerzen bewertet (Bouquet & LaMarche, 1999; Bouquet et al., 1992; Lechner & von Baehr, 2015b). In einer histopathologischen Analyse von Kieferknochenproben wurden bei jedem der 135 Patienten mit Gesichtsschmerzen Anzeichen einer intraossären Entzündung gefunden und keine bei den sechs Kontrollpatienten (Bouquet et al., 1992). In einer späteren Studie derselben Autorengruppe wurden in ca. 90 % der subpontalen Kieferknochenproben Anzeichen von Osteonekrose oder Osteomyelitis gefunden, sowohl in der Kohorte der Patienten mit Gesichtsschmerzen (n = 38) als auch in der Kohorte der schmerzfreien Patienten (n = 11).

Ein Vergleich entzündlicher Zytokine bei Gesichtsschmerzpatienten mit angenommenem FDOJ zeigte höhere CCL5- und FGF-2-Spiegel im Vergleich zu einer Kohorte gesunder Patienten, für andere inflammatorische Zytokine konnte kein Unterschied gefunden werden (Lechner & von Baehr, 2015b). Zusammenhänge zwischen NICO und anderen systemischen Erkrankungen wurden in fünf Studien untersucht (Lechner & von Baehr, 2013, 2014; Lechner, Huesker, et al., 2017; Lechner & Mayer, 2010; Lechner, Schuett, et al., 2017). Die untersuchten Studienpopulationen mit vorgeschlagenen Assoziationen variierten stark und umfassten Patienten mit Brustkrebs (Lechner & von Baehr, 2014), chronischem Müdigkeitssyndrom (Lechner, Huesker, et al., 2017) sowie gemischte Studienpopulationen mit einer Reihe von Krankheiten/Beschwerden: eine Studie analysierte 31 Patienten mit Gesichtsschmerzen (n = 7), rheumatoider Arthritis oder Gelenkschmerzen (n = 7), chronischem Erschöpfungssyndrom (n = 4), Brustkrebs (n = 5), Hashimoto-Thyreoiditis (n = 3), Multiple Sklerose (n = 2), Parkinson-Krankheit (n = 1), Asthma (n = 1), Leukämie (n = 1), Allergien (n = 1) und Amyotrophe Lateralsklerose (n = 1) (Mehrfachzählungen aufgrund überlappender Symptome) (Lechner & von Baehr, 2013); eine Studie untersuchte 6 Patienten, von denen einer an rheumatoider Arthritis und einer an belastungsinduziertem Asthma litt, und die Anamnese der anderen vier Patienten wurde nicht berichtet (Lechner & Mayer, 2010). Die Zusammensetzung der untersuchten Studienpopulation durch

Lechner, Schuett, et al. (2017)) war aufgrund von widersprüchlichen Berichten unverständlich: Die Autoren berichteten über eine Gesamtpopulation von n = 24 Patienten, aufgeteilt in vier Untergruppen. Es wurden jedoch fünf Untergruppen aufgeführt und die Anzahl der Patienten überstieg 24 Teilnehmer (vier Patienten mit Patienten mit atypischem Gesichtsschmerz oder Trigeminusneuralgie, fünf Patienten mit Multiple Sklerose oder Amyotrophe Lateralsklerose, 11 mit Fibromyalgie oder Borreliose, fünf mit chronischem Müdigkeitssyndrom und 32 Patienten mit Brustkrebs oder Prostatakrebs) mit Brustkrebs oder Prostatakrebs).

Die Ergebnisse konzentrierten sich auf den Unterschied der entzündlichen Zytokine.

Die vorgeschlagenen Entzündungsmediatoren waren CCL5, FGF-2 und der IL-1-Rezeptor-Antagonist. Die CCL5-Werte waren in der NICO/FDOJ-Gruppe höher als bei gesunden Personen. Allerdings überlappten sich die Studienpopulationen in mindestens drei der fünf Studien.

Potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten von NICO/FDOJ wurden in acht Studien untersucht (Bouquet & LaMarche, 1999; Glueck et al., 1996, 1997, 2010; Gruppo et al., 1996; Lechner et al., 2018; Lechner & von Baehr, 2015a; Lechner, Noubissi, et al., 2018). Fünf Studien examined hereditary coagulopathies as possible risk factors (Bouquet & LaMarche, 1999; Glueck et al., 1996, 1997, 2010; Gruppo et al., 1996). Stimulierter Gewebeplasminogenaktivator (tPA-Fx), Protein C, Protein 5, Resistenz gegen aktiviertes Protein C (ACPR), Lipoprotein(a), Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCLA), Plasminogenaktivator Inhibitor-Aktivität (PAI-Fx) (Glueck et al., 1996; Gruppo et al., 1996) sowie die Leiden-Mutation des Faktor-V-Gens (Glueck et al., 1997) und die T-786C-Mutation der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (Glueck et al., 2010) wurden bewertet. Die Faktoren, die in der Studie von Bouquet et al. wurden nicht berichtet (Bouquet & LaMarche, 1999). Die Prävalenz von Gerinnungsstörungen war bei NICO-Patienten durchweg höher als bei gesunden Kontrollen ($0,0005 < p < .02$ je nach Gerinnungsstörung) (Glueck et al., 1996, 1997, 2010; Gruppo et al., 1996). Die Autoren schlossen daraus, dass Defekte der des thrombotischen und fibrinolytischen Systems pathogenetische Risikofaktoren für NICO/FDOJ sein können.

Zahnärztliche Eingriffe wurden in zwei Studien untersucht (Lechner & von Baehr, 2015a; Lechner, Noubissi, et al., 2018). Die Studien zielten auf die Bewertung von Wurzelfüllungen, Weisheitszahnextraktionen (Lechner & von Baehr, 2015a) und Titanimplantate (Lechner, Noubissi, et al., 2018) als beitragende Faktoren. Zytokinpiegel in Proben von FDOJ-Patienten mit einem der oben genannten zahnärztlichen Verfahren wurden mit denen von gesunden Personen (ohne Informationen über frühere zahnärztliche Eingriffe). Die Autoren berichteten über höhere CCL5-Spiegel in der FDOJ-Gruppe.

Eine Studie untersuchte die Deaktivierung des Vitamin-D-Rezeptors als möglichen Risikofaktor (Lechner, Aschoff, et al., 2018), die bei 79 % der bei 79 % der FDOJ-Gruppe vorhanden war. Es wurde kein Ergebnis für die Kontrollgruppe berichtet.

3.2 | Diagnostische Verfahren

Es wurden Vergleiche zwischen einer Vielzahl von diagnostischen Verfahren angestellt, und es gab keine konsistente Verwendung der Histopathologie oder einer

anderes Verfahren als Goldstandard. Mit Ausnahme der Korrelationen die in zwei Studien durchgeführt wurden, über die im Folgenden berichtet wird, haben alle Studien, die diagnostische Mittel einen deskriptiven Vergleich der Messungen aber führten keine statistische Auswertung zwischen verschiedenen diagnostischen Verfahren.

Im Hinblick auf die Diagnostik vor *invasiven* Eingriffen hat eine Studie eine Studie die ^{99m}Tc -MDP-Bildgebung mittels Pearson's Chi-Quadrat-Analyse, um Zusammenhänge mit der klinischen Symptomatik zu ermitteln. Die Autoren berichteten, dass Hot Spots häufiger bei schmerzhaften Quadranten auftraten (79 % vs. 13 %, $p < .001$) (Bouquot et al., 2012). Ein Vergleich der Röntgendichte verdächtiger Regionen in einer Panoramaröntgenaufnahme mit anschließend analysierten *CCL5-Spiegel* innerhalb des extrahierten Knochens zeigte, dass keine signifikante Korrelation vorlag (Lechner, Schuett, et al., 2017).

Zwei Studien berichteten über Techniken der diagnostischen Anästhesie basierend auf früheren Beobachtungen der Autoren (McMahon et al., 1995; Ratner et al., 1979). In einer Analyse von NICO im subpontischen Knochen zeigten > 84 % der Teilnehmer abnorme Veränderungen in ihren Röntgenbildern, bei ca. 90 % wurde die Pathologie festgestellt (Bouquot & LaMarehe, 1999). Eine andere Studie wertete zweidimensionale Röntgenaufnahmen und trans- *missionale* Ultraschallmessungen (TAU) aus und berichtete, dass eine Analyse der Röntgendichte bei der FDOJ-Diagnose nicht *effektiv* war und dass TAU-Messungen eine geringere Knochendichte bei FDOJ-Patienten als bei Kontrollen zeigten. (Lechner, 2014). Eine spätere Studie derselben Gruppe bewertete einen neuen transalveolären Ultraschallsonographie *device* (TAU-n) mit besserer intraoraler Anwendung (Lechner et al., 2020), von dem berichtet wurde, dass es die Zuverlässigkeit anderer Methoden wie *CCL5-Spiegel* und Cone-Beam-Imaging. Letzteres wurde in einer Untergruppe von 20/227 Patienten ausgewertet, wobei berichtet wurde, dass NICO/FDOJ nur in 80 % der Fälle mit der Kegelstrahl-Bildgebung identifiziert wurde (Goldblatt et al., 2017). In einer Untergruppe von 6/449 Patienten wurde die Übereinstimmung zwischen Cone Kegelstrahl-Bildgebung, Histologie und *CCL5-Spiegel* als inkonsistent (Lechner et al., 2019).

Alle anderen eingeschlossenen Studien werteten keine präoperativen Diagnosemittel aus, berichteten über postoperative Methoden wie histopathologische Analysen oder betrachteten NICO/FDOJ-Patienten von Anfang an als ihre Studienpopulation. Die berichteten diagnostischen Kriterien, die zu den Falldefinitionen eines NICO/FDOJ-Studienteilnehmers führten, variierten stark. Präoperativ umfassten diese klinische Symptome bei der Untersuchung Untersuchung (Bouquot & Christian, 1995; Feinberg et al., 2009; Glueck et al., 1998, 2010; Roberts & Person, 1979; Roberts et al., 1984), diagnostische Anästhesie (Bouquot & Christian, 1995; Glueck et al., 1998, 2010; Goldblatt et al., 2017; Roberts et al., 1984; Shankland, 2002), zweidimensionale Röntgenbildgebung (Bouquot & Christian, 1995; Glueck et al., 1998, 2010; Lechner & von Baehr, 2013, 2014, 2015a, 2015b; Roberts & Person, 1979; Shankland, 2002), Cone-Beam-Imaging (Lechner et al., 2013, 2015a, 2015b; Lechner et al., 2020), TAU (Feinberg et al., 2009; Lechner et al., 2013, 2014, 2015a, 2015b; Shankland, 2002) und *neuralkinesiologische Tests* (Feinberg et al., 2009).

Nach der Operation umfassten die diagnostischen Methoden mikrobielle und histopathologische Analysen, sowie *CCL5-Gewebespiegel*. Die Letztere wurden in der NICO/FDOJ-Knochenstudie als erhöht angegeben.

(Lechner, 2014; Lechner, Aschoff, et al., 2018; Lechner & von Baehr, 2013; Lechner, Huesker, et al., 2017; Lechner & Mayer, 2010; Lechner et al., 2019, 2020). Vier Studien berichteten über Ergebnisse von mikrobiellen Analysen, und 19 Studien beschrieben histopathologische Merkmale (siehe Tabelle 51 im Anhang 51 für Details). Die berichteten mikrobiellen Merkmale reichten von einer dichten polymikrobiellen aeroben und anaeroben Flora bei den meisten oder allen Patienten (Ratner et al., 1979; Roberts & Person, 1979) über eine beobachtete bakterielle Infektionsrate von 7,6 % (Bouquot et al., 1992) bis hin zu keinem Nachweis einer mikrobiellen Besiedlung (Lechner, Schuett, et al., 2017). In Bezug auf histopathologische Analysen berichtete die Mehrheit der Studien entweder keine Anzeichen einer Entzündung oder eine geringe Anzahl von Entzündungszellen und ein vermehrtes Auftreten von Fettzellen und Bindegewebe, oft als fettige Degeneration bezeichnet. Eine Studie enthielt 14 separate Diagnosen (Shankland, 2002). In zwei Studien wurde die Anzahl der Patienten, die histopathologisch untersucht wurden, konnte nicht identifiziert werden (Bouquot et al., 2012; Glueck et al., 2010). 12 Studien führten histopathologische Untersuchungen der gesamten Studienpopulation durch, während die restlichen sieben Studien zwischen 1,3% und 84% ihrer Studienteilnehmer untersuchten (für Details zu anderen diagnostischen Methoden die für die restlichen Studienpopulationen verwendet wurden, siehe Tabelle 1).

3.3 | Behandlung

Sechs Studien untersuchten das klinische Ergebnis der chirurgischen Kürettage von NICO-Läsionen (Bouquot & Christian, 1995; Glueck et al., 1996; Goldblatt et al., 2017; Ratner et al., 1979; Roberts & Person, 1979; Roberts et al., 1984), die über die Remission von Gesichtsschmerzen und/oder die Dauer der Remission berichteten. Signifikante oder vollständige Remission der Gesichtsschmerzen wurde berichtet in 66 %-100 % für Zeiträume zwischen zwei Monaten und 18 Jahren berichtet (Bouquot et al., 1995; Goldblatt et al., 2017; Ratner et al., 1979; Roberts et al., 1984). Keine oder geringe Linderung und Rezidive wurden in bis zu 1/3 der Fälle (Bouquot & Christian, 1995; Goldblatt et al., 2017; Ratner et al., 1979). In einer Gruppe von NICO-Verdachtspatienten mit Koagulationsstörungen wurde nur in 4 % der Fälle über eine Schmerzlinderung nach repetitiven Kürettage (Glueck et al., 1996). Eine Studie untersuchte die chirurgische Kürettage *gegenüber der* chirurgischen Kürettage in Kombination mit ultraniedrig dosierter RANTES (27H) Medikation, basierend auf der Messung der *CCL5-Spiegel* als Ergebnis. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Floris et al., 2018). Eine Studie untersuchte den Effekt der Warfarin- und Stanozolol-Medikation und berichtete, dass kein Patient schmerzfrei war, 45%-60% hatten > 40% Schmerzlinderung, 25%-20% hatten keine Veränderung und 15%-20% hatten verstärkte Schmerzen (Glueck et al., 1998). **Keine Studien mit einer Placebo-Kontrolle oder einer pharmazeutischen pharmazeutischen Standardtherapie für Trigemineuralgie oder atypische Gesichtsnuralgie konnte identifiziert werden.**

Eine Studie untersuchte die Wirkung der Neuromodulationstechnik auf das Vorhandensein von Läsionen und berichtete über eine Verringerung der NICO-Läsionen (Feinberg et al., 2009). Mit Ausnahme der beiden berichteten Studien, die den Einsatz der Neuromodulationstechnik und der Antikoagulationstherapie mit Ausnahme der beiden berichteten Studien, in denen Neuromodulationstechnik und Antikoagulationstherapie eingesetzt wurden, **wurden NICO-Patienten in allen eingeschlossenen Studien chirurgisch behandelt.**

TAB L E 1 Zusammenfassung der wichtigsten Studienmerkmale

Autoren (Jahr) Land	Hauptaspekt von NICO/ BJV untersucht	Studienziel (wie berichtet)	Studienaufbau	Indusions-/Exdusionskriterien
Ratner et al. (1979) USA	Diagnose Behandlung (chirurgische Kürettage +antibiotische Behandlung)	Untersuchung der Rolle von Zahn- und Munderkrankungen in der Ätiologie von idiopathischen trigeminalen (TN) und atypischen fazialen Neuralgien (AFN)	Retrospektive Fallstudien	NR
Roberts und Person (1979) USA	Behandlung (chirurgisch Kürettage --antiblotc Behandlung)	Um Beobachtungen zu präsentieren, die Möglichkeit, dass vorbestehende Zahn- und Munderkrankungen Beitrag zu TN und AFN	Retrospektiver Fall se riesig	NR
Roberts et al. (1984) USA	Diagnose Behandlung (chirurgisch Kürettage -i-antblotisch Behandlung)	Beobachtung der dentalen Parameter von trigeminalen und atypischen Neuralgien	Retrospektiver Fall se riesig	NR
Bouquot et al. (1992) USA	Ätiologie	Zur Bereitstellung einer vorläufigen mikroskopische Auswertung und Charakterisierung einer großen Anzahl von NICO-Läsionen	Retrospektive Kohorte Studie	NR
Bouquotund Christian (1995) USA	Behandlung (chirurgische Kürettage)	Zur Beurteilung des Ausmaßes und der Dauer der Schmerzreduktion bei Patienten mit fazialen Neuralgien nach Kürettage von N ICO	Retrospektive Kohorte R Studie	N
McMahon et al. (1995) USA	Diagnose	Um zu demonstrieren, wie Variationen in inkompletten Anästhesie genutzt werden können zur Lokalisierung der ätiologischen Lokalisation von referierten trigeminalen Schmerzen	Prospektive Kohorte R Studie	N
Glueck et al. (1996) USA	Ätiologie Behandlung (chirurgische Kürettage)	Um festzustellen, ob Thrombophilie oder Hypofibrinolyse mit NICO assoziiert sind	Prospektive Fall- Kontrollstudie	Einschluss aller Patienten mit diagnostizierter NICO und chronischem Kiefer- oder Gesichtsschmerzsyndromen Ausschlusskriterien NR
Gruppo et al. (1996) USA	Ätiologie	Zur Beurteilung der pathophysiologischen Beiträge zur NICO von Anti Cardiolipin-Antikörpern (aCLA), Thrombophilie und Hypofibrinolyse	Prospektive Fall-Kontroll-Stu- die	NR

Merkmale der Studienpopulation

Methode von NICO/FDOJ	Behandlung	Kontrollgruppe	Alter in Jahren	Hauptergebnis	
Diagnose (wie berichtet)	beobachtete Gruppe	Kontrollgruppe	Sex	Maßnahmen	Wichtigste Ergebnisse
"Lokalisierung durch Narkose"	n = 61 (38 TN Patienten, 23 AFN Patienten)	k.A.	Mittleres Alter NR 30% weiblich 70 % männlich	Schmerzremission Dauer der Remission	Knöchernere Hohlräume wurden gefunden in 98% der Patienten 66% hatten 90% -100% Erleichterung für 2 Monate - 9 Jahre 30 % hatten weniger oder keine
Methode abgeleitet von Beobachtungen der					
Röntgenbildgebung	n =37	k.A.	51.2 ± 16.5	Dauer des Schmerzes	Dauer der Schmerzremission
Klinische Untersuchung	(16 TN-Patienten, 21 AFN-Patienten)		73% weiblich 27% männlich	Remission	war
Klinische Untersuchung	n = 208 (131 TN Patienten, 77 AFN Patienten)	k.A.	Mittleres Alter NR	Schmerzremission	Die Schmerzremission war vollständig
Lokalisierung durch Anästhesie			71% weiblich 29% männlich	Dauer der Remission Histopathologie	oder fast vollständig in 88 % Dauer der Schmerzremission war mehrere Monate zu 14 Jahre
Explorative Kieferchirurgie und Histopathologie	n = 135 (51 TN Patienten, 84 AFN Patienten)	Patienten ohne Geschichte von chronische Schmerzen: n=6	Beobachtet Gruppe: 49,1 (SO NR) 67% weiblich 33% männlich Steuerung: 59.7 ± 11.9 Geschlecht NR	Histopathologie	Alle NICO-Samples zeigten chronisch intraossär Entzündung
Klinische Untersuchung	Schmerz-Umfrage	k.A.	NR	Schmerzremission	74 % vollständig oder signifikant
Röntgenbildgebung	Befragten:			Dauer der Remission	Dauerschmerzmittel (6 Monate-18 Jahre)
Lokalisierung durch Anästhesie	n = 103				30% lokales Wiederauftreten 1/3 entwickelt mindestens einer und bis zu 12 weitere Schwerpunkte
Lokalisierung durch Anästhesie	Chronische Gesichtsschmerzen Patienten: n = 46	Schmerzfrei	Beobachtet Gruppe: 48.7 ± 15.7	Korrelation von	Alle identifizierten Zonen zeigten Anzeichen für intramedulläre Pathologie, einschließlich der schmerzfreie Kontrollen
Histopathologie		Steuerungen mit abnormale Präoperativ Röntgenbild: n =	83% weiblich 17% männlich Steuerung: Alter 46 und 39 100%weiblich	identifizierte Bereiche und intramedullär Pathologie	
Histopathologie	NICO-Patienten: n=49	Anders gesund Kontrollgruppen für verschiedene Markierungen 27 s n ~ 90 (abgetastet bisher für andere Studien)	Beobachtet Gruppe: 45 ± 12 86%weiblich 14% männlich Steuerung: NR	Eiweiß C ACPR (Ac ti va ted Protein-C-Resistenz) Lp(a) Stimuliert tPA-Fx Schmerzremission	29 % hatten keine Gerinnung Defekte, 71% hatten einen oder mehr Protein C war niedriger, ACPR war höher in der NICO Gruppe Kein Unterschied in Lp(a) oder tPA-Fx 4% hatten Schmerzlinderung repetitiver Kürettage
Histopathologie	NICO-Patienten: n = 55	Anders gesund Kontrollgruppen für verschiedene Markierungen 29 s n ~ 175 (abgetastet bisher für andere Studien)	Beobachtet Gruppe: Medianalter 46, (Mittelwert NR) 91% weiblich 9% männlich Steuerung: NR	Eiweiß C Protein S ACPR (Aktiviertes Protein C Widerstand) Lp(a) tPA-Fx PAI-Fx aC LA	22 % hatten keine Gerinnung Defekte, 78% hatten einen oder mehr ACPR, IgG, IgA, Lp(a) und Die PAI-Fx-Werte waren höher die NICO-Gruppe Kein Unterschied bei tPA-Fx Protein C- oder S-Spiegel

(Forts.)

TAB L E 1 (Forts.)

Autoren (Jahr)	Hauptaspekt von NICO/ FDOJ geprüft	Studienziel (wie berichtet)	Studienaufbau	Einschluss-/Ausschlusskriterien
Glueck et al. (1997) ^a U USA	Ätiologie	Zur Beurteilung, ob Heterozygotie für die thrombophile Leiden-Mutation des Faktor-V-Gens (MFV) pathogenetisch ist für NICO	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	NR
Glueck et al. (1998) ^b U USA	Behandlung (Coumadin Winstrol Medikamente)	Um festzustellen, ob und inwieweit Grad, und wie sicher die Therapie von Hypofibrinolyse und Thrombophilie lindert chronische Schmerzen verbunden mit NICO	Prospektive Kohorte Studie	Einschluss von Patienten mit NICO und Thrombophilie und/oder Hypofibrinolyse Ausschlusskriterien: unkontrollierter Geschwüre, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, abnormal hepatische Funktion, prämenopausale Frauen ohne Verhütung
Bouquot und LaMarehe (1999) USA	Ätiologie Diagnose	Zur Beurteilung der mikroskopischen Merkmale von der Alveolarknochen von Patienten idiopathischer Gesichtsschmerz unter Teilprothesen-Zwischenglieder	Retrospektive Kohorte Studie	NR
Shankland (2002) USA	Diagnose	Zur Präsentation von Daten, die von konsekutive Patienten mit chronischen	Retrospektive Kohorte Studie	Indusionskriterien: nicht diagnostizierter Ausschlusskriterien: Karies, Parodontalerkrankung, Gewebeläsionen, exponiert Pulpagewebe
Feinberg et al. (2009) USA	Behandlung (Neuromodulation Technik, NMT)	Zur Beurteilung der Möglichkeit der Verwendung von Neuromodulationsverfahren zur Heilung bei FDOJ einleiten	Prospektive Kohorte Studie	NR
Glueck et al. (2010) USA	Ätiologie	Um zu beurteilen, ob die eNOS T-786C-Mutation, die mit einer reduzierten NO-Produktion einhergeht, eine mögliche Ursache für NICO	Prospektive Fall-Kontroll-Studie	Einschluss aller Patienten mit diagnostiziertem NICO Ausschlusskriterien N R

Merkmale der Studienpopulation

Methode von NICO/FDOJ	Behandlung	Kontrollgruppe	Alter in Jahren	Hauptergebnis	Wichtigste Ergebnisse
Diagnose (wie berichtet)	beobachtete Gruppe	Kontrollgruppe	Sex	Maßnahmen	
Histopathologie	NICO-Patienten: n = 89	Gesunde steuert n = 209 (40 Erwachsene und 169 Kinder) (abgetastet bisher für andere Studien)	Beobachtet Gruppe: Alter NR 85 % weiblich 15 % männlich Steuerung: Alter NR 48%weiblich 52% männlich	Heterozygotie für die thrombophiles Leiden Mutation des Faktors V-Gen (MFV)	MFV war häufiger in ca ses als in der Steuerung Gruppe (21% versus. 3% in Frauen und 39% gegen. 3,7 % bei Männern)
Klinische Untersuchung	Gesamt: n = 26	k.A.	49.1 ± 11.3	Schmerzremission	Kein Patient war schmerzfrei
Röntgenbildgebung	Coumadin-Therapie: n = 10		85 % weiblich		Coumadin-Therapie: 60% hatten >40% 20% hatten keine Veränderung 20% hatten erhöhte
Lokalisierung durch Anästhesie	Winstrol-Therapie: n = 20 (4 Patienten erhalten sowohl mit Intervall)		15 % männlich		Winstrol-Therapie: 45% hatten >40% 25 % hatten keine und 15 % hatten erhöhte Schmerzen
Histopathologie	Patienten mit Gesichtsschmerzen: n = 38 (n = 14 zur Analyse von Gerinnung, n = 9 für die Analyse von Radioisotop Scans)	Schmerzfrei Patienten: n = 11	Beobachtet Gruppe: 44.0 (SD NR) 84% weiblich 16% männlich Steuerung: 50,3 (SD NR) 82%weiblich 18% männlich	Histopathologie Radioisotopen-Scans Gerinnungsstörungen	90% des subpontischen Knochens nachgewiesen entweder ischämische Osteonekrose oder chronische Osteomyelitis oder beides 5 von 9 Patienten zeigten heiße Spots in Radioisotopen-Scans 10 von 14 Patienten hatten Gerinnungsstörungen
Orthopantomogramm	n = 500	k.A.	50.4 ± 11.24	Lage der Läsionen	54,2 % der Läsionen waren in dem Oberkiefer, 45,8 % im Unterkiefer
TAU-Messung (transalveolar ultraschall)			70 % weiblich 30% männlich	Histopathologie	71,8 % der Läsionen waren in Molaren, retromandibulär und Oberkiefer-Tuberositiv-Region
Lokalisierung durch Anästhesie					
Klinische Untersuchung Neurokinesiologische TAU-Messung	NMT-Behandlung: n = 10	Keine Behandlung n = 1	Behandlung Gruppe: 59.1 ± 13.7 80%weiblich 20 % männlich Steuerung: 1 weiblich, Alter 85 Jahre	Knochendichte bei TAU Messung	79 % der Läsionen verbessert nach N MT-Behandlung von 2-9 Monate Läsionen persistierten in der Kontrollgruppe
Klinische Untersuchung	NICO-Patienten: n = 22	Gesunde steuert n = 44 (abgetastet bisher für andere Studien)	Beobachtet Gruppe: 53 ± 13 77% weiblich 23% männlich Steuerung: 43± 13 77%weiblich 23% männlich	eNOS T-786C-Mutation Stromelysin 5A6A Mutation	Die eNOS T-786C-Mutation war häufiger in ca ses als bei Kontrollen (45 % versus. 17%) Kein Unterschied bei 5A6A-Genotypen

(Forts.)

TABELLE 1 (Forts.)

Autoren (Jahr) Land	Hauptaspekt von NICO/ BJV untersucht	Studienziel (wie berichtet)	Studienaufbau	Inklusion/ Exklusion eriteria
Lechner und Mayer (2010) Deutschland	Ätiologie	Um zu untersuchen, ob auf Immunbotenstoffen basierte Entzündungsprozesse in NICO-Stellen existieren und ob sie mit systemischen Erkrankungen in Verbindung stehen	Retrospektive Fall Serie	NR
Bouquot et al. (2012) USA	Oiagnose	Zur Bewertung der Assoziation zwischen Gesichtsschmerz und Kiefer-Gesichts-Szintigrap hie	Retrospektive Fall- Kontrollstudie	Einschlusskriterien: idiopathische Gesichtsschmerzen Ausschlusskriterien: zahnmedizinisch, zentrales Nervensystem oder Nasennebenhöhlenerkrank ungen, orale Chirurgie/endodontische Therapie < 6 Monate vor der Untersuchung, unvollständige Aufzeichnungen
Lechner und von Baehr (2013) Deutschland	Ätiologie	Um die Hypothese zu überprüfen, dass Fallserien (Zeit bestimmte Immunmediatoren vorhanden Modalität NR) in NICO sind wichtig für die systemische Krankheiten	Retrospektive Fall- Kontrollstudie	Einschlusskriterien: NICO und systematische Krankheiten Ausschlusskriterien für Kontrollen: kein röntgenologischer Nachweis von NICO, unauffällige TAU-Messung Ausschlusskriterie n: Bisphosphonate
Lechner (2014)" Deutschland	Oiagnose	Zur Klärung der Frage, inwieweit zweidimensionale Die Tomographie ist geeignet für Identifizierung FDOJ	Retrospektive Fall- Kontrollstudie	Inklusionskriterien: vorhanden TAU Für Kontrollgruppe: nein ein Oma liegt im 2D-OPG, unauffälliges TAU Ausschlusskriterien: Bisphosphonate, Osteoporose
Lechner und von Baehr (2014)" Deutschland	Ätiologie	Um zu beurteilen, ob versteckte Immun Boten in FOOJ könnten unterstützen eine vermittelnde Verbindung Läsionen und Brustkrebs	Retrospektiv ca se- control-Studie	Einschlusskriterien: Patienten mit BJOJ und Brustkrebs Einschlusseriterien für keine Röntgenaufnahme oder Nachweis von BJOJ, keine Krebs Ausschluss eriteria: Bisphosphonate
Lechner und von Baehr (2015a)" Deutschland	Ätiologie	Zur Klärung der Frage, ob dentale Verfahren wie Wurzelfüllung (RF) und die Entfernung der Weisheit Zähne (WT) tragen zum chronischen Entzündung des Kieferknochens	Retrospektive Fall- Kontrollstudie	Inklusion eriteria: rheumatoide Arthritis und BJV bei WT oder RF Einschlusskriterien für keine Röntgenaufnahme oder Nachweis des BJV Ausschlusskriterien: Bisphosphonate

Merkmale der Studienpopulation

Methode von NICO/FDOJ	Behandlung		Alter in Jahren	Hauptergebnis	Wichtigste Ergebnisse
Diagnose (wie berichtet)	beobachtete Gruppe	Kontrollgruppe	Sex	Maßnahmen	
Histopathologie	NICO-Patienten: n=6	k.A.	NR	27 Immunbotenstoffe getestet	Hohe Werte von IL-1-ra und CCL5 wurden registriert FGFbasic und PDGF-88 wurden in allen Stichproben Weitere Messgeräte waren bei niedrigen Werten gefunden kaum nachweisbar
Klinische Untersuchung 99mTc-MDP-Bildgebung Histopathologie	n = 117	n = 32 /abgeleitet nach Alter 3 Jahre)	Beobachtet Gruppe: 46.7 (SO NR) 88% weiblich 12% männlich Steuerung: 44,3 (SO NR) 56% weiblich 44% männlich	Vergleich von heißen Flecken in 99mTc-MDP scannt auf das Gesichtsschmerz	Schmerzhafte Quadranten positive 99mTc-MDP-Scans ("Hot Spots") als nicht schmerzhafte Quadranten versus 13%) 5 % der Kontrollen hatten mit Hot Spots
Orthopantomogramm, Cone beam imaging TAU-Messung	NICO-Patienten: n = 31 (n = 14 für Serum-Analyse)	Gesunde Kontrollen: n = 3	Beobachtet Gruppe: 57 (SO NR) 68% weiblich 32% männlich Steuerung: NR	Gehalte im Gewebe: CCL5 FGF-2 IL-1-ra IL-6 IL-8 MCP-1 TNFa Konzentrationen im CCL5 FGF-2	CCL5 und FGF-2, die Werte waren höher in der NICO-Gruppe Kein Unterschied für andere Zytokine Keine Korrelation von CCL5 Gewebespiegel zu Nicht-signifikante Erhöhung von CCL5-Serumspiegel in NICO Patienten
CCL51eveis	FDOJ-Patienten: n = 31	Gesunde Kontrollen: n = 19	Beobachtet Gruppe: 57 (SO k.A.) 68% weiblich 32% männlich Steuerung: 54 (SO k.A.) 58% weiblich 42% männlich	x-rav Dichte CCL51eveis TAU-Messung	Die Unterschiede im Dichtebild Dichte spiegeln nicht die höhere CCL5-Expression in FDOJ-Patienten TAU-Messungen zeigten Zufallsfunde in FDOJ-Bereiche
Orthopantomogramm, Cone beam imaging TAU-Messung	FDOJ-Patienten: n = 23 (n = 13 für Serum-Analyse)	Gesunde Kontrollen: n = 19	Beobachtet Gruppe: 60,5 (SO n/a) 100 % weiblich Steuerung: 51,4 (SO n/a) 53% weiblich 47% männlich	Gehalte im Gewebe: CCL5 FGF-2 IL-1-ra IL-6 IL-8 MCP-1 TNFa Konzentrationen im CCL5	CCL5 und FGF-2, die Werte waren höher in der FDOJ-Gruppe Keine signifikanten andere Zytokine
Orthopantomogramm, Cone beam imaging TAU-Messung	Gesamt: n = 32 (WT: n = 16, RF: n = 16)	Gesunde Kontrollen: n = 19	WT: 56 ± 11,4 50% weiblich 50 % männlich RF: 60 ± 13,2 93% weiblich 7% männlich Steuerung: 54 ± 12.4y 58% weiblich 42% männlich	Gehalte im Gewebe: CCL5 FGF-2 IL-1-ra IL-6 IL-8 MCP-1 TNFa	CCL5 und FGF-2, die Werte waren höher in beiden im Vergleich zur Kontrolle Keine signifikanten andere Zytokine

(Forts.)

TAB L E 1 (Forts.)

Autoren (Jahr)	Hauptaspekt von NICO	Studienziel (wie berichtet)	Studienaufbau	Indusions- und Exdusionskriterien
Land Lechner und von Baehr [38] (2015b) Deutschland	FDOJ geprüft Ätiologie	Zur Aufklärung der Mechanismen und Behandlungsstrategien für unzureichender Heilung im Kieferknochen, zugeschnitten auf AFP/TN	Retrospektive ca se-Kontrollstudie	Indikationskriterien: NICO und therapieresistente Schmerzen wie AFP/TN, vorhandenes Orthopantomogramm, Kegel beam-Bilder und TAU Ausschlusskriterien NR
Goldblatt et al. (2017) USA	Diagnose Behandlung	Eine retrospektive und Follow-up-Analyse von 331 NICO-Ca ses bei 227 Patienten	Retrospektive Kohortenstudie	Einschlusskriterien: Chronisch, therapieresistent Kieferschmerzen > 6 Monate ohne odontogenen oder temporomandibulärer Ursprung Ausschlusskriterien NR
Lechner, Huesker, et al. (2017) Deutschland	Ätiologie	Zur Untersuchung chronisch entzündlicher Prozesse des Kieferknochens bei Patienten mit Chronischem Erschöpfungssyndrom (CFS)	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Einschlusskriterien: FDOJ und therapieresistentes CFS, verfügbar Orthopantomogramme, Kegel beam-Bilder, TAU Ausschlusskriterien NR
Lechner, Schütt, et al. (2017) Deutschland	Ätiologie Diagnose	So bestimmen Sie, wie der wird durch bakterielle ischämische und osteolytische Prozesse	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	Indusionskriterien: FDOJ und Krankheiten, verfügbar Orthopantomogramm, Histopathologie oder Sahnetorte Exdusionskriterien: akute Entzündung, Bisphosphonate, Osteoporose
Floris et al. (2018) Belgien	Behandlung (chirurgisch Kürettage versus chirurgisch kürettage-ultra-niedrig-Dosis RANTES (27CH))	Um klinische Daten von Patienten zu sammeln die unter systemischen immunvermittelte Krankheiten und die sich einer zahnärztlichen FDOJ-Bereiche	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	NR
Lechner, Aschoff, et al. (2018) Deutschland	Ätiologie	Um zu untersuchen, wie der deaktivierte Vitamin-D-Rezeptor eine ätiologische Rolle bei chronisch veränderten Stoffwechsel im Kieferknochen bei Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	Einschlusskriterien: NR Ausschlusskriterien: Alkoholabhängigkeit oder anderer Drogenmissbrauch, fetale Alkoholsyndrome, Kortison- und Bisphosphonat-Medikation

Merkmale der Studienpopulation

Methode von NICO/FDOJ	Behandlung	Kontrollgruppe	Alter in Jahren	Hauptergebnis	Wichtigste Ergebnisse
Diagnose (wie berichtet)	beobachtete Gruppe		Sex	Maßnahmen	CCL5 und FGF-2, die Werte waren höher in beiden
Orthopantomogramm, Cone beam imaging	FDOJ-Patienten: n = 15	Gesunde	Beobachtet	Gehalte im Gewebe:	höher in beiden
TAU-Messung		Kontrollen: n = 19	Gruppe: 60 ± 13.2	CCL5	im Vergleich zur Kontrolle
			93% weiblich	FGF-2	Keine signifikanten andere Zytokine
			7% männlich	IL-1-ra	
			Steuerung: 54y (SO n/a)	IL-6	
			58% weiblich	IL-8	
			42% männlich	MCP-1	
				TNFa	
Klinische Untersuchung	NICO-Patienten: n = 227	k.A.	Gruppe insgesamt: 53 (SONR)	Histopathologie	Am häufigsten vital lamellarer Knochen, Knochenmarkfibrose, Erythrozyten und Lipid Globuli in der Histopathologie
Lokalisierung durch Anästhesie	Schmerz-Umfrage		87% weiblich	Schmerzklinderung	83% erlebt moderat zur vollständigen Entlastung
Röntgen, Kegelstrahl und (zeitweise) 99mTc-MDP Bildgebung	Befragten: n = 70		13% männlich		17% erlebten minimale bis keine Entlastung
Histopathologie			5Umfrage		30-40% Wiederholungen
			Befragten: 58 (SO NR)		
			89% weiblich		
			11% männlich		
CCL51eveis	FDOJ-Patienten: n = 21	Gesunde	Beobachtet	Gehalte im Gewebe:	CCL5, FGF-2, IL-1-ra und Die MCP-1-Werte waren höher die BJV-Gruppe
Histopathologie		Kontrollen: n = 19	Gruppe: 56,4 (SO n/a)	CCL5	Die IL-6-Werte waren niedriger BJV-Gruppe
			38% weiblich	FGF-2	Kein Unterschied in IL-8 oder TNF < x-Werte
			62% männlich	IL-1-ra	
			Steuerung: 54 (SO k.A.)	IL-6	
			58% temal	IL-8	
			42% männlich	MCP-1	
				TNF < x	
Histopathologie	NICO-Patienten: n = 24	Gesunde	NR	Röntgendichte	OPG, Histopathologie und Die PCR-ONA-Analyse zeigte keine Anzeichen für ein Dassic Entzündungsreaktion oder bakterielle Besiedlung
		Kontrollen: n = 19 (nur verwendet für Vergleich von Zytokin Ebenen)		Histopathologie	Die CCLS-Werte waren höher in die FDOJ-Gruppe
				PCR-Analyse (11 Periodontoparasiten)	
NR	Chirurgische und Ultra-low-Dose RANTES (27CH): n = 41	Chirurgis Kürettage allein: n = 5	Beobachtet	CCLS-Serumspiegel	Nicht signifikante Reduzierung in CCLS-Pegeln in beobachtet Gruppe
			Gruppe: Alter NR		Nicht signifikanter Anstieg in CCL5-Spiegel in der Kontrolle
			61% weiblich		
			39% männlich		
			Steuerung: Alter NR		
			60 % weiblich		
			40 % männlich		
CCL51eveis	FDOJ-Patienten: n = 43	Gesunde	Beobachtet	Verhältnis von	Deaktivierung des Vitamins D-Rezeptor war vorhanden in die FDOJ-Gruppe
Histopathologie		Kontrollen: n = 19	Gruppe: 54,05 (SO n/a)	25-Hydroxyvitamin D zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D	Kein Ergebnis für berichtet
			58% weiblich		Keine signifikante Korrelation zwischen CCL5-Spiegeln und Deaktivierung des Vitamins D-Rezeptor
			42% männlich		
			Steuerung: 54 (SO k.A.)		
			58% weiblich		
			42% männlich		

(Forts.)

TABELLE 1 (Forts.)

Autoren (Jahr) Land	Hauptaspekt von NICO/ BJV untersucht	Studienziel (wie berichtet)	Studienaufbau	Indusions- und Exdusionskriterien
Lechner, Noubissi, et al. (2018) ¹	Ätiologie	Zur Aufklärung des Übergangs vom akuten Trauma beim Einsetzen von Zahnimplantaten zur chronischen Entzündung des Kieferknochens	Retrospektive ca se- Kontrollstudie	Indusionskriterien: Patienten mit Titanimplantaten, FDOJ, systematische Erkrankungen, vorhandenes Orthopantomogramm, Kegel Strahlenbilder und TAU Exdusionskriterien : Bisphosphonate
Lechner et al. (2019) ¹	Ätiologie Diagnose	Darstellen, wie die CCL5-Expression in FDOJ die Osteogenese stört und sich auf die medullären Stammzellen auswirkt	Retrospektive Ca- se- Kontrollstudie	Einweisung aller Patienten mit chronischer Entzündung des Kieferknochens Exdusionskriterien: Bisphosphonat-Medikation
Lechner et al. (2020)	Diagnose	Analyse, ob eine neu entwickelte transalveoläre Ultraschallsonographie (TAU-n) die FDOJ lokalisieren und feststellen kann	Retrospektive Kohort NR Studie	

Abkürzung: NR, nicht berichtet.

¹ Überlappende Studienpopulationen.

Mit Ausnahme von zwei ca se-Berichten mit Symptomlinderung bei rheumatoider Arthritis und Asthma (Lechner & Mayer, 2010) konnte keine Studie gefunden werden, die postoperative Veränderungen in der Symptomatik von systemischen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit NICO/FDOJ vermutet werden, beurteilt.

3.4 | Qualitätsbeurteilung

Überlappende Studienpopulationen wurden in zwei Studien von Roberts und Person (1979); Roberts et al. (1984), in vier Studien von Glueck et al. (1996, 1997, 1998); Gruppo et al. (1996) und in neun Studien von Lechner (2014); Lechner, Aschoff, et al. (2018); Lechner & von Baehr (2014, 2015a, 2015b); Lechner, Huesker, et al. (2017); Lechner, Noubissi, et al. (2018); Lechner, Schuett, et al. (2017); Lechner et al. (2019).

Detaillierte Qualitätsbewertung für die 29 Studien mit dem NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross- Sectional Studies, for Case-Control Studies und for Case Series studies sind in den Tabellen 2-4 dargestellt.

Es konnten keine Studien mit für das Ergebnis verblindeten Beurteilern identifiziert werden. Nur Es wurden nur zwei Studien mit einer klar definierten Studienpopulation gefunden, und nur zwei Studien hatten

zu den Fällen führen. Bei 10 Studien war das Studienziel selbst unklar. Fünf Studien gaben ihr Studiendesign fälschlicherweise als randomisierte kontrollierte Studie an (Lechner & von Baehr, 2014, 2015a, 2015b; Lechner, Huesker, et al., 2017; Lechner, Noubissi, et al., 2018), obwohl kein Versuch der Randomisierung unternommen wurde und das Studiendesign retrospektiv war. Alle Studien erfüllten weniger als 50% der Kriterien und wurden daher aufgrund eines hohen Verzerrungsrisikos als schlecht bewertet.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden aufgrund von Unterschieden in Bezug auf Bevölkerungsgruppen, Interventionen, Heterogenität der Heterogenität der Ergebnismaße und schlechter Datenqualität nicht durchgeführt werden.

v vergleichbare
e Kontrollen/aus

Fast drei Jahrzehnte nach ihrer Einführung ist die NICO/ FDOJ unter Zahn-, Mund- und Kieferheilkundlern umstritten. Diejenigen, die das Konzept kritisch hinterfragen, bemängeln die fehlende Definition und die fehlenden Kriterien für eine eindeutige Diagnose, die sich ständig ändernden Konzepte der Ätiologie, die unspezifischen Diagnoseinstrumente und die zumeist unzureichende Diagnostik.

Die Befürworter des Konzepts weisen regelmäßig auf die große Anzahl von Publikationen zu diesem Thema (Bouquot & McMahon, 2003). Diejenigen, die das Konzept kritisch hinterfragen, bemängeln die fehlende Definition und die fehlenden Kriterien für eine eindeutige Diagnose, die sich ständig ändernden Konzepte der Ätiologie, die unspezifischen Diagnoseinstrumente und das meist invasive therapeutische Vorgehen mit variablem Erfolg (Donion, 1992; Klassner & Epstein, 2011; Sciubba, 2009; Zuniga, 2000). Allerdings basieren diese Übersichten auf

r gewählte der
g gleichen oder

einer ähnlichen Population, die

4 DISKUSSION

Methode von NICO/FDOJ	Merkmale der Studienpopulation			Hauptergebnis	Wichtigste Ergebnisse
	Behandlung	Kontrollgruppe	Alter in Jahren		
Diagnose (wie berichtet)	beobachtete Gruppe	Kontrollgruppe	Sex	Maßnahmen	
Histopathologie	FDOJ-Patienten: n = 14 (n = 5 für Messung von gelöstes Titan Teilchen)	Gesunde Kontrollen: n = 19	Beobachtet Gruppe: 56 ± 11.4 93% weiblich 7% männlich Steuerung: 54 ± 12.4 58% weiblich 42% männlich	Titan-Partikel CCL51eveis	Mittlere Konzentration von Titanpartikel wurde 24, ²⁰⁰ µg/kg Die CCL5-Konzentrationen die FDOJ-Gruppe
CCL51eveis Histopathologie	FDOJ-Patienten: n = 449 (n = 6 für detaillierte Prüfung)	Gesunde Kontrollen: n = 19	Beobachtet Gruppe: Widersprüchlich Werte berichtet Steuerung: 51 n/a) 48% weiblich 52% männlich	Knochendichte CCL51eveis Histopathologie	Die CCL5-Konzentrationen waren höher in die FDOJ-Gruppe Bei 6 untersuchten Fällen, geringe Knochendichte, hatten eine normale CCL51eveis
TAU-n-Messung Cone beam imaging CCL51eveis Histopathologie	FDOJ-Patienten: n = 82	k.A.	NR	Vergleich von Messungen von alle diagnostischen Mittel	TAU-n, Kegel Beam Abbildung und CCL5-Werte zeigten Anwesenheit von FDOJ in Samples Keine Pathologie Histologie in samples Messungen von Genauigkeit NR

Kontrollen aus Expertenmeinungen, und ein systematischer Ansatz wurde noch nicht angewandt.

Außerdem schweigen die meisten Fachverbände, mit Ausnahme der American Association of Endodontics. Die letzte

Die American Association of Endodontics veröffentlichte 2012 ein Positionspapier, in dem es heißt, dass die Praxis der die Extraktion von endodontisch behandelten Zähnen zur Prävention von der Prävention von NICO unethisch sei und den Behörden gemeldet werden sollte (American Association of Endodontics (AAE), 2012).

Diese Empfehlungen beruhen jedoch allein auf einer Konsensentscheidung. Eine systematische Überprüfung des Themas, die die Evidenz verifiziert, wurde unseres Wissens nach noch nicht durchgeführt. Daher ist dies die erste Studie, die die methodische Qualität und die und Berichtsqualität von Studien zu NICO/FDOJ-Patienten bewertet.

Die Hypothesen zu den Durchblutungsstörungen als ätiologische Faktoren mögen einleuchtend sein; die Evidenz ist jedoch nicht ausreichend, um eine Kausalität zwischen den vorgeschlagenen ätiologischen Faktoren und den Beschwerden der Patienten herzustellen. So gibt es im Gegensatz zur medikamentenbedingten Osteonekrose des Kiefers (Kim et al., 2015), gab es bisher keinen Versuch, NICO/FDOJ in einem Anima-I-Modell zu simulieren oder zu induzieren. Auch die vermutete Verursachung von NICO/ FDOJ durch Wurzelkanalbehandlungen und Zahnextraktionen kann ebenfalls nicht durch die vorliegende wissenschaftliche Evidenz untermauert werden. Natürlich gibt es schmerzhafte Komplikationen bei Wurzelkanalbehandlungen und Extraktionen

und sind weit dokumentiert, wie z. B. die alveoläre Osteitis oder die symptomlose apikale Parodontitis. Im Gegensatz dazu lassen sich diese Erkrankungen aber typischerweise durch die zahnärztliche Untersuchung und zweidimensionale Röntgendiagnostik diagnostizieren. Andere Konzepte zur Schmerzentstehung bei NICO sind vage und beruhen meist auf Anale-

mit der avaskulären Osteonekrose des Hüftkopfes, die auf eine ähnliche ähnliche Pathogenese, wie z. B. ein erhöhter intramedullärer Druck (Bouquot & McMahon, 2000). Die durch die avaskuläre Osteonekrose hervorgerufenen Veränderungen an der Hüfte können jedoch mit Hilfe der der Magnetresonanztomographie bereits in frühen Stadien sichtbar gemacht werden (Markisz et al., 1987; Vande Berg et al., 1992, 1993). Interessanterweise findet sich dieses diagnostische Instrument trotz vermeintlicher Ähnlichkeiten nicht unter den vorgeschlagenen diagnostischen vorgeschlagenen Diagnosemethoden, trotz der angeblichen Ähnlichkeiten. Dies könnte ein Ansporn für weitere Forschungen sein.

Die Rolle von Nervengewebschäden als Mitursache konnte in unserer systematischen Übersichtsarbeit aufgrund fehlender Publikationen nicht bewertet werden, obwohl diese Ursache von vielen Autoren häufig genannt wird.

Obwohl diese Ursache von vielen Autoren der eingeschlossenen Studien häufig genannt wird Autoren der eingeschlossenen Studien häufig erwähnt wird (Bouquot & Christian, 1995; Lechner & von Baehr, 2013; Roberts & Person, 1979; Roberts et al., 1984). Mit Ausnahme von Fallberichten wurden die zugrunde liegenden Studien nur in abstrakter Form, ohne anschließende Publikation (McMahon et al., 1994, 1998). Dies ist eine mögliche Quelle für einen Publikationsbias, da es

TAB L E 2 Qualitätsbewertung von beobachtenden Kohorten- und Querschnittsstudien

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bouquot et al. (1992)	./	X	NA	X	X	./	NA	X	X	NR	./	X	NA	X
Bouquot und Christian (1995)	./	X	CDa	X	X	./	./	X	X	./	X	X	NR	X
McMahon et al. (1995)	./	X	NR	X	X	./	NA	X	X	NR	X	X	NA	X
Glueck et al. (1998)	./	X	NR	X	X	./	./	X	X	./	./	X	./	X
Bouquot und LaMarehe (1999)	X	X	NR	X	X	CD	NA	X	X	NR	./	X	NA	X
Shankland (2002)	X	X	./	./	X	NA	NA	X	X	NR	./	X	NA	X
Feinberg et al. (2009)	./	X	NR	X	X	./	./	./	X	X	X	X	./	X
Goldblatt et al. (2017)	./	./	CDb	./	X	./	./	X	NR	NR	NR	X	X	X
Lechner et al. (2020)	./	X	NR	NR	X	CD	./	X	./	X	./	X	NA	X

1. Wurde die Forschungsfrage bzw. das Ziel in dieser Arbeit klar

2. Wurde die Studienpopulation klar spezifiziert und definiert?

3. Lag die Teilnahmequote der berechtigten Personen

4. Wurden alle Probanden aus denselben oder ähnlichen Populationen ausgewählt oder rekrutiert (einschließlich desselben Zeitraums)?

5. Wurden Kriterien für die Teilnahme an der Studie vorgegeben und einheitlich auf Einschluss Und

6. Wurde eine Begründung für die Stichprobengröße, eine Power-Beschreibung oder Varianz- und

7. Wurde(n) für die Analysen in dieser Arbeit die interessierende(n) Exposition(en) vor dem(n) zu messenden

8. War der Zeitrahmen ausreichend, so dass man vernünftigerweise erwarten konnte, einen Zusammenhang zwischen Exposition und Ergebnis zu

9. Wurden in der Studie bei Expositionen, die in ihrer Menge oder ihrem Ausmaß variieren können, verschiedene Ausmaße der Exposition im Exposition, oder Exposition als kontinuierliche Variable

10. Waren die Expositionsmaße (unabhängige Variablen) klar definiert, valide, reliabel und konsistent über alle Studienteilnehmer implementiert?

13. Wurde(n) die Exposition(en) im Laufe der Zeit mehr als einmal beurteilt?

14. Waren die Ergebnismaße (abhängige Variablen) klar definiert, valide, reliabel und über alle Studienteilnehmer hinweg konsistent umgesetzt?

15. Waren die Ergebnisbeurteiler gegenüber dem Expositionsstatus der Teilnehmer verblindet?

16. War 1055 bis zum Follow-up nach der Baseline 20% oder weniger?

17. Wurden wichtige potenzielle Störvariablen gemessen und statistisch auf ihren Einfluss auf die Beziehung zwischen Exposition(en) und Ergebnis(en) angepasst?

Abkürzungen: CD, kann nicht bestimmen; NA, nicht anwendbar; N R, nicht berichtet.

" Abhängig davon, ob totaler Non-Response (242 angeschriebene Personen, 103 Befragte, d. h. 57% Non-Response-Rate) gemessen wird oder qualitätsneutraler

Non-Response weg gelassen wird (d. h. Adresse ungültig, Person verstorben, 190 verwertbare Befragte, 32% Non-Response-Rate).

b> 50% der untersuchten Proben für die histopathologische Analyse, 35% Rücklaufquote der Umfrage für die Schmerzanalyse.

ist bekannt, dass Studien mit nicht-signifikanten Ergebnissen seltener veröffentlicht werden (Song et al., 2010). Im Hinblick auf die Mittel, mit denen die Diagnose von NICO/FDOJ werden offensichtlich neue diagnostische Methoden erprobt, um diese Krankheit zu erkennen, die durch herkömmliche Röntgenaufnahmen und routinemäßige intraorale Untersuchungen allein, wie sie üblicherweise von Zahn- und Kieferärzten durchgeführt werden, als nicht ausreichend nachweisbar gilt. durch konventionelle Röntgenaufnahmen und routinemäßige intraorale Untersuchungen, wie sie üblicherweise von Zahn- und Kieferärzten durchgeführt werden. Allerdings sind viele dieser erfinderischen Diagnostiktechniken; d.h., Lokalisierung durch Anästhesie, neurokinesiologische Tests oder die Analyse von CCL5-Gewebespiegeln sind bisher nicht für eine solche klinische Anwendung validiert worden. Die Verwendung des transalveolären Ultraschalls zur Darstellung des Alveolarknochens wurde ex vivo untersucht, aber in vivo Studien mit Vergleichen zu anderen Methoden und adäquaten Stichprobengrößen sind notwendig, um die Genauigkeit der Ultraschalldiagnostik als diagnostisches Verfahren in der Zahnmedizin zu validieren (Nguyen et al., 2018). Außerdem kann ohne einen wissenschaftlichen Konsens über den Referenzstandard keine wissenschaftliche Validierung anhand der berichteten Studien erfolgen.

Bei der Betrachtung der CCL5-Spiegel als diagnostischer Marker stellen die Autoren Lechner und von Baehr, dass große multizentrische prospektive Studien notwendig sind, um zuverlässige kausale Hintergründe zu ermitteln (Lechner & von Baehr, 2013). Die anschließende Verwendung von CCL5-Gewebe Spiegeln als Referenzstandard gegen konventionelle X-Gewebe mit selbstbestimmter Dichte (Lechner, 2014) hat daher wenig Validität. Notablv, einige der Autoren, die erklären, dass die konventionelle Röntgendiagnostik mangelhaft ist, führen diese konventionellen Röntgenaufnahmen, wie wie Orthopantomogramme, zu ihren Einschlusskriterien für die Definition und Diagnose von NICO-FDOJ-Patienten auf. Um die Empfehlung für die Verwendung einer der oben genannten Methoden zu empfehlen, müssen diagnostische Genauigkeits-Studien, die mindestens ein Maß für die Genauigkeit (z. B. Sensitivität, Spezifität) und Vergleiche mit einem adäquaten Referenzstandard (Cohen et al., 2016) sind notwendig.

Insbesondere die CCL5-Gewebespiegel oder die Histopathologie, die in einigen Studien als Grundlage für NICO/FDOJ-Definitionen verwendet wurden (siehe Tabelle 1), sind natürlich erst nach der Behandlung (der chirurgischen Kürettage) verfügbar, so dass die

TAB L E 3 Qualitätsbewertung von
Fall-Kontroll-Studien

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Glueck et al. (1996)		X	X	X								
Gruppo et al. (1996)	,f	X	X	X X			NR	X	,f	X	X	X
Glueck et al. (1997)	,f	X	X	X X			NR	X	,f	X	X	X
Glueck et al. (2010)	,f	,f	,f	X X X			NR	X	,f	X	X	X
Bouquot et al. (2012)	,f	,f	X	X ,f			NR	X	,f	X	X	X
Lechner (2014)	,f		X	X ,f			NR		,f	CD	X	X
Lechner und von Baehr (2014)	,f	X	X	X ,f			R	N				
Lechner und von Baehr (2015a)	X	X	X	X ,f			NR	X	,f	X	X	X
Lechner und von Baehr (2015b)	,f	X	X	X ,f			NR	X	,f	X	X	X
Lechner, Huesker, et al. (2017)	X	X	X	X ,f			NR	X	,f	X	X	X
Lechner, Schütt, et al. (2017)	X	X	X	X X ,f			NR	X	,f	X	X	X
Floris et al. (2018)	X	X	X	,f X X			NR	NR	,f	NR	X	X
Lechner, Aschoff. et al. (2018)	,f	X	X	X X ,f			NR	X	X	X	X	X
Lechner, Noubissi, et al. (2018)	,f	X	X	X X X			NR	X	X	X	X	X
Lechner et al. (2019)	X	X	X	X X X			NR	X	,f	X	X	X

Abkürzungen: CD, kann nicht bestimmen; NA, nicht anwendbar; NR, nicht berichtet.

1. Wurde die Forschungsfrage oder das Forschungsziel in dieser Arbeit klar und angemessen formuliert?
2. Wurde die Studienpopulation klar spezifiziert und definiert?
3. Haben die Autoren eine Begründung für die Sample-Größe angegeben?
4. Wurden die Kontrollen aus der gleichen oder einer ähnlichen Population ausgewählt oder rekrutiert, aus der auch die Fälle stammen (einschließlich des gleichen Zeitraums)?
5. Waren die Definitionen, Ein- und Ausschlusskriterien, Algorithmen oder Prozesse, die zur Identifizierung oder Auswahl von Fällen und Kontrollen verwendet wurden, gültig, zuverlässig und konsistent für alle Studienteilnehmer umgesetzt?
6. Wurden die Fälle klar definiert und von den Kontrollen unterschieden?
7. Wenn weniger als 100 Prozent der in Frage kommenden Fälle und/oder Kontrollen für die Studie ausgewählt wurden, wurden die Fälle und/oder Kontrollen zufällig aus den in Frage kommenden Personen ausgewählt?
8. Wurden gleichzeitige Kontrollen verwendet?
9. Waren die Prüfer in der Lage zu bestätigen, dass die Exposition/das Risiko vor der Entwicklung des Zustands oder des Ereignisses auftrat, das einen Teilnehmer als Fall definierte?
10. Waren die Messgrößen der Exposition/des Risikos klar definiert, valide, zuverlässig und wurden sie konsistent (einschließlich des gleichen Zeitraums) bei allen Studienteilnehmern umgesetzt?
11. Wurden die Beurteiler der Exposition/des Risikos gegenüber dem Case- oder Kontrollstatus der Teilnehmer verblindet?
12. Wurden wichtige potenzielle Störvariablen gemessen und in den Analysen statistisch bereinigt? Wenn Matching verwendet wurde, haben die Prüfer das Matching bei der Studienanalyse berücksichtigt?

Operation explorativ. Dies wurde von so vielen Autoren richtig festgestellt (Bouquot et al., 1992), aber oft ist die Berichterstattung undurchsichtig, und die Chirurgie wird als zuverlässige ursächliche Behandlung dargestellt.

Während die mikrobiellen Analysen stark divergieren, sind die histopathologischen Ergebnisse in den eingeschlossenen Studien konsistenter. Es wurden jedoch keine typischen Entzündungszeichen gefunden. Nicht nur

TABELLE 4 Qualitätsbeurteilung des Falles
Reihenuntersuchungen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ratner et al. (1979)	./	X	NR	CD	./	CD	./	X	./
Roberts und Person (1979)	X	X	X	CD	./	X	./	X	./
Roberts et al. (1984)	X	X	NR	CD	./	X	CD	X	X
Lechner und Mayer (2010)	./	X	NR	CD	./	./	NA	X	./
Lechner und von Baehr (2013)	X	X	NR	X	./	./	NA	X	X

Abkürzungen: CD, kann nicht bestimmen; NA, nicht anwendbar; NR, nicht

berichtet

1. Wurde die Fragestellung oder das Ziel der Studie klar

2. Wurde die Studienpopulation klar und vollständig beschrieben, einschließlich einer

3. Waren die Zählerstände aufeinanderfolgend?
4. Waren die Probanden vergleichbar?
5. Wurde der Eingriff klar beschrieben?
6. Waren die Ergebnismessungen klar definiert, valide, reliabel und wurden sie über alle Studienteilnehmer hinweg konsistent umgesetzt?
7. War die Dauer der Nachuntersuchung angemessen?
8. Wurden die statistischen Methoden gut beschrieben?
9. Wurden die Ergebnisse gut beschrieben?

schließen die Studiendesigns den Nachweis kausaler Zusammenhänge aus, aber es fehlen auch plausible Erklärungen dafür, wie die berichteten histologischen Veränderungen für starke Schmerzen und/oder eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich sein könnten.

Bis auf wenige Ausnahmen wurden fast alle Patienten in den eingeschlossenen Studien chirurgisch behandelt worden. Die Ergebnisse der Behandlung bezüglich der Schmerzlinderung unterschieden sich stark in der Intensität der Schmerzlinderung und deren Dauer. Obwohl in denselben Studien andere Angaben angegeben wurde, dass vor der Operation andere Therapien zur Reduzierung von Gesichtsschmerzsyndromen stattgefunden hatten, wurde in keiner Studie der Anteil der Patienten mit vorheriger Behandlung oder die Art der Behandlung angegeben. **In Studien zu Patienten mit Neuralgiesymptomatik, konnte keine Placebo-Kontrolle oder Referenz-Standardtherapie gefunden werden.** So gibt es eine Vielzahl von nicht-invasiven pharmakologischen Behandlungen für die Behandlung der Trigeminusneuralgie zur Verfügung, wobei chirurgische Eingriffe Patienten mit erfolglosen Medikamentenversuchen vorbehalten sind (Al-Quliti, 2015). Außerdem wurde berichtet, dass Patienten mit Gesichtsschmerzen oft unwirksamen zahnärztlichen und chirurgischen Eingriffen unterworfen sind (Remick et al., 1983).

5 SCHLUSSFOLGERUNG

Wir haben über alle eingeschlossenen Studien hinweg ein hohes Risiko für Verzerrungen und eine intransparente Berichterstattung festgestellt. Bis heute ist es nicht möglich, die Diagnose von NICO / FDOJ sicher, zuverlässig und reproduzierbar zu stellen. Ätiologie, diagnostische Hilfsmittel und Behandlungsstrategien für NICO / FDOJ müssen klinische Studien validiert werden, die mögliche Quellen von Verzerrungen ausschließen und klar definierte Interventionen und Ergebnisse haben. Ergebnisse, nach Genehmigung durch institutionelle Prüfungsgremien.

DANKSAGUNGEN

Wir danken Prof. Dr. Dr. Hans Jörg Staehle (Abteilung für Konservierende Zahnheilkunde, Universitätsklinikum Heidelberg) für seine Hinweise und Kommentare zum Manuskript. Open-Access-Förderung ermöglicht und organisiert durch das Projekt DEAL.

INTERESSENKONFLIKT

Keine zu erklären.

AUTORENKONTRÜSSE

Caroline Sekunda: Konzeptualisierung; Formale Analyse; Untersuchung; Methodik; Schreiben-Originalentwurf; Schreiben-Rezension & Redaktion. Jörg Wiltfang: Formale Analyse; Schreiben-Rezension & Lektorat. Henning Schliephake: Formale Analyse; Schreiben-Rezension & Lektorat. Bilal Al-Nawas: Formale Analyse; Schreiben-Rezension & Lektorat. Thomas Rückschloß: Formale Analyse; Untersuchung; Methodik; Schreiben-Durchsicht & Redaktion. Julius Moratin: Formale Analyse; Schreiben-Rezension & Redaktion. Jürgen Hoffmann: Formale Analyse; Supervision; Schreiben-Review & Redaktion. Oliver Ristow: Konzeptualisierung; Formale Analyse; Untersuchung; Methodik; Schreiben-originellem Entwurf; Schreiben-Rezension & Redaktion. Alle Autoren gaben die endgültige Zustimmung und erklären sich bereit, für alle Aspekte der Arbeit verantwortlich zu sein.

PEER REVIEW

Die Peer-Review-Historie für diesen Artikel ist verfügbar unter <https://publons.com/publon/10.1111/odi.13886>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Die in der aktuellen Studie verwendeten und analysierten Datensätze sind auf Anfrage beim entsprechenden Autor erhältlich.

ORCID

Caroline Sekundo  <https://orcid.org/0000-0001-6487-4880>

Osteol-

ysis des Kieferknochens operiert und mit RANTES 27CH behandelt wurden. *Journal*

of *Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 32, 37-45.

REFERENZEN

- Al-Quliti, K. W. (2015). Update zur Neuropathie-Schmerzbehandlung bei Trigemineuralgie. *The Pharmacological and Surgical Options. Neurosciences (RiyadhJ)*, 20, 107-114. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140501>
- Amerikanische Gesellschaft für Endodontie (AAE): AAE Position Statement. (2012). N ICO Lesions, Neuralgia-Inducing Cavitation Osteonecrosis. Abgerufen von <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/guidelines-position-statements/> (Zugriff im April 2020). 2012.
- Bouquet, J. E. (1992). Mehr über Neuralgie-induzierende Kavitationsosteoneerose (NICO). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 74, 348-350. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90074-Z](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90074-Z)
- Bouquet, J. E., & Christian, J. (1995). Langfristige Auswirkungen der Kieferknochenkürrettage auf die Schmerzen der Gesichtsneuralgie. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(4), 387-397. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90708-4](https://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90708-4)
- Bouquet, J. E., & LaMarehe, M. G. (1999). Ischämische Osteoneerose unter feststehenden Teilprothesen-Zwischengliedern: Radiographische und mikroskopische Merkmale bei 38 Patienten mit chronischen Schmerzen. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 81, 148-158. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(99\)70242-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(99)70242-8)
- Bouquet, J., Martin, W., & Wroblewski, G. (2001). Computergestützte Thru-transmission sonography (CTS) imaging of ischemic osteonecrosis of the jaws—a preliminary investigation of 6 cadaver jaws and 15 pain Patienten. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics*, 92, 550.
- Bouquet, J. E., & McMahon, R. E. (2000). Neuropathie-Schmerz bei kieferchirurgischer Osteonekrose. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 58, 1003-1020. <https://doi.org/10.1053/joms.2000.8744>
- Bouquet, J. E., & McMahon, R. E. (2003). Scharlatane in der Zahnmedizin: Ethics of the NICO wars. *Journal of the American College of Dentists*, 70, 38-41.
- Bouquet, J. E., Roberts, A. M., Person, P., & Christian, J. (1992). Neuralgia-induzierende Kavitationsosteonekrose (NICO). Osteomyelitis in 224 Kieferknochenproben von Patienten mit fazialer Neuralgie. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 73(3), 307-319, Diskussion 319-320. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90127-C](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90127-C)
- Bouquet, J. E., Spolnik, K., Adams, W., & Deardorf, K. (2012). Technetium-99m Tc MDP-Bildgebung von 293 Quadranten bei idiopathischen Gesichtsschmerzen: 79% zeigen eine erhöhte Radioisotopenaufnahme. *Oralchirurgie, Oralmedizin, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.02.019>
- Brown CR: NICO (1996). Neerotisierende Ischämie chronie osteitis. *Praktisch. Parodontologie & Ästhetische Zahnheilkunde*, 8, 916.
- Cohen, J. F., Korevaar, D. A., Altman, D. G., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Hooft, L., Irwig, L., Levine, D., Reitsma, J. B., de Vet, H. C. W., & Bossuyt, P. M. M. (2016). STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: Explanation and elaboration. *British Medical Journal Open*, 6, e012799. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>
- Demerath, R. (1982). Die Behandlung von Osteokavitationsläsionen bei Patienten mit fazialen Schmerzen. *Journal of Dental Research*, 61, 218.
- Donion, W. C. (1992). Eingeladener Kommentar zu Neuralgie-induzierender Kavitationaler Osteonekrose. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 73, 319-320. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90128-D](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90128-D)
- Feinberg, L. S., Stephan, R. B., Fogarty, K. P., Voortman, L., Tiller, W. A., & Cassiani-Ingoni, R. (2009). Auflösung der Kavitationsosteonekrose durch NeuroModulation Technique, eine neuartige Form der intentionalen Therapie: A clinical case study. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 15, 25-33. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0095>
- Floris, I., Lechner, J., & Lejeune, B. (2018). Follow-up von Patienten mit systemischen immunologischen Erkrankungen, die sich einer fettdegenerativen

- Glueck, C. J., McMahon, R. E., Bouquet, J. E., Khan, N. A., & Wang, P. (2010). T-786C-Polymorphism des endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase Gens und Neuralgie-induzierende Kavitationsosteonekrose des Kiefers. *Oralchirurgie Oralmedizin Oralpathologie Oralradiologie & Endodontie*, 109, S48-553. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.11.011>
- Glueck, C. J., McMahon, R. E., Bouquet, J., Stroop, O., Tracy, T., Wang, P., & Rabinovich, B. (1996). Thrombophilie, Hypofibrinolyse und alveoläre Osteonekrose des Kiefers. *Orale Chirurgie Orale Medizin Orale Pathologie Orale Radiologie & Endodontie*, 81, 557-566. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(96\)80047-3](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(96)80047-3)
- Glueck, C. J., McMahon, R. E., Bouquet, J. E., Tracy, T., Sieve-Smith, L., & Wang, P. (1998). Eine vorläufige Pilotstudie zur Behandlung von Thrombophilie und Hypofibrinolyse und Verbesserung der Schmerzen bei Kiefernekrosen. *Oralchirurgie Oralmedizin Oralpathologie Oral Radiologie & Endodontie*, 85, 64-73. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90400-0](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90400-0)
- Glueck, C. J., McMahon, R. E., Bouquet, J. E., Triplett, D., Gruppe, R., & Wang, P. (1997). Heterozygotie für die Leiden-Mutation des Faktor-V-Gens, eine häufige Pathoetiologie für Osteonecrosis des Kiefers, mit Thrombophilie, die durch exogene Estragene verstärkt wird. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*, 130, 540-543. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(97\)90132-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(97)90132-3)
- Goldblatt, L. I., Adams, W. R., Spolnik, K. J., Deardorf, K. A., & Parks, E. T. (2017). CHRONISCHE fibrosierende Osteomyelitis des Kiefers: An important cause of recalcitrant facial pain. Eine klinisch-pathologische Studie von 331 Fällen bei 227 Patienten. *Orale Chirurgie, Orale Medizin, Orale Pathologie and Oral Radiology*, 124, 403-412.e403. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.05.512>
- Gruppo, R., Glueck, C. J., McMahon, R. E., Bouquet, J., Rabinovich, B. A., Becker, A., Tracy, T., & Wang, P. (1996). Die Pathophysiologie der alveolären Osteonekrose des Kiefers: Anticardiolipin-Antikörper, Thrombophilie und Hypofibrinolyse. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*, 127, 481-488. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(96\)90065-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(96)90065-7)
- Kim, J. W., Tatad, J. C. I., Landayan, M. E. A., Kim, S. J., & Kim, M. R. (2015). Tiermodell für medikamentenbedingte Osteonekrose des Kiefers mit vorangegangener metabolischer Knochenerkrankung. *Bone*, 81, 442-448. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.08.012>
- Klasser, G. D., & Epstein, J. B. (2011). Neuralgie-induzierende kavitatorische osteonecrosis: Eine mögliche Diagnose für ein orofaziales Schmerzleiden? *Journal of the American Dental Association*, 142, 651-653. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0247>
- Lechner, J. (2014). Validierung des dentalen Röntgens durch Zytokin-RANTES - Vergleich von Röntgenbefunden mit Zytokin-Überexpression im Kieferknochen. *Clinical Cosmetic & Investigational Dentistry*, 6, 71-79.
- Lechner, J., Aschoff, J., & Rudi, T. (2018). Der Vitamin-D-Rezeptor und die Ätiologie der RANTES/CCL-exprimierenden fettdegenerativen Osteolyse des Kieferknochens: Eine Schnittstelle zwischen Osteoimmunologie und Knochenstoffwechsel. *International Journal of General Medicine*, 11, 155-166.
- Lechner, J., Huesker, K., & von Baehr, V. (2017). Einfluss von Kieferknochen-Resten auf das chronische Müdigkeitssyndrom. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 31, 321-327.
- Lechner, J., & Mayer, W. (2010). Immunbotenstoffe bei neuralgischer Inducing Cavitation Osteonecrosis (NICO) im Kieferknochen und systemische Störungen. *European Journal of Integrative Medicine*, 2, 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2010.03.004>
- Lechner, J., Noubissi, S., & von Baehr, V. (2018). Titanimplantate und silent inflammation in jawbone-a critical interplay of dissolved titanium-Partikel und der Zytokine TNF-alpha und RANTES/CCL5 auf die über-Gesamtgesundheit? *The EPMA Journal*, 9, 331-343.
- Lechner, J., Schuett, S., & von Baehr, V. (2017). Aseptisch-avaskuläre Osteonekrose: Lokale "stille Entzündung" im Kieferknochen und RANTES/CCL5-Überexpression. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 9, 99-109.
- Lechner, J., Schulz, T., & von Baehr, V. (2019). IMMUNhistologische Färbung der unbekanntem Chemokin RANTES/CCL5-Expression bei Kieferknochenmarkdefekten - Ostitationsimmunologie und Störung der

- Remodellierung in klinischen Fallstudien, die auf prädiktive präventive personalisierte Medizin. *EPMA Journal*, 10, 351-364. <https://doi.org/10.1007/513167-019-00182-1>
- Lechner, J., & von Baehr, V. (2013). RANTES und Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 in Kieferkavitationen: Auslöser für systemische Erkrankungen? *International Journal of General Medicine*, 6, 277-290. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S43852>
- Lechner, J., & von Baehr, V. (2014). Hyperaktivierte Signalwege des Chemokins RANTES/CCL5 bei Osteopathien des Kieferknochens bei Brustkrebspatientinnen - Fallbericht und Forschung. *Breast Cancer*, 8, 89-96. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S15119>
- Lechner, J., & von Baehr, V. (2015a). Das Chemokin RANTES/CCL5 als unbekanntes Bindeglied zwischen Wundheilung im Kieferknochen und systemischer Disease: Ist eine Vorhersage und maßgeschneiderte Behandlung in Sicht? *Die EPMA Journal*, 6, 10. <https://doi.org/10.1186/s13167-015-0032-4>
- Lechner, J., & von Baehr, V. (2015b). Periphere Neuropathie fazial/Trigeminusschmerz und RANTES/CCL5 bei Kieferhöhlenentzündung. Evidenz-Based Complementary & Alternative Medicine: *Ecom*, 2015, 582520. <https://doi.org/10.1155/2015/582520>
- Lechner, J., Zimmermann, B., Schmidt, M., & von Baehr, V. (2020). ULTRASOUND-Sonographie zum Nachweis fokaler osteoporotischer Kieferknochen Knochenmarkdefekte klinische Vergleichsstudie mit entsprechenden Hounsfield-Einheiten und RANTES/CCL5-Expression. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 12, 205-216.
- Markisz, J. A., Knowles, R. J., Altchek, D. W., Schneider, R., Whalen, J. P., & Cahill, P. T. (1987). Segmentale Muster von avaskulären Nekrosen der Femurköpfe: Early detection with MR imaging. *Radiology*, 162, 717-720. <https://doi.org/10.1148/radiology.162.3.3809485>
- McMahon, R., Bouquot, J., & Mahan, P. (1994). Erhöhte periphere Serum Nerven-Anti-Myelin-Antikörper-Titer bei atypischen Gesichtsschmerz-Patienten mit NICO. *Journal of Oral & Facial Pain*, 8, 104.
- McMahon, R., Bouquot, J., Mahan, P., & Saxen, M. (1998). Erhöhte Anti Myelin-Antikörper bei Patienten mit maxillofazialer Osteonekrose (NICO). *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 27, 345-346.
- McMahon, R. E., Griep, J., Marfurt, C., & Saxen, M. A. (1995). Lokale anästhetische Effekte bei chronischer Osteomyelitis (Nekrose) des Unterkiefers: Implikationen für die Lokalisierung der ätiologischen Lokalisation von referierten trigeminalen Schmerzen. *Cranio*, 13, 212-226. <https://doi.org/10.1080/08869634.1995.11678072>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*, 6, e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Nationale Gesundheitsinstitute (NIH): Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies; Quality Assessment of Case-Control Studies; Quality Assessment Tool for Case Series Studien. Abgerufen von <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> (abgerufen am 1. November 2019).
- Nguyen, K.-C., Pacheco-Pereira, C., Kaipatur, N. R., Cheung, J., Major, P. W., & Le, L. H. (2018). Vergleich von Ultraschallbildgebung und Kegelstrahl-Computertomographie zur Untersuchung des alveolären Knochens *level: A systematic review. PLoS One*, 13, e0200596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200596>
- Ratner, E. J. (1976). Orale Pathologie und Trigeminusneuralgie. 1. Klinische Erfahrungen. *Journal of Dental Research*, 55, B299.
- Ratner, E. J., Langer, B., & Evins, M. L. (1986). Alveoläre Kavitationsosteopathie: Manifestationen eines infektiösen Prozesses und seine Bedeutung für die Verursachung chronischer Schmerzen. *Journal of Periodontology*, 57, 593-603. <https://doi.org/10.1902/jop.1986.57.10.593>
- Ratner, E. J., Person, P., Kleinman, D. J., Shklar, G., & Socransky, S. S. (1979). Kieferknochenhöhlen und trigeminale und atypische Gesichtsschmerz. *Oralchirurgie, Oralmedizin, Oralpathologie*, 48, 3-20. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(79\)90229-9](https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90229-9)
- Remick, R. A., Blasberg, B., Barton, J. S., Campos, P. E., & Miles, J. E. (1983). Ineffektive zahnärztliche und chirurgische Behandlung im Zusammenhang mit atypischen Gesichtsschmerzen. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 55, 355-358. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90189-5](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90189-5)
- Roberts, A. M., & Person, P. (1979). Ätiologie und Behandlung von idiopathische trigeminale und atypische faziale Neuralgien. *Oralchirurgie, Orale Medizin, Orale Pathologie*, 48, 298-308. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(79\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90027-6)
- Roberts, A. M., Person, P., Chandran, N. B., & Horl, J. M. (1984). Weitere Beobachtungen zu dentalen Parametern von trigeminalen und atypischen fazialen neuralgia. *Oralchirurgie, Oralmedizin, Oralpathologie*, 58, 121-129. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90123-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90123-3)
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). AMERICAN association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72, 1938-1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Schioldt, M., Otto, S., Fedele, S., Bedogni, A., Nicolatou-Galitis, O., Guggenberger, R., Herlofson, B. B., Ristow, O., & Kofod, T. (2019). Workshop der europäischen Task Force zu medikamentenbedingter Osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Diseases*, 25, 1815-1821. <https://doi.org/10.1111/odi.13160>
- Sciubba, J. J. (2009). Neuralgie-induzierende Kavitationsosteonekrose: A status report. *Oral Diseases*, 15, 309-312. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01532.x>
- Shankland, W. E. 2nd (2002). Medulläre und odontogene Erkrankungen im schmerzhaften Kiefer: Klinisch-pathologische Überprüfung von 500 konsekutiven Läsionen. *Cranio*, 20, 295-303. <https://doi.org/10.1080/08869634.2002.11746222>
- Song, F., Parekh, S., Hooper, L., Loke, Y. K., Ryder, J., Sutton, A. J., Hing, C., Kwok, C. S., Pang, C., & Harvey, I. (2010). Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technology Assessment*, 14, 1-193, iii, ix-xi.
- Vande Berg, B. E., Malghem, J., Labaisse, M. A., Noel, H., & Maldague, B. (1992). Avaskuläre Nekrose der Hüfte: Vergleich von zentralverstärkter und nicht-verstärkter MR-Bildgebung mit histologischer Korrelation. *Work in Progress. Radiology*, 182, 445-450. <https://doi.org/10.1148/radiology.182.2.1732963>
- Vande Berg, B. E., Malghem, J. J., Labaisse, M. A., Noel, H. M., & Maldague, B. E. (1993). MR-Bildgebung der avaskulären Nekrose und des transienten Knochenmarködems des Hüftkopfes. *Radiographics*, 13, 501-520. <https://doi.org/10.1148/radiographics.13.3.8316660>
- Zuniga, J. R. (2000). Die Anfechtung des Konzepts der Neuralgie-induzierenden Kavitationsosteonekrose. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 58, 1021-1028. <https://doi.org/10.1053/joms.2000.8745>

UNTERSTÜTZENDE INFORMATIONEN

Zusätzliche unterstützende Informationen finden Sie online im 5Unterstützende Informationen.

Wie **man** diesen Artikel zitiert: Sekundo C, Wiltfang J, Schliephake

H, et al. Neuralgie-induzierende Kavitationsosteonekrose - Eine systematische Übersicht. *Oral Dis*. 2021;00:1-20. <https://doi.org/10.1007/s00435-021-0190-9>

