

Kavitätenbildende Osteolysen des Kieferknochens – Immunmediatoren und Systementgleisungen am Beispiel des Mamma-Karzinoms

JOHANN LECHNER

Zusammenfassung

In der Praxis des Autors werden verblüffende Verbesserungen rheumatiformer, neuralgiformer Beschwerden und anderer Systemerkrankungen nach Säuberung schmerzloser und röntgenologisch unauffälliger zahnloser Kieferbereiche (NICO) beobachtet. Diese zeichnen sich strukturell durch eine fettig-degenerative Osteonekrose des Spongiosaanteils aus. Zur Klärung systemischer Zusammenhänge wurden bei insgesamt 17 Probanden osteolytisch und fettig-degenerative Spongiosaanteile aus Kieferbereichen entnommen und mittels beadbasierter Multiplex-Technologie auf 27 Immunbotenstoffe untersucht. Alle 17 NICO-Proben zeigen übereinstimmend die höchsten Konzentrationen für RANTES/CCL5. Die wissenschaftliche Literatur über Ursachen und Metastasierungstendenz des Mamma-Karzinoms weist RANTES als Signalgeber dabei eine Schlüsselrolle zu.

Schlüsselwörter: Osteolysen des Kieferknochens, Immunmediatoren, Mamma-Karzinom, Systementgleisungen, Kieferostitis, NICO, neuralgiforme Beschwerden, Röntgendiagnostik Cavitations, CAVITAT, trans-alveolaren Ultraschallmessung (TAU), fettig-degenerative Botenstoffe der Entzündung, Zytokinpiegel, RANTES/ CCL5, Metastasierung, Primärtumore, mesenchymale Stammzellen, Gebärmutterhalskrebs, Signalstoffe

Autor



Dr. med.dent. Johann Lechner
Grünwalder Str. 10A
D-81547 München
Tel.: ++49-89/ 697 00 55
Fax: ++49-89/ 692 58 30
drlechner@aol.com
www.dr-lechner.de

Die chronisch-osteopathischen Erweichungen im Kieferknochen sind ein Phänomen, das von weiten Bereichen von Medizin und Zahnheilkunde bis heute nicht wahrgenommen oder zumindest in ihren gesundheitlichen Auswirkungen nicht ernst genommen wird. Deutlich unterscheiden sich diese von der klassischen Form einer akuten oder chronischen Osteomyelitis (1, 2). Sie sind eher den bekannten Formen der idiopathischen Osteonekrosen – zum Beispiel der Hüfte – zuzuordnen. Diese blanden Osteopathien und osteolytischen Nekrosen wurden von dem amerikanischen Pathologen BOUQUOT als „Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis“ („Neuralgie induzierende hohlraumbildende Osteonekrosen = NICO) bezeichnet (3), weil sie häufig unspezifische Gesichtsschmerzen auslösen. NICO ist also eine Sonderform einer Kieferknochen-Osteopathie – bezogen auf neuralgiforme Beschwerden. **Diese osteolytische Osteopathien haben auch Auswirkungen auf das Gesamtsystem im Sinne einer stummen chronischen Entzündung;** der leicht fassbare Begriff „NICO“ hat sich im klinischen Sprachgebrauch dennoch international eingebürgert.

1. Probleme der Röntgendiagnostik der NICO

Auf die diagnostischen Probleme von NICO-Arealen hat der Autor übereinstimmend mit BOUQUOT bereits in früheren Arbeiten hingewiesen (4, 5). Die konventionellen Röntgentechniken zeigen bei der NICO nur sehr begrenzt die tatsächliche Ausdehnung und Lokalisation der Osteolysen im Kieferknochen. Unauffälligen Röntgenbildern stehen massive Areale erweichten und nekrotischen Spongiosaknochens gegenüber, die für den Betroffenen völlig asymptomatisch sind. Diese werden die im Englischen „Cavitations“ genannt. Regulationsmedizin und Neuraltherapie wissen aber um die klinische Bedeutung dieser chronischen Störfelder. In diesem Spannungsfeld ist die Entwicklung einer **trans-alveolaren Ultraschallmessung (TAU)** namens CAVITAT als bildgebende Diagnostik ein wesentlicher Fortschritt (6). CAVITAT beruht auf dem Ultraschallprinzip, wobei der Schall am besten durch festes Material, schwächer durch wässriges Milieu und am langsamsten durch Luft geleitet wird. TAU-Geräte bestehen aus einem Ultraschall-Sender, der auf der Außenhaut über dem zu messenden Zahn-Kieferbereich aufgesetzt wird. Intraoral wird ein daumennagelgroßer Empfänger in diesem Bereich angelegt, der einem Odonton entspricht (Abbildung 1).

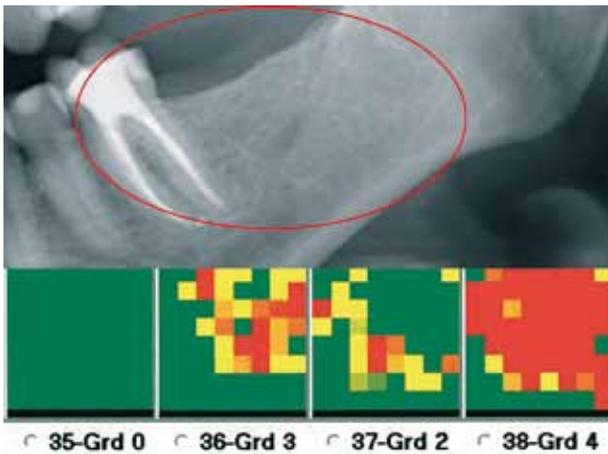


Abb. 1: **Osteonekroseareale in TAU bei unauffälligem 2D-Röntgenbild**

Jedes Odonton wird einzeln gemessen. Der Receiver besitzt 64 piezoelektrische Felder zur Registrierung der Schallwellen, diese werden durch die Rechneinheit in einen farbigen Impuls umgewandelt. Unterschiedlich schnelle Schallwellen zeigen unterschiedliche Farbgebung. Der Rechner stellt die Strukturen in einer dreidimensionalen Grafik der Knochendichte dar:

Grün Gesunde und feste Knochen- und Zahnstrukturen

Gelb ischämische Prozesse (Vorstadium einer chronischen Kieferostitis/Osteolyse)
 Rot Kavitäten (Hohlräume im Kieferknochen und Endstadium der chronischen Kieferostitis).

Wohin die Unsicherheit und die Unkenntnis der blenden Osteopathien im Kieferknochen und die Fixierung auf das Röntgenbild führen kann, zeigt der Fall unserer Patientin Frau S. B. mit chronisch unspezifischem Gesichtsschmerz seit 7 Jahren Schmerzen im UK links: Um die Ursachen abzuklären wurden von verschiedensten Zahnärzten, Neurologen und Kliniken insgesamt **52 Röntgen und DVT-Aufnahmen** gemacht. In der Summe wiegen alle Röntgenaufnahmen, die Frau B. mitbringt, fast **1 Kilogramm**. Die TAU-Messung vom UK links zeigt in Abbildung 1 in der Gegenüberstellung zum letzten angefertigten 2D-Röntgenbild deutlich die verminderte Knochendichte durch die Osteonekrose.

Der histologische Befund bestätigt die Vermutung, dass eine typische kavitätenbildende Osteolyse Ursache für den unspezifischen Gesichtsschmerz der Patientin war: „*PE regio 38/39 Begutachtung: ... In den Markräumen Fettgewebe, dieses zeigt feinfibrilläre oder mukoide Transformationen des Zytoplasmainshalts passend zu trophischen Störungen ... Kaliberschwankungen der Adipozyten und teilweise auch eine mukoide oder granuläre Transformation des Zytoplasmainshalts Insofern sind hier morphologische Befunde gegeben, wie sie z.B. auch für **kavitationsbildende Osteopathien** beschrieben werden.*“

Homöopathie - die Therapie, die anspricht

Handverschüttelte Homöopathika mit langer Tradition

Homöopathie
weltweit

in Dezimal- Potenzen

Arznei-Spezialitäten

Globuli, Dilutionen, Ampullen nach HAB/Ph.Eur.

Rezepturanfertigung

Isopathika

Nosoden

Medizinprodukte

Eigener, zertifizierter
ökologischer Pflanzenanbau

www.staufen-pharma.de

STAUFEN-PHARMA

E-Mail: info@staufen-pharma.de

GmbH & Co. KG
73033 Göppingen

2. Morphologie der NICO

NICO ist eine Mangelversorgung in Form einer chronisch-trophischen Störung in Form einer ischämisch-nekrotischen und fettig-degenerativen Osteolyse. Morphologisch stellt sich die NICO im fortgeschrittenen Stadium wie in Abbildung 2 als fettige Klumpen dar, die aus dem Markraum des Kieferknochens leicht auszulöffeln sind (7).



Abb. 2: NICO-Gewebsprobe mit vollständig fettiger Umwandlung des spongiösen Anteils des Kieferknochens.

Um das klinische Ausmaß der Osteolyse besser darstellen zu können, wurde in einzelnen Fällen in der Praxis des Autors intraoperativ ein Kontrastmittel in den osteolytisch erweichten Bereich eingefüllt, nachdem der gesamte Markraum ausgesaugt und ausgelöffelt worden war. Das folgende Beispiel in Abbildung 3 zeigt intra operationem die massive Ausdehnung der osteolytischen Bezirke (1, 2).

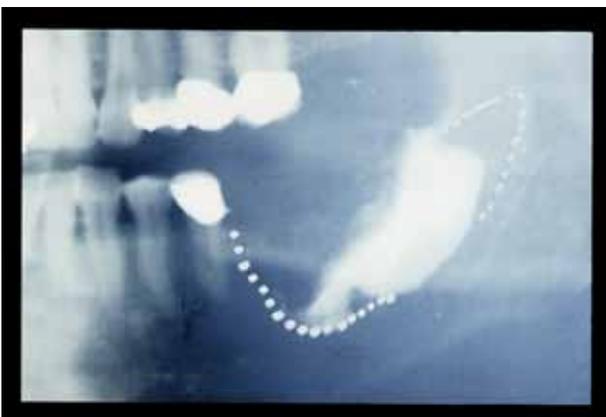


Abb. 3: Osteolytische NICO-Areale, bis an den Nervus infraalveolaris reichend

Die Degeneration der Spongiosa reicht in vielen Fällen apikal über den Kanal des N. infraalveolaris hinaus. Hierbei ist in der Regel die knöcherne Scheide des Nervkanals vollständig aufgelöst, so dass intra operationem der Nerv – wie im obigen Röntgenbild dargestellt – völlig frei in einem „Trog“ aus gesunder Kortikalis liegt. Es bedarf einer sehr sorgfältigen und diffizilen Operationstechnik, um die degenerierte und erweichte Spongiosa ohne Parästhesie oder gar Schädigung des Mandibular-Nerven zu entfernen. Auch BOUQUOT (3) nennt als Kriterien der von ihm so benannten NICO:

- nekrotisierter, erweichter Spongiosaknochen,
- hohle Kavitäten, mit fettig dystrophisch verändertem Weichgewebe gefüllt,
- Entmyelinisierung des Nervus mandibulae.

3. Immunbotenstoffe und NICO – oder: Die fettige Degeneration als Schlüssel zur Systemwirkung der NICO

In der Praxis des Autors werden immer wieder – nach operativer Säuberung schmerzloser und röntgenologisch unauffälliger zahnloser Kieferbereiche – verblüffende Verbesserungen systemischer Beschwerden rheumatiformer, neuralgiformer und anderer chronisch entzündlicher Systemerkrankungen beobachtet (8). Diese zeichnen sich strukturell durch eine fettig-degenerative Osteonekrose des Spongiosaanteils aus. Bislang gibt es in der medizinischen und zahnmedizinischen Literatur wenig wissenschaftlich gesicherte Erklärungen für die oben genannten systemischen Therapieerfolge. Die Fragestellung unserer Studie war deshalb:

- Lassen sich grundsätzlich Immunbotenstoffe, Zytokine, Wachstumsfaktoren in Proben des degenerierten Kiefergewebes nachweisen?
- Können die nachweisbaren Immunbotenstoffen Hinweise auf Entzündungsprozesse in dem degenerierten Kiefergewebe geben?
- Welche Immunbotenstoffe treten in dem NICO-Gewebe auf und lassen sich darüber möglicherweise Zusammenhänge zu Systemerkrankungen herstellen?

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass nicht nur Immunzellen, sondern in geringerem Umfang auch **Fettzellen Botenstoffe der Entzündung** bilden. Aufbauend auf einer Pilotstudie mit sechs NICO-Proben (9) wurden in einem zweiten immunologischen Labor weitere 11 NICO-Proben aus der Praxis des Autors auf ihren Zytokingehalt untersucht. Die Ergebnisse waren deckungsgleich: Erhöhte Werte zeigten wiederholt in allen untersuchten Proben der anti-entzündliche IL1 RA (= Interleukin 1 Rezeptor Antagonist), das proinflammatorische RANTES, MCP-1 und FGF-2. Das Prinzip von Up-Regulation (inflammatorisch/RANTES) und gegenläufige Down-Regulation (anti-inflammatorisch/IL1 RA) erklärt, warum NICO **ohne typische Entzündungszeichen asymptomatisch**

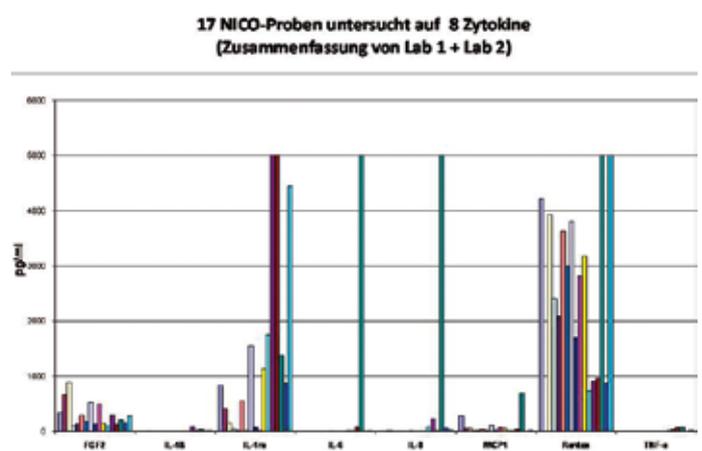


Abb. 4: Auffällig erhöhte Werte insbesondere von RANTES in allen 17 Gewebeproben; Gesamtdarstellung von 17 NICO-Proben

abläuft. Deutlich wird sichtbar, dass die proentzündlichen Akutzytokine IL 1 und TNF-Alpha nicht erhöht waren, **was in einem chronisch-blandem Prozess wie der NICO-Osteolyse auch nicht zu erwarten ist.** Trotz der hohen Zahlen von insgesamt 27 untersuchten Mediatoren fallen die sehr geringe Streuung und die spezifische Konzentration der Entnahmeprouben auf IL1-RA und RANTES auf (Abbildung 4).

Zusammenfassend lässt sich das **vorgelegte hypothetische Modell der systemischen NICO-Wirkung auf ein Provokations- und Stimulationsmuster** beschränken. Eine direkte, nur monokausal gestützte Wirkung zwischen mediatorenproduzierendem NICO-Areal und störender Fernwirkung scheidet unter ganzheitlich-systemischen Gesichtspunkten selbstverständlich aus.

4. Systemrelevanz der erhöhten NICO-Zytokine – oder: Gibt es einen Zusammenhang von erhöhten RANTES-Zytokinspiegel der NICO und Brustkrebs?

Die Faszination unserer Arbeit liegt darin, dass sie einerseits ein ganzheitliches Erklärungsmodell für die seit Jahrzehnten berichteten Sanierungserfolge der sogenannten „Kieferostitis“ abgibt

und andererseits den Schlüssel zu einer systemorientierten Behandlung verschiedenster chronischer Erkrankungen liefern könnte. Diese Arbeit interpretiert nur stichwortartig die möglichen pathogenetischen Wirkungen der im NICO-Areal erhöhten Immunbotenstoffe – **in Konzentration auf das Mamma-Karzinom und dessen potentielle Metastasierungen.** Grundsätzlich gehe ich von folgender Hypothese aus:

- Vom **chronisch-schwelenden Prozess der NICO** gehen ständige Stimuli aus, die für die jeweiligen erhöhten Zytokine charakteristisch sind.
- **Perpetuierende Stimuli dieser immunologischen Signalstoffe führen über Jahre und Jahrzehnte zu einer Hypersensibilisierung entsprechender Organe und Organsysteme an deren Ende** – weitere aktualisierende Kofaktoren vorausgesetzt – **das klinische Symptom in Form der spezifischen Erkrankung steht.**

Das Problem der „blanden“, also nicht spürbaren NICO-Osteolyse des Kieferknochens ist ähnlich kleinen Wellen, die ständig sanft an die Küste schlagen: Es ist ein ausgesprochen **niedriges Aktivitätsniveau**, das über Jahre einwirkend den Strand wegschüpft und andere schlimme Folgen hervorruft.

- **NICO ist ein vollständig stummes Geschehen, bleibt von Arzt und Patient gleichermaßen unerkant und löst deshalb unendlich lange Leidenswege aus.**
- **NICO ist kein akut-entzündliches Geschehen, das in die bekannten Vorstellungen einer „Entzündung“ passt.**

Besuchen Sie uns auf dem ZAEN-Kongress!

Jetzt gratis testen!

www.haug-verlag.de



 **Haug**

Dieses Konzept ist besonders faszinierend, da es einen neuen und möglicherweise einfacheren Weg zur Verhinderung und Vorbeugung von Krankheiten nahe legt: Die Ausschaltung chronischer Entzündungsherde, die auf den Gesamtorganismus über sogenannte Entzündungsmediatoren wirken. **Dabei sind die unbekannt und unerkannten NICO-Areale auf Grund ihrer morphologischen und histologischen Charakteristika ein Angelpunkt für diesen medizinischen Ansatz.**

4.1 RANTES und destruktive Signalgebung aus NICO

RANTES (CCL-5) ist ein chemotaktisches Zytokin mit proinflammatorischer Wirkung. **Bedeutung von RANTES für die Entstehung von Krankheiten:** RANTES greift auf mehreren Stufen in Immunreaktionen ein und ist damit an Infektionen oder pathologischen Zuständen maßgeblich beteiligt. **Eine unkontrollierte oder übermäßige RANTES-Expression wird als Ursache für die Entstehung unterschiedlicher Krankheitsbilder betrachtet** (10). RANTES hat aufgrund seiner chemotaktischen Wirkung und der Aktivierung von Tumorzellen therapeutisches Potenzial. Bei Ovarialkrebspatienten und Brustkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium ist RANTES in weit höheren Konzentrationen im Plasma vorhanden. Das weist darauf hin, dass dieses Protein ein bedeutendes Ziel für neue Krebsmedikamente werden könnte. **RANTES bleibt ein bedeutender Biomarker für Entzündungserkrankungen und hat prognostischen Wert für Ovarialkrebs und fortgeschrittenen Brustkrebs.**

RANTES im Serum: Erhöhte RANTES-Konzentrationen im Serum werden bei einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen beschrieben, z.B. von LIU 2008 (11) bei Autoimmunerkrankungen, von KRAAIJEVELD 2007 (12) bei kardiovaskulären Erkrankungen und von ZEREMSKI 2007 (13) bei chronischen Infektionen. Im Serum werden RANTES-Spiegel bis zu ca. 20 ng/ml als unauffällig angesehen.

RANTES und NICO: Obwohl die RANTES-Konzentrationen innerhalb der NICO in allen 17 Proben unserer Untersuchungen auffallend hohe Werte zeigen, sind sie im Vergleich doch niedrig zu den RANTES-Werten, die bei akuter Arthritis im Serum auftreten. Diese bei akuten Entzündungsgeschehen auftretenden hohen Serum-Werte von RANTES dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass **z.B. die Akutphasen einer Arthritis das Spät- und Finalstadium einer chronisch-asymptomatischen entzündlichen Anbahnungsphase** sind. Die im lokalen NICO-Areal stark erhöhten RANTES-Werte lassen bei Einbeziehung des Chronizitätsfaktors die Annahme zu, dass es sich im Bereich der **zytokingesteuerten Signalgebung im Körper beim Störfeldgeschehen um ein Provokations-Syndrom handelt:** Die über Jahre klinisch unauffällig bestehende RANTES-Spiegel-Erhöhung im Bereich der NICO führt zu einer disloziert gesteigerten Ausbildung von RANTES-Spiegeln. Wo diese lokalen entzündlichen Veränderungen oder Prozesse entstehen – im Kniegelenk oder im Bereich eines anderen Organs – **ist von genetischen und anderen individuellen Belastungsfaktoren abhängig.** RANTES nimmt offensichtlich eine Schlüsselstellung bei chronischen Prozessen ein: BLABER et al. zeigen in ihrer Studie einen unabhängigen Mechanismus der Vergrößerung von Entzündungen.

Dieser Mechanismus kann – **gesteuert durch RANTES – kennzeichnend sein für eine anhaltende Beteiligung von Leukozyten in Gebieten chronischer Entzündungen** (14).

4.2 RANTES und Mamma-CA

In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau an Brustkrebs, jährlich kommen 57.000 Neuerkrankungen hinzu – Tendenz steigend. So sind immerhin 15.000 Frauen in Deutschland bei der Erstdiagnose jünger als 60 Jahre, wobei immer häufiger auch junge Frauen an Brustkrebs erkranken. Brustkrebs steht als krebbedingte Todesursache an erster Stelle. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren ist Brustkrebs die häufigste Todesursache überhaupt (15).

Fall 1: Diese Zahlen machen eine Überlegung naheliegend zum **Bezug der erhöhten RANTES-Werte in der NICO und Brustkrebs.** Aus dem Kollektiv unseres Mediatoren Screenings betrachten wir eine Patientin mit Mamma-CA: Frau M. W.: Mamma-CA links 2006; operiert 2006. Abbildung 5 zeigt das Gebiet 38/39 (in schlechter Qualität einer Fremdaufnahme, mit welcher der vorbehandelnde Zahnarzt die „Störfeldfreiheit“ dieses Areal

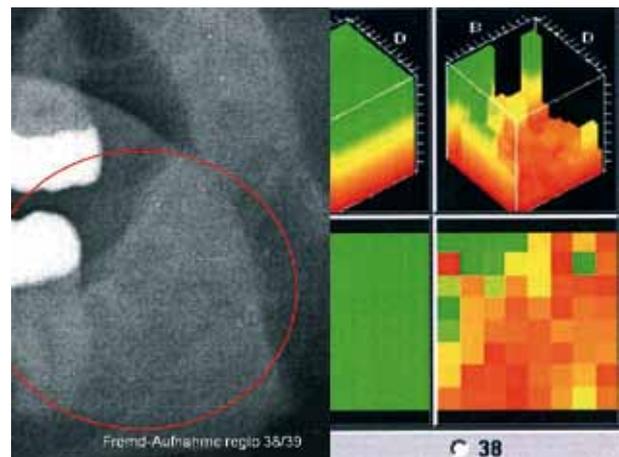


Abb. 5: Gegenüberstellung von 2D-Röntgen und TAU-Messung von regio 38/39

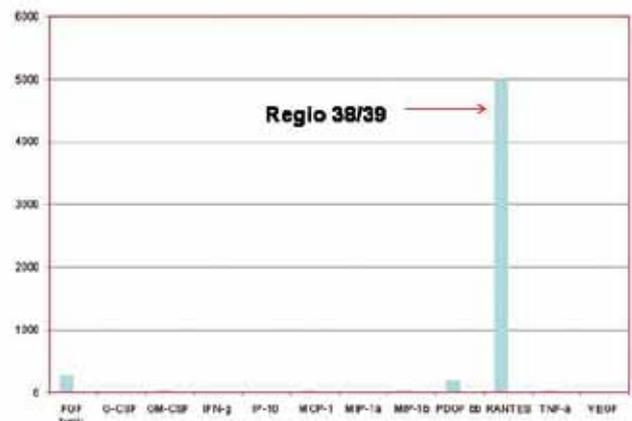


Abb. 6: Auffällig hoher RANTES Wert regio 38/39 bei MammaCA

diagnostiziert hatte) in Gegenüberstellung zu TAU, die deutliche Messergebnisse einer Osteolyse zeigt. Abbildung 6 zeigt den stark erhöhten RANTES-Wert im Kieferknochen von 38/39.

Fall 2: Die zweite Patientin ist Frau A. P. mit Mamma-CA links, operiert 2009. Abbildung 7 zeigt das Gebiet 28/29 in Gegenüberstellung zu TAU, die deutliche Messergebnisse einer Osteolyse zeigt. Die Knochenproben regio 28/29 dieser Patientin wurden in Labor 2 untersucht mit vergleichbarem Ergebnis in Abbildung 8:

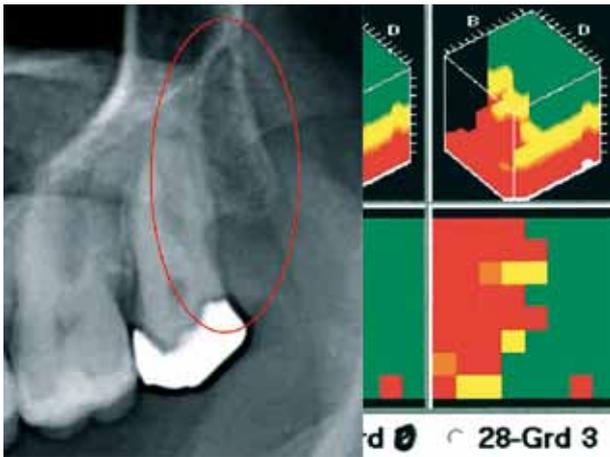


Abb. 7: Gegenüberstellung von 2D-Röntgen und TAU von regio 28/29

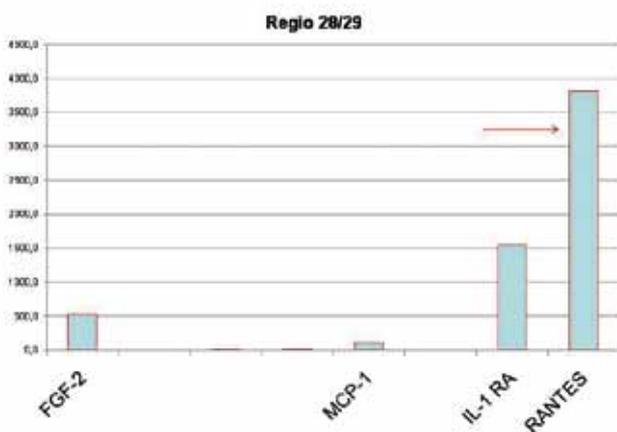


Abb. 8: Auffällig hoher RANTES Wert regio 38/39 bei Mamma-CA

Die Histologie von regio 28/29 dieser Mamma-CA Patientin zeigt wieder **transformiertes Fettgewebe als Träger der überschießenden Mediatorenproduktion**: „PE regio 28/29: Begutachtung: ... Hier Kaliberschwankungen der Adipozyten und eine fibrilläre oder granuläre Transformation des Zytoplasmainshalts ... Partikel von aus den Markräumen **herausgelöstem Fettgewebe mit fibrillärer oder mukoider Transformation von Zytoplasmainshalt nach Art trophischer Störungen**, wie sie – entsprechende Klinik und Radiologie vorausgesetzt – auch im Rahmen einer sog. NICO beschrieben sind. Hier auch zudem eine geringe lymphozytäre entzündliche Komponente (regio 28/29).“

4.3 RANTES und wissenschaftliche Verbindungen zu MammaCA

Wie passen die Daten dieser MammaCA Patientinnen zu wissenschaftlichen Untersuchungen über RANTES und Brustkrebs? Von Niwa et al. wurde in einer Arbeit „Korrelation von RANTES Spiegel in Gewebe und Plasma mit dem Krankheitsverlauf bei Brust- oder Gebärmutterhalskrebs“, RANTES im Plasma von 43 Brustkrebspatienten und 23 Gebärmutterhalskrebs Patientinnen gemessen. Es wurde auch der RANTES Gehalt in Primärtumoren, Lymphknotenmetastasen, klinisch unauffälliger Haut und Beckenschleimhaut gemessen. Zusätzlich wurden bei allen Patienten die Plasmaspiegel für Chemokin β -thromboglobulin (β -TG) sowie für IFN- γ , Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-5, und IL-10 bestimmt. Gleichzeitig wurden die Serum IgE Level und Blut Eosinophile bestimmt. **Die RANTES Spiegel im Plasma waren am höchsten in der Reihenfolge der Krebsphasen IV, III, II und ausgenommen Phase I.** Bei 27 % der Patienten mit fortschreitender Malignität wurde ein erhöhter RANTES Wert im Plasma (>10.000 pg/ml) festgestellt, **jedoch bei keinem Patienten mit klinischer Remission. Der Thrombozyten RANTES Gehalt war entsprechend niedriger bei Patienten mit erhöhten RANTES-Werten im Plasma.** Andere Allergieparameter, IgE, Eosinophile und Plasma IFN- γ , IL-2, -5, und -10 waren bei den Krebspatienten nicht erhöht. Der RANTES-Gehalt war deutlich erhöht in Primärtumoren und metastatischen Läsionen (Lymphknoten und Haut) aller Brust- oder Gebärmutterhalskrebspatienten, unabhängig vom RANTES Level im Plasma. Untersuchung von klinisch normalem Gewebe sowie von intakter Haut und Schleimhaut, das einige Monate nach der OP nahe des Operationsorts entnommen worden war, zeigte, dass der RANTES Gehalt deutlich erhöht war bei Patienten mit fortschreitendem Brust- oder Gebärmutterhalskrebs, jedoch nicht bei Patienten die als geheilt galten. Diese Studie weist auf eine bislang unbestimmte aber nichtsdestoweniger bedeutende Rolle von RANTES in der Krebsentstehung, ebenso wie auf die Möglichkeit, dass eine RANTES Untersuchung des den Tumor umgebenden Gewebes oder einer postoperativen Tumorstelle bei der Erstellung von Prognosen für diese Patienten hilfreich sein kann (16). In einer Arbeit mit dem Titel „Das CC Chemokin RANTES in der Progression von Brustkarzinomen: Regulation der Expression und potenzielle Mechanismen der pro-malignen Aktivität“ fanden AZENSHTEIN et al., dass die Progression von Brustkrebs durch verschiedene von Tumorzellen exprimierte Zellbestandteile und/oder durch Faktoren des Mikroumfelds beeinflusst werden kann. Viele Studien berichten von Verbindungen zwischen der Brustkrebsprogression und Monozyteninfiltration in den Tumor. Sie haben **RANTES, das von Brustkrebszellen exprimiert wird, als einen potenziellen Faktor zur Brustkrebsprogression** erkannt. In der vorliegenden Studie zeigt eine Analyse der Regulation von RANTES-Expression, dass diese in Brustkrebstumorzellen deutlich erhöht ist und zwar in einer synergistischen Weise durch IFN-gamma und Tumornekrosefaktor-alpha. Sie identifizieren in ihrer Arbeit Mechanismen, mit Hilfe derer RANTES zur Brustkrebsprogression beitragen kann und schließen eine Analyse der möglichen Fähigkeit von RANTES mit ein, **sowohl in parakrinen und indirekten Mechanismen zu agieren, als auch direkt auf die Tumorzellen zu wirken und so das Fortschreiten der Krankheit zu fördern.** Ihre Ergebnisse zeigen, dass aus Brusttumorzellen

gewonnenes RANTES die Brustkrebsprogression durch Monozytenmigration in die Brusttumorstellen befördern kann. Zudem unterstützt RANTES die Expression von Matrix Metalloproteinase (MMP) 9 durch THP-1 monozytische Zellen. Die Möglichkeit, dass RANTES direkt auf die Brusttumorstellen einwirken könnte, wurde unterstützt durch die **Entdeckung der Expression von CCL5/RANTES Rezeptoren in Biopsaten von Brustkrebspatientinnen** sowie durch den Nachweis der Fähigkeit von RANTES, die Expression von MMP9 durch MCF-7 Zellen zu fördern. Ihre Studie zeigt, dass die Expression von RANTES in Brusttumorstellen nicht nur dazu führt, dass Monozyten zu den Tumorstellen wandern, sondern dass auch die tumorfördernden Aktivitäten **von RANTES und proinflammatorischen Zytokinen die Metastasenbildung und das Fortschreiten der Krankheit fördern** (17). In vorklinischen Studien eines Brustkrebsmodells zitieren ZISCHEK C et al., **dass mesenchymale Stammzellen innerhalb des Tumorgewebes erhöhte Spiegel des Zytokin RANTES /CCL5 produzieren. Ihre eigene Studie untersucht die mögliche Rolle der mesenchymalen Stammzellen und von RANTES in Tumorzellen von Pankreaskrebs** (18).

4.4 RANTES und Brustkrebs- Metastasen

Nach der Betrachtung des MammaCAs ist auch die Frage nach der Metastasierung wichtig, denn die Behandlung des Primärtumors ist leicht, die Unterbindung der todbringenden Tumorzell-Streuung und Metastasierungen ist schwierig. Auch hier spielt RANTES wieder eine wichtige Rolle: KARNOUB und Kollegen publizieren 2007 in *Nature* eine Untersuchung mit dem Ergebnis, dass mesenchymale Stammzellen im Tumorgewebe Brustkrebsmetastasierungen begünstigen (19). Mesenchymale Stammzellen sind in Brustkrebsgewebe zu lokalisieren, indem sie sich in das zum Tumor gehörende Stroma eingliedern. Dennoch ist die Verwicklung mesenchymaler Stammzellen in die Tumorphysiologie noch wenig thematisiert worden. Hierzu zeigen wir, dass aus Knochenmark gewonnene mesenchymale Stammzellen, die mit sonst schwach-metastatischen menschlichen Brustkarzinomzellen gemischt werden, diese Krebszellen dazu veranlassen, ihr metastatisches Potenzial deutlich zu erhöhen wenn die Zellmischung subkutan eingeführt wird. Die **Brustkrebszellen stimulieren die Sekretion der Chemokine RANTES/CCL5 von mesenchymalen Stammzellen, die dann parakrin auf die Krebszellen einwirken und ihre Motilität, Invasion und Metastasen erhöhen. Diese erhöhte Fähigkeit der Metastasenbildung ist umkehrbar und abhängig von den RANTES/CCL5 Signalen.** Die jüngere Krebsforschung hat gezeigt, dass ein Tumor nicht nur aus reinen Krebszellen besteht. Eine besondere Art von Stammzellen ist nötig, damit zum Beispiel Brustkrebs Metastasen bildet. Unter Verdacht stehen schon seit einiger Zeit **mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark.** Sie bilden normalerweise Fett-, Sehnen-, Knorpel- und Muskelgewebe. Sie wandern aber auch in großer Zahl zu Körperstellen, wo sich Krebs gebildet hat. Körpereigene Stammzellen regen Krebszellen des ursprünglichen Tumors dazu an, sich zu verändern, zu streuen und in anderen Organen Geschwülste zu bilden. Die Wissenschaftler vermuten, dass **die mesenchymalen Stammzellen Tumorzellen mithilfe von Signalstoffen in metastasierende Zellen verwandeln.** Sind diese aber am Ziel angekommen, verwandeln sie sich wieder in ihren ursprünglichen Zustand einer

Krebszelle zurück. **Die Forscher haben sogar schon ein Molekül entdeckt, das die Metastasierung fördert: das Chemokin CCL5, auch RANTES genannt. Brustkrebszellen stimulieren die Ausschüttung von CCL5 aus mesenchymalen Stammzellen und provozieren damit einen verhängnisvollen Wandel der Krebszellen.** EISSA et al. fanden RANTES und Interleukin-18 im Serum von Brustkrebspatienten höher und zwar **stärker bei den Patientinnen mit Metastasen als ohne** (20).

5. Relevanz für die Praxis

Ein erweiterter ganzheitlicher Zahnmedizinischer Ansatz lässt folgenden zusammenfassenden Schluss zu (21): Nicht nur unverträgliche Materialien und Medikamente können über entgleisete Immunmuster zu einem systemischen Stressfaktor werden, sondern auch die **unerkannten blanden Osteopathien des Kieferknochens in Form der fettig-osteolytischen NICO-Osteonekrosen.** Deren pathogenetischer, salutogenetischer und diagnostischer Gewichtung sollte in der täglichen Praxis verstärkt werden.

- Wieweit eine systematische NICO-Sanierung zur Prävention des MammaCAs beitragen könnte, lässt sich aus der vom Autor präsentierten Datenlage nicht vorhersagen.
- Dass aber bei eingetretenem Fall durch systematische NICO-Sanierung die Gefahr einer Metastasierung verringern könnte, scheint auf Grund der wissenschaftlichen Forschungen anzuraten.

P.S. Daten und wissenschaftliche Literatur dieses Artikels sind entnommen aus: **Lechner, J. Kavitätenbildende Osteolyse de Kieferknochens – Systemisch-ganzheitliche Wirkungen der aspetischen Osteonekrosen „Kieferostitis“ und „NICO“ im Kiefer.** München 2011 Eigenverlag, 276 S., Farbdruck 34,- €. Bestellung unter drlechner@aol.com oder office@mindlink.info

Zu bedanken hat sich der Autor für die wertvollen Labor-Untersuchungen auf Zytokine und Chemokine bei Dr. VOLKER v. BAEHR (Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR, Nicolaistr. 22,12247 Berlin, www.zahnarzt-diagnostik.de, info@IMD-Berlin.de) und Dipl.Biol. WOLFGANG MEIER (Lab4more GmbH, Augustenstr. 10, 80333 München, www.lab4more.de, info@lab4more.de)

Literatur

- 1) Lechner, J. Herd, Regulation und Information – Störfelder im Zahn-, Mund- und Kieferbereich ; HÜTHIG Verlag Heidelberg, 1. Auflage 1993
- 2) Lechner, J. Störfelder im Trigeminiusbereich und Systemerkrankungen: Ein systemisches Sanierungskonzept für Zahn-Störfelder, Verlag für Ganzheitliche Medizin 1999
- 3) Bouquot JE, Roberts AM, Person P, Christian J. NICO (neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis): osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:307-319.
- 4) Bouquot JE, Roberts A. NICO (neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis): radiographic appearance of the „invisible“ osteomyelitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 600
- 5) Lechner, J. NICO – Ist fehlende röntgenologische Evidenz Beweis fehlender klinischer Existenz? 2010 ZWR Nov 2010 (578-592)