

Hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 in Osteopathien des Kieferknochens beim Mammakarzinom

Johann Lechner¹
Volker von Baehr²

Zusammenfassung

Gewebeproben aus fettig-degenerativ osteolytischen Kieferknochen Spongiosa/NICO wurden auf ihren Gehalt an Zytokinen mittels bead-basierter Luminex[®]-Analyse untersucht. Auffallend war der isoliert hohe Gehalt an Chemokin RANTES/CCL5 in allen 31 NICO-Gewebeproben. Die Zytokin-Analysen des Kieferknochen-/NICO-Areals eines Falles mit Metastasen eines Adenokarzinoms der Brust und eines zweiten Mammakarzinom-(MaCa-)Falles werden mit den Zytokinprofilen von 7 MaCa-Patientinnen verglichen sowie mit zwei in der Literatur zu findenden RANTES-Werten in Brustkrebsgewebe selbst. Die RANTES-Expression im NICO-Gewebe liegt im Mittel beim 5-fachen gegenüber Vergleichswerten aus pathologischen Gewebewerten von Brustkrebskollektiven. RANTES greift auf mehreren Stufen in Immunreaktionen ein und wird in der wissenschaftlichen Literatur bei Brustkrebs und bei dessen Metastasierung als pathogenetische Schlüsselstelle angesehen und ist damit an onkogenen Entwicklungen beteiligt. Die Autoren schließen aus den Daten der NICO-Analyse, dass NICO als lokale krankhafte Gewebebildung im Kieferknochen existiert und dass hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 eine pathogenetische Induktion von Autoimmunprozessen auslösen können. Die Zusammenhänge mit MaCa und dessen Metastasierung lassen die Anregung zu, die fettigen Osteolysen des Kieferknochens in ein integratives Therapiekonzept bei MaCa einzubeziehen.

Schlüsselwörter: Chemokin RANTES/CCL5, Osteopathien des Kieferknochens, bead-basierte Luminex[®]-Analyse, Mammakarzinom, Metastasierung, hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden

Hintergrund und Zielsetzung

Die chronisch-osteopathischen Erweichungen der Spongiosa im Kieferknochen sind ein Phänomen, das von weiten Bereichen von Medizin und Zahnheilkunde bis heute nicht wahrgenommen oder zumindest in ihren gesundheitlichen Auswirkungen wenig ernst genommen wird. Diese osteolytischen Nekrosen wurden von dem amerikanischen Pathologen Bouquot als „Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis“ (Neuralgie induzierende hohlraum-

bildende Osteonekrosen = NICO) bezeichnet [5], weil sie häufig unspezifische Gesichtsschmerzen auslösen. NICO ist also eine Sonderform einer Kieferknochen-Osteopathie – bezogen auf neuralgiforme Beschwerden; der leicht fassbare Begriff „NICO“ hat sich im klinischen Sprachgebrauch international eingebürgert und wird deshalb auch hier beibehalten.

Diese osteolytischen Osteopathien haben auch Auswirkungen auf das Gesamtsystem im Sinne einer stummen chronischen Entzündung. Im Rahmen eines klinikinternen Forschungsprojektes haben wir erstmalig begonnen, morphologisch auffällig erweichte Kiefer-Spongiosa nicht nur histopathologisch, sondern auch

auf Gehalt an Entzündungsbotenstoffen zu untersuchen. Grundsätzliche Zielsetzung dieser Studie war es zu überprüfen, ob bei systemerkrankten Patienten chronisch-entzündliche Einflüsse aus NICO-Arealen vorliegen, die mit immunologischen Abweichungen in Zusammenhang stehen.

Morphologie und Histologie der NICO

NICO ist Folge einer ischämischen Mangelversorgung bei chronisch-trophischer Störung mit fettig-degenerativem Spongiosazerfall. Bouquot nennt als Kriterien: Nekrotisierter, erweichter Spongiosaknochen; hohle Kavitäten, mit fettig dystrophisch verändertem Weichgewebe gefüllt; Demyelinisierung des Nervus mandibularis [6]. Morphologisch stellt sich die NICO als fettige Klumpen dar, die aus dem Markraum des Kieferknochens leicht auszulöffeln sind (Abb. 1) [16].

Aus über 1000 histologischen Befunden unserer Sanierungspraxis derartiger osteolytischer Osteopathien lässt sich eine charakteristische Definition der NICO herausfiltern: Für die Diskussion der systemischen NICO-Wirkung am wichtigsten sind die „regelmäßig deutlich vermehrten und veränderten Fettzellen: Sie zeigen charakteristische mukoide Degeneration des Fettgewebes und Gallertatrophie.“ Die Knochenläsion, die NICO mikroskopisch am ähnlichsten ist, erscheint als aseptische, ischämische Osteonekrose (AIO) [28]. Diese neigen dazu, ohne chirurgische Ausräumung und Kürettage nicht zu heilen; die vorzufindende Minimalheilung leitet sich ab von lokalen hypoxisch-ischämischen Konditionen.

1 Praxisklinik für Ganzheitliche Zahnheilkunde, Grünwalder Str. 10A, 81547 München
2 Institut für Medizinische Diagnostik, Nicolaistr. 22, 12247 Berlin



Abb. 1: NICO-Gewebsprobe mit vollständig fettiger Umwandlung des spongiosen Anteils des Kieferknochens.

Der Fall: Metastasen eines Adenokarzinoms im Kieferknochen

Eine 47-jährige Patientin kommt zu uns mit der Bitte um Diagnose und Sanierung möglicher NICO-Areale, weil bei ihr ein Adenokarzinom der rechten Brust festgestellt wurde. Die konventionellen Röntgentechniken zeigten bei dieser Patientin nur sehr begrenzt die tatsächliche Ausdehnung und Lokalisation der NICO-Osteolysen im Kieferknochen. Auf die diagnostischen Probleme von NICO-Arealen hat der Autor bereits in früheren Arbeiten hingewiesen [18]: Unauffälligen Röntgenbildern stehen im NICO-Operationsgebiet ausgedehnte Areale erweichten und nekrotischen Spongiosaknochens gegenüber, die für den Betroffenen völlig asymptomatisch sind. In diesem Spannungsfeld ist die Entwicklung einer trans-alveolaren Ultraschallmessung (TAU) als bildgebende Messung der Knochendichte im Bereich einer vermuteten NICO ein wesentlicher Fortschritt [6].

Bei der Patientin wurde nach Lokalanästhesie in der zahnlosen Kieferregion 48/49 ein Kortikalisdeckel abgetragen. Darunter stellte sich an Stelle einer normal strukturierten Spongiosa osteolytisch-degeneratives Fettgewebe dar. Nach problemloser Wundheilung teilt uns der Pathologe mit, dass die Knochenprobe aus regio 48/49 Metastasen eines Adenokarzinoms der Mamma enthält: „Begutachtung: Probematerial (Kieferknochen regio 48/49) mit einer Osteolyse mit mäßig pleomorphen atypischen epitheloiden Zellen umgeben von einer Stromadesmoplasie. Die Befunde sprechen für eine osteolytische Karzinometastase.“ Abb.2 zeigt

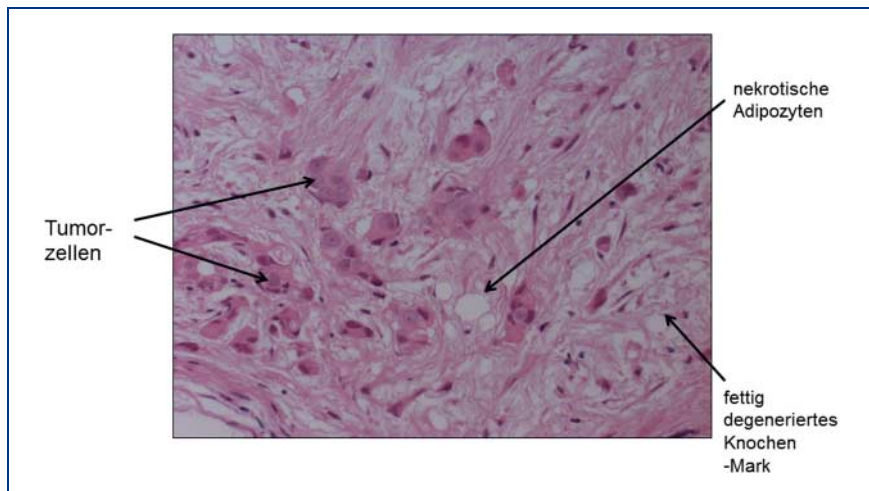


Abb. 2: Tumorzellkomplexe in myxoid aufgelockertem Stroma, HE-Färbung, 400fach vergrößert.

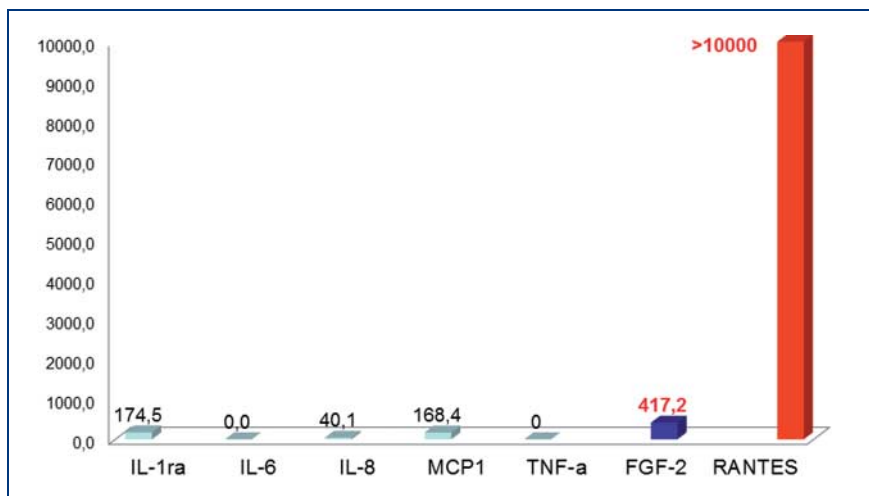


Abb. 3: Vergleich von 7 Zytokinen im Kieferknochen regio 48/49 bei einer MaCa Patientin mit Metastasen.

die bemerkenswert dichte Anlagerung und unmittelbare Nähe von Tumorzellen und nekrotisierten Adipozyten, die wir als Quelle der immunologischen Vernetzung der NICO sehen.

Parallel zur Histopathologie unterzogen wir die fettig-degenerative Osteolyse aus regio 48/49 – strukturell vergleichbar der Abb.1 – auch einer Luminex®-basierten Zytokinanalyse. Das Ergebnis zeigt Abb.3.

Auffällig ist der extrem hohe Wert des proinflammatorischen Chemokins CCL5 (RANTES; Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted). Die Akut-Zytokine TNF-alpha oder IL-6 zeigen keine Erhöhung. Im Gegensatz zu den unauffälligen Röntgenbefunden zeigen die Pathohistologie die fettige Degeneration und die

Luminex®-Analyse eine massive Expression von RANTES im Kieferknochen regio 48/49. Nach einer Pilotstudie mit nur 6 Probanden [17] war dieser Fall für uns Anlass, das bisherige Patientenkollektiv nach den vorliegenden 8 MaCa-Fällen nach ihren Zytokinprofilen aufzugliedern und einer entsprechend fokussierten statistischen Analyse auf Immunmediatoren zu unterziehen.

Material und Methode

Insgesamt haben wir zum Zeitpunkt der Studie – neben dem eben zitierten Fall – bei 34 Patienten Gewebeproben aus osteolytisch verändertem Kieferknochen entnommen. 31 Patienten litten unter Sys-

temerkrankungen und zeigten folgende Symptomatik: Gelenksbeschwerden bzw. rheumatoider Arthritis (RA), Chronisches Müdigkeits-Syndrom (CFS) und Vitalitätsverlust, Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis), Multiple Sklerose (MS), Morbus Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Paragranulom Hodgkin-Lymphom, Allergie/Lebensmittelunverträglichkeit, Asthma und 7 Patientinnen mit Mammakarzinomen (MaCa). Des Weiteren fanden sich 3 Patienten bereit, im Rahmen von Implantationen gesunden Kieferknochen entnommen zu bekommen.

Die pathologisch veränderten fettig-degenerativen Spongiosa-Anteile aus den 31 Kieferknochen wurden bevorzugt aus den Weisheitszahn- und retromolaren Gebieten (sogenanntes 9-er Areal) entnommen. Die fettigen Klumpen der NICO-Proben (Abb.1) wurden mit einem Volumen von bis zu ½ Kubik-Zentimeter ausgelöffelt und diese erbsengroßen Gewebklumpen wurden sofort in ein trockenes, steriles Sammelgefäß (Sarstedt Mikro-Tube, Ref. 72.692.005) gegeben, mit dem Schraubdeckel luftdicht verschlossen und im Tiefkühlfach bei -20 °C bis zum Transport ins Labor verwahrt. Dort wurde das nekrotische Gewebematerial mechanisch zerkleinert und in 200 µl Proteasepuffer (Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail, Roche, D) aufgenommen und homogenisiert. Das Homogenisat wurde für 15 min bei 13400 rpm zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand abgenommen und für weitere 25 min bei 13400 rpm zentrifugiert. Die Bestimmung von RANTES erfolgte im Überstand des Gewebehomogenisats mittels dem Human Cytokine/Chemokine Panel I (MPXHCYTO-60K, Millipore GmbH, Schwalbach, D) entsprechend dem Herstellerprotokoll und Messung auf dem Luminex®-System (Merck).

Ergebnisse

Die Mediane der Messergebnisse von 7 Zytokinen in der Probandengruppe mit NICO-Proben (n = 31) sind in Abb.4 zusammengefasst. Auffällig hohe Werte in pg/ml zeigen IL1-ra mit Median von 834,10 bei Standardabweichung (SD) 1742,241 und Perzentile 25 von 60,80;

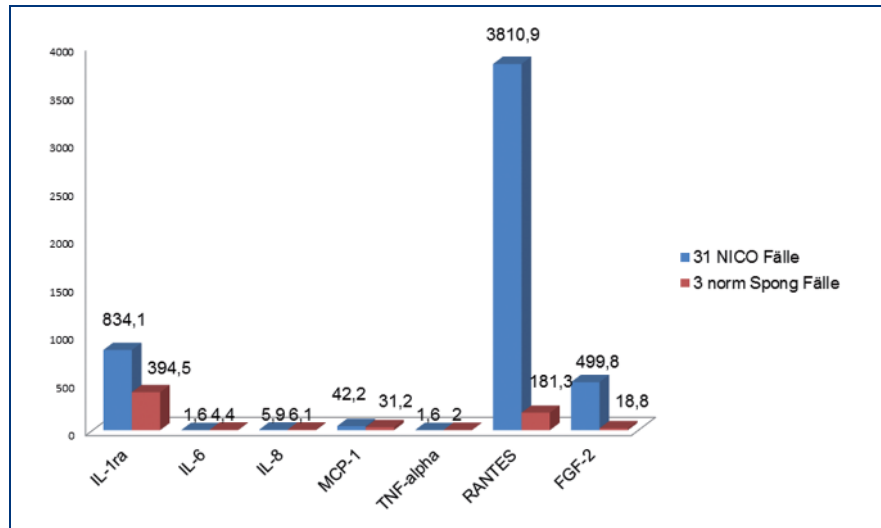


Abb. 4: Vergleich von 7 Zytokinen aus NICO-Gewebeproben und gesunder Kieferknochen-Spongiosa.

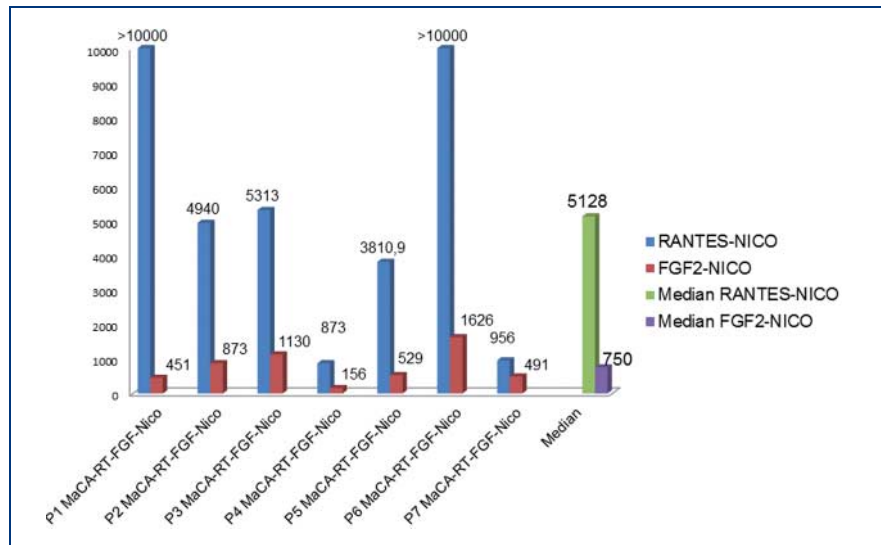


Abb. 5: Einzelergebnisse RANTES und FGF-2 aus NICO bei 7 MaCa-Patientinnen.

RANTES mit Median von 3810,9 bei SD 2566,9 und Perzentile 25 von 2085,4; Fibroblastenwachstumsfaktor FGF-2 mit Median von 499,8 bei SD von 383,5 und Perzentile 25 von 177,9. Es besteht starke Korrelation zwischen FGF-2 und RANTES in NICO-Proben (Korrelationskoeffizient $r = 0,6$; $p < 0,01$). Außer MCP 1 (Monocyte-Chemotactic Protein-1) zeigen keine anderen der kaum nachweisbaren Mediatoren statistisch relevante Korrelation zu RANTES. Die Werte der 3 gesunden Knochenproben waren in pg/ml: Für IL1-ra: 227,4 und 92,5 und 863,7. Für RANTES: 217,8 und 322,6 und 3,5. Für FGF2: 14,4 und

35,5 und 5,6. In der Literatur fanden sich keine Vergleichswerte für diese Mediatoren in gesundem Kieferknochen. Auf Grund dieser Verteilung haben wir uns in der weiteren Interpretation der Daten auf RANTES konzentriert.

Das Gesamtergebnis zeigt auf Grund der Gruppendurchmischung mehrerer Systemerkrankungen relativ hohe Standardabweichungen. Wir haben daher themenbezogen die Ergebnisdarstellung auf die Gruppe der MaCa-Patientinnen konzentriert. Abb.5 weist die 7 MaCa-Fälle gesondert aus, wobei die starke Varianz sichtbar wird.

Diskussion

Aus Abb. 5 wird ersichtlich, dass der Median von RANTES aus NICO bei 7 MaCa-Patientinnen mit 5128 pg/ml und der Metastasenpatientin mit > 10000 pg/ml aus Abb. 3 extrem über dem gesunden Kontrollwert von 181 pg/ml liegt. Ziel dieser Studie ist es deshalb, Einblick in die Frage zu gewinnen, ob in NICO-Arealen bei MaCa-Patientinnen verdächtig hohe RANTES-Spiegel gebildet werden, die mit dieser Erkrankung zusammenhängen könnten.

Charakteristik von RANTES und seine Rolle bei Systemerkrankungen

RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted, CCL-5 = C-C motif chemokine 5) ist ein chemotaktisches Zytokin mit proinflammatorischer Wirkung. Die Bedeutung von RANTES für die Entstehung von Krankheiten scheint immens: RANTES greift auf mehreren Stufen in Immunreaktionen ein und ist damit an Infektionen oder pathologischen Zuständen maßgeblich beteiligt. Übermäßige RANTES-Expression wird als Ursache für die Entstehung unterschiedlicher Krankheitsbilder betrachtet. RANTES hat aufgrund seiner chemotaktischen Wirkung und der Aktivierung von Tumorzellen therapeutisches Potenzial. Die chemotaktischen Eigenschaften von RANTES bringen T-Zellen, dendritische Zellen, Eosinophile, NK-Zellen, Mastzellen und Basophile an die Stellen von Entzündung und Infektion [11]. RANTES ist auch ein wirkungsvoller Aktivator von Leukozyten, was in weiten Bereichen von entzündlichen Störungen eine wichtige Rolle spielt [19].

Eine Fehlregulation der RANTES-Expression führt meist zu einem sich selbst verstärkenden Effekt, der für den Körper kritische Zustände herbeiführen kann [1]. Wichtige Rollen spielt RANTES-Expression deshalb bei Rheumatoider Arthritis [23], bei Krankheiten des Zentralnervensystems wie Multiple Sklerose [4] und bei Morbus Hodgkin [12]. Immunhistologische Untersuchungen verschiedener Gewebe haben gezeigt, dass RANTES in gesunden adulten Geweben nur sehr schwach exprimiert

wird. Der Anteil der RANTES-positiven Zellen steigt jedoch dramatisch an, sobald es im Gewebe zu entzündlichen Reaktionen kommt. In vitro führen vor allem die proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β und IFN- γ zur Expression von RANTES in verschiedenen Geweben [20].

Fettzellen in NICO – Quelle von RANTES und „silent inflammation“

Warum finden sich in den fettig-degenerativen Anteilen der NICO auffallend hohe RANTES-Werte? Allgemein wird heute Fettgewebe auch als Bestandteil des Immunsystems gesehen. Die vorgelegten Daten machen eine Diskussion über die RANTES-Sekretionsprodukte des NICO-Fettgewebes für die Entstehung der damit assoziierten Komorbiditäten notwendig. Die Beweise verdichten sich mehr und mehr, dass Entzündungsreaktionen bei Diabetes, Herz- und Kreislaufleiden, Darm-erkrankungen, manchen Formen von Demenz und sogar bei Krebs eine Rolle spielen [26]. Das überaktive Immunsystem wird vereinfacht als „stiller Killer“ bezeichnet [27]. Tatsächlich produziert Fettgewebe, mit den Makrophagen als bedeutende Immunsystemzellen, potente Substanzen, die das Immunsystem des Körpers regulieren. Eine Reihe an sogenannten Adipozytokinen (Leptin, Resistin, IL-6, TNF- α , MCP-1, PAI-1, Angiotensinogen etc.) wurde bislang identifiziert. Ein Überschuss dieser Substanzen befördert unnötige Entzündungen.

Ein Team der University of California [22, 25] konnte in Versuchen mit Mäusen eine Subgruppe von Zellen identifizieren, die offenbar eng mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes verknüpft sind: die sogenannten CD11c⁺-Zellen. Dabei handelt es sich um entzündungsfördernde Zellen, die aus dem Knochenmark in die Fettdepots einwandern und hier zur Gruppe der Fettgewebs-Makrophagen gehören. Verschiedene Arten von Makrophagen finden sich umso häufiger, je ausgeprägter die Adipositas ist. Fettzellen und ihre Produkte sind Auslöser der „silent inflammation“, denn nicht nur Immunzellen, sondern auch Fettzellen bilden Botenstoffe der Entzündung [30].

Verminderter Blutfluss (Ischämie) und reduzierte Kapillardichte innerhalb des NICO-Areals könnten wesentlich für das Zustandekommen einer Fettgewebshypoxie sein [13]. Der Durchmesser von Fettgewebszellen bei Adipositas übersteigt die Diffusionsstrecke von O₂ im Gewebe (ca. 120 nm) und kann allein dadurch eine lokale Hypoxie auslösen. Bemerkenswert ist der Unterschied der Zytokinmuster in Körperfett und in NICO: Während bei Adipositas erhöhte Spiegel von TNF-alpha und IL-6 eine wichtige Rolle in der systemischen Wirksamkeit und Relevanz spielen [3], tauchen diese Mediatoren in den NICO-Proben fast nicht auf (siehe Abb. 4). Da die proentzündlichen Akut-Zytokine wie TNF-alpha und IL-6 nicht erhöht sind, handelt es sich bei der NICO um einen chronisch schleichenden, unterschweligen Prozess, dessen entzündungsfördernde Wirkung weniger von Makrophagen als möglicherweise mehr von Adipozyten getragen wird. Dieses vollständig stumme Geschehen bleibt von Arzt und Patient gleichermaßen unerkannt und bedingt deshalb häufig lange Leidenswege.

NICO passt nicht in die bekannten Vorstellungen einer „Entzündung“ als akut-entzündliches Geschehen. Das Fehlen akuter Entzündungszeichen kennzeichnet die unterschwellige und für den Betroffenen verborgene chronische Bahnung immunologischer Prozesse unter der Führung von RANTES. Die hohen RANTES-Spiegel im Fettgewebe der Kiefer-Osteolysen bestätigen, was neueste Forschungen zu Makrophagen in Fettgewebe zeigen: Makrophagen sind nicht die einzigen Entzündungszellen, die im Fettgewebe bei Adipositas gefunden werden. Kürzlich wurden auch T-Lymphozyten im Fettgewebe adipöser Patienten und in Mausmodellen der Adipositas entdeckt [3]. T-Lymphozyten werden ebenfalls über Chemokine ange-lockt, wobei Huber et al. eine erhöhte Expression von RANTES im Fettgewebe bei adipösen Patienten gefunden haben [13].

Die Übertragung dieser Erkenntnisse der immunologischen Wirkungen von Fettgewebe auf das NICO charakterisierende Fettgewebe (siehe Abb. 6) liegt nahe: Unsere Studie untersucht diese fettig-degenerativen Anteile der NICO-Kieferareale

nach Beteiligung an „silent inflammation“ – möglicherweise deren entzündlich „ausgebrannten“ Spätstadien – und an deren anerkannter Rolle bei MaCa.

RANTES und Mamma-CA

Entzündungsprozesse sind bei Wachstum und Entstehung eines Krebsgeschwürs wichtige Faktoren. Blaber et al zeigen in ihrer Studie einen unabhängigen Mechanismus der Vergrößerung von Entzündungen [3]. Dieser Mechanismus kann – gesteuert durch RANTES – kennzeichnend sein für eine anhaltende Beteiligung von Leukozyten in Gebieten chronischer Entzündungen [22]. In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau an MaCa, jährlich kommen 57.000 Neuerkrankungen hinzu [24].

Bei Tumorerkrankungen finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise auf eine mitverursachende Rolle von RANTES an Tumorentwicklung und -progredienz: Karnoub et al. kamen zu dem Schluss, dass die Entwicklung des MaCa die potenzielle Fähigkeit von RANTES einschließt, direkt auf die Tumorzellen zu wirken und so das Fortschreiten der Tumorkrankheit zu fördern [14]. MaCa-Zellen können demnach mesenchymale Stammzellen (MSZ) dazu bringen, RANTES zu produzieren und sich somit selber begünstigen. Azenstein et al. identifizieren in ihrer Arbeit Mechanismen, mit Hilfe derer RANTES zur MaCa-Progression beitragen kann und schließen die mögliche Fähigkeit von RANTES mit ein, direkt auf die Tumorzellen zu wirken und so das Fortschreiten der Krankheit zu fördern. RANTES ist als Botenstoff mit einer gesteigerten Tumorstammzellbildung vergesellschaftet [2].

Diese Zusammenhänge machen Überlegungen zu einer Verbindung von erhöhten RANTES-Spiegeln in NICO und MaCa naheliegend. Abb.6 zeigt diese Übereinstimmung: die RANTES-Einzelwerte von 7 MaCa-Patientinnen und 1 MaCa-Patientin mit Metastasen in NICO, die in drei Fällen mit >10000 pg/ml über dem oberen Messbereich des Luminex-Systems liegen. Die NICO-RANTES-Werte vergleichen wir deshalb mit RANTES-Werten direkt aus pathologischen Gewebeproben

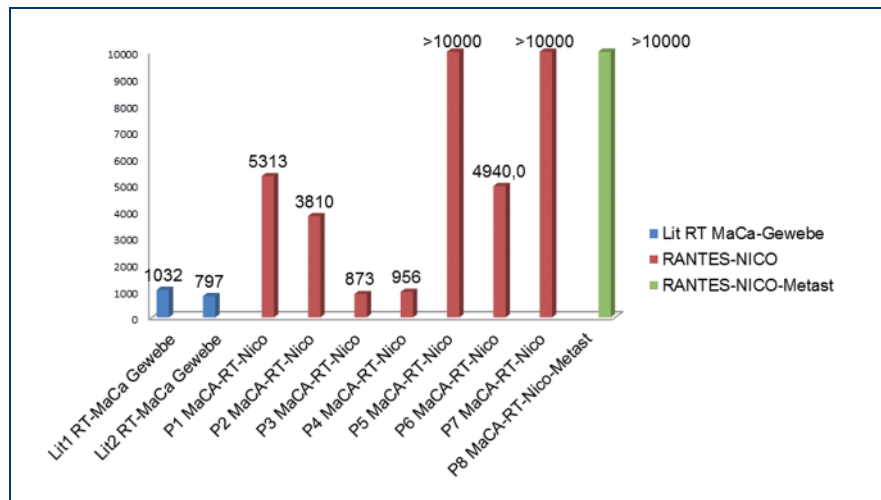


Abb. 6: Vergleich RANTES-Werte aus MaCa-Gewebe direkt in der Literatur zu RANTES-Werten in NICO bei 7 MaCa-Patientinnen und 1 MaCa-Patientin mit Metastasen in NICO.

aus MaCa, die in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar sind. Niwa konnte erhöhte RANTES-Werte in allen Brust- und Zervixtumoren messen: Im MaCa-Gewebe fanden sich in 12 Fällen 1.032+120 pg/mg an RANTES, in Zervixtumoren 984+115 pg/mg [21]. Vergleichbar hohe Werte wurden bei der RANTES-Produktion durch MaCa-Zellen mit 797.6±3.96 pg/ml gefunden [10]. Auffällig ist dabei, dass der RANTES-Wert in den NICO-Proben im Mittel mit 5737 pg/ml mehr als 5× so hoch ist wie die RANTES-Werte direkt im MaCa-Gewebe selbst. Diese Studien weisen auf eine bislang unbestimmte, aber möglicherweise bedeutende Rolle von RANTES in der Krebsentstehung hin.

RANTES und MaCa-Metastasen

Das gleichzeitige Auftreten von extrem hohen RANTES-Spiegeln und MaCa-Metastasen in einer NICO-Probe lässt die Frage nach der Rolle von RANTES bei Metastasierung aufkommen: Karnoub et al. publizieren 2007 in Nature, dass MSZ im Tumorgewebe MaCa-Metastasierungen begünstigen [14].

MSZ sind in MaCa-Gewebe zu lokalisieren, indem sie sich in das zum Tumor gehörende Stroma eingliedern und Krebszellen dazu veranlassen, ihr metastatisches Potenzial deutlich zu erhöhen. Die MaCa-Zellen stimulieren die Sekretion der Chemokine RANTES/CCL5 von MSZ, die

dann parakrin auf die Krebszellen einwirken und ihre Motilität, Invasion und Metastasen erhöhen.

Insgesamt zeigen diese Daten, dass die Mikroumwelt des Tumors die Verbreitung der Metastasen unterstützt. Könnte man diesen biologischen Vorgang bei Krebspatienten gezielt unterbrechen, wäre dem Krebs möglicherweise seine tödlichste Form der Tochtergeschwülste in anderen Organen genommen, denn vermutlich verwandeln MSZ Tumorzellen mithilfe von Signalstoffen in metastasierende Zellen. Sind diese aber am Ziel angekommen, verwandeln sie sich wieder in ihren ursprünglichen Zustand einer Krebszelle zurück.

Eissa et al. fanden RANTES und Interleukin-18 im Serum von MaCa-Patientinnen höher, und zwar stärker bei den Patientinnen mit Metastasen als ohne [10]. MSZ produzieren innerhalb des Tumorgewebes erhöhte Spiegel von RANTES; diese erhöhte Fähigkeit der Metastasenbildung ist umkehrbar und abhängig von den RANTES-Signalen, wie Zischek et al. in vor-klinischen Studien eines MaCa-Modells fanden [32]. Sie stellten gleichzeitig fest, dass Sekretion von RANTES zu einer höheren Rate von Lungenmetastasen des MaCa führt.

NICO und RANTES – Partner einer inflammatorischen Systemvernetzung?

Die im lokalen NICO-Areal stark erhöhten RANTES-Werte lassen die Annahme zu, dass es sich bei NICO und der RANTES-gesteuerten Signalgebung im Körper um ein chronisches Provokationssyndrom handelt: Unsere Arbeitshypothese lautet, dass die über Jahre klinisch unauffällig bestehende RANTES-Erhöhung im NICO-Areal zu einer disloziert gesteigerten Aktivierung von RANTES-Signalen führt. Wo diese lokalen Impulse entzündliche Veränderungen provozieren, ist von genetischen und anderen individuellen Belastungsfaktoren abhängig. Die vorgelegte Arbeit sensibilisiert für die Frage, ob nicht der Zahnarzt für viele solcher kryptisch chronifizierter Alarmreaktionen nach Selye zuständig sein könnte.

Das Problem der Systemvernetzung der NICO beginnt, wenn die lokale Entzündung der Wundheilung sich chronifiziert, was mit der ursprünglichen Knochenstruktur einer perfekten „Ausheilung“ und „restitutio ad integrum“ nur wenig gemein hat und in Folge eine systemische Reizantwort erzwingt. Geschädigtes Gewebe produziert spezifische endokrine Signale, die zur Mobilisierung von MSZ und deren konsekutiven Rekrutierung in das geschädigte Gewebe führen. Tumoren werden vom Körper als chronische Wunden angesehen und folglich werden auch MSZ rekrutiert [8].

NICO als lokales immunologisches relevantes Phänomen

Die lange verkannte tatsächliche Existenz der fettig-degenerativen Osteolysen im Kieferknochen/NICO belegen folgende Punkte:

- ▶ NICO kennzeichnet sich morphologisch und makroskopisch durch eine fettig-degenerative Auflösung der Kieferknochen Spongiosastruktur mit auffälliger Erweichung und Osteolyse.
- ▶ NICO kennzeichnet sich histopathologisch und mikroskopisch durch Auflösung und Vermehrung von Adipozyten, mukoide und gallertartige Auflösung der Spongiosastruktur, trophi-

sche Störung und völliges Fehlen typischer leukozytärer Entzündungszeichen.

- ▶ NICO kennzeichnet sich biochemisch durch auffällig hohe Werte an RANTES in allen untersuchten Proben.
- ▶ NICO kennzeichnet sich biochemisch durch das Fehlen von Akut-Zytokinen, wie z.B. TNF-alpha und IL 6, was die schmerzfreie und unauffällig kryptische Natur der NICO in der täglichen Praxis belegt.

NICO als systemisches pathogenetisch relevantes Phänomen

Die vorgelegten Daten und Zusammenhängen lassen vermuten, dass von existierenden NICO-Arealen ein das Gesamtsystem belastendes pathogenetisches Potenzial ausgehen könnte:

- ▶ Adipozyten und ihre nekrotischen Anteile werden von vielen Forschern als immunologisch wirksame Bestandteile betrachtet. Solche veränderten Fettanteile liegen durchgehend in der NICO vor.
- ▶ NICO-Areale weisen RANTES-Werte auf, die im Mittel 5 × so hoch sind wie RANTES in Brustkrebsgewebe selbst.

Die Schwäche der Beobachtungsstudie liegt auf dem klinischen Patientengut, bei dem wegen der Multikausalität eine direkt kausale Vernetzung von RANTES aus NICO mit erhöhten Gewebewerten von RANTES bei MaCa nicht nachweisbar ist. Diese Untersuchung ist deshalb nur ein erster und bislang erstmalig erstellter Hinweis darauf, in den entgleisten Mediatorenmustern von RANTES innerhalb der NICO einen potenziellen Baustein für chronische Systemerkrankungen – wie hier am Beispiel des MaCa gezeigt – zu sehen.

Schlussfolgerungen

Die laborchemischen Daten und die medizinischen Hintergründe legen die Empfehlung nahe, die steril-aseptischen kavitätenbildenden Osteolysen des Kieferknochens/NICO in ein immuno-pathogenetisches Triggermodell einzubinden: Diese scheinen über hyperaktivierte Si-

gnaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 in einer wechselwirkenden Verbindung zu Systemerkrankungen stehen zu können. Entsprechend Erkrankte sollten einer Diagnostik zur Evaluierung einer Osteolyse des Kieferknochens unterzogen werden. Gegebenenfalls ist eine entsprechende Sanierung als begleitende Therapie zu empfehlen.

Zur Klärung zuverlässiger kausalgene-tischer Hintergründe kann diese Studie nur die Richtung weisen, in der umfangreiche weitere Forschungen notwendig sind.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

online:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1334404>

Korrespondenzadresse

Dr. med. dent. Johann Lechner
Grünwalder Str. 10A
81547 München
E-Mail: drlechner@aol.com

Literatur

- [1] Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol* 2001; 22: 83–87.
- [2] Azenshtein E, Luboshits G, Shina S, et al. The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression: regulation of expression and potential mechanisms of promalignant activity. *Cancer Res* 2002; 62(4): 1093–1102.
- [3] Blaber R et al. Selective regulation of ICAM-1 and RANTES gene expression after ICAM-1 ligation on human renal fibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1): 116–127.
- [4] Bolin LM et al. Primary sensory neurons migrate in response to the chemokine RANTES. *J Neuroimmunol* 1998; 81(1–2): 49–57.
- [5] 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.

- [6] Bouquot JE, Shankland WE II, Margolis M. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) - new technology for evaluation of bone density and desiccation. Comparison with radiology of 170 biopsied alveolar sites of osteoporotic and ischemic disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93.
- [7] Bouquot JE. Neuralgia inducing cavitation osteonecrosis (NICO). *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 73: 307.
- [8] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315(26): 1650-1659.
- [9] Eichbaum C. Breast Cancer Cell-derived Cytokines, Macrophages and Cell Adhesion: Implications for Metastasis. *Anticancer Res* 2011; 31: 3219-3228.
- [10] Eissa SA, Zaki SA, El-Maghraby SM, Kadry DY. Importance of serum IL-18 and RANTES as markers for breast carcinoma progression. *J Egypt Natl Canc Inst* 2005; 17(1): 51-5.
- [11] Fessele S. Funktionelle Charakterisierung und in silico-Modellierung LPS-induzierbarer Elemente des RANTES-Promotors in humanen Monocyten. Dissertation Uni-Stuttgart, <http://elib.uni-stuttgart.de/opus/volltexte/2001/830/>.
- [12] Fischer M et al. Expression of CCL5/RANTES by Hodgkin and Reed-Sternberg cells and its possible role in the recruitment of mast cells into lymphomatous tissue. *Int J Cancer* 2003; 107(2): 197-201.
- [13] Huber J et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3215-3221.
- [14] Karnoub A et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449 (7162): 557-563.
- [15] Kintscher U et al. T lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1304-10.
- [16] Lechner J. Kavitätenbildende Osteolysen des Kieferknochens - Systemisch-ganzheitliche Wirkungen der aseptischen Osteonekrosen „Kieferostitis“ und „NICO“ im Kiefer. München: Eigenverlag; 2011. ISBN: 978-3-931351-19-9.
- [17] Lechner J, Mayer W. Immune messengers in Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. *Eur J Integr Med* 2010; 2: 71-77.

Summary

Background: Jawbone cavitations (JC) are hollow dead spaces in jaw bone with dying or dead bone marrow. These areas are defined as fatty degenerative osteonecrosis of jawbone or „Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis/NICO“ and may produce facial pain. They have been linked with the immune system and chronic illnesses. Little is known about the underlying cause-effect relationship. **Objectives:** JC bone samples were analyzed to assess the expression and quantification of immune modulators which can play a role in the pathogenesis of BC. The study supports a potential mechanism where JC is a mediating link in BC. **Material and Methods:** Samples of fatty softened bone taken from JC have been extracted from 31 patients with systemic diseases and from three patients with normal JB. The specimens were analyzed by bead-based multiplex technology and tested for 7 immune messengers. **Results:** RANTES and FGF-2 are found at overexpressed levels in the JC tested. Other cytokines could not be detected at exceeding levels. **Discussion:** The study confirms that JC is able to produce inflammatory messengers, primarily RANTES. RANTES is implicated in BC and BC metastasis. The exceeding levels of RANTES in eight BC patients are compared to levels published in medical journals. Levels detected in JC are fivefold higher than in BC tissue. Two cases with BC are demonstrated including the diagnostic problems of JC. **Conclusion:** The study suggests that JC might serve as a possible cause of BC, through RANTES that they produce. Thus JC and the implicated immune messenger RANTES give an integrative aspect of BC. Surgical debridement of JC may be a key to reversing BC. There is the need to raise awareness of JC throughout medicine and dentistry.

Keywords: Chemokine RANTES/CCL5, breast cancer, jaw bone cavitations, bead based Luminex® analysis, metastasis, hyperactivated signaling transduction cascades

- [18] Lechner J. NICO – Ist fehlende röntgenologische Evidenz Beweis fehlender klinischer Existenz? *ZWR* 2010; 11: 578-592.
- [19] Levy JA. The Unexpected Pleiotropic Activities of RANTES. *J Immunol* 2009; 182 (7): 3945-3946.
- [20] Luettichau von I, Nelson PJ, Pattison JM et al. RANTES chemokine expression in diseased and normal human tissues. *Cytokine* 1996; 8: 89-98.
- [21] Niwa Y et al. Correlation of Tissue and Plasma RANTES Levels with Disease Course in Patients with Breast or Cervical Cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 285.
- [22] Olefsky J. Role of the PPARγ Receptor in Muscle & Adipose Tissue Metabolism: Studies of Tissue Specific KO Mice. *Metabolic Diseases Drug Discovery World Summit, Keynote Presentations, San Diego 2011.*
- [23] Rathanaswami P et al. Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES genes by inflammatory cytokines. *J Biol Chem* 1993; 268: 5834-5839.
- [24] Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*, Berlin 2010, Aktualisiert am: 17.09.10.
- [25] Schwartz M. Signaling Networks in Normal & Abnormal Energy Homeostasis. *Metabolic Diseases Drug Discovery World Summit, Keynote Presentations, San Diego 2011.*
- [26] Stulnig T. Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2 (3) 17-21.
- [27] *Time Magazine: The Secret Killer*, February 2004.
- [28] Wilke I, Becker S. Osteonekrose – Pathologische Grundlagen. *J Miner Stoffwechs* 2007; 14 (1): 3-6.
- [29] Wirth A. *Adipositas - Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnose, Therapie*. 3. Aufl. Berlin: Springer; 2008.
- [30] Wu H et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007; 115: 102-38.
- [31] Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 54-66.
- [32] Zischek C et al. Targeted stem cell based RANTES/TK suicide gene-therapy in a murine pancreatic cancer tumour model. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2009; 38: 3-5.