

/ RANTES CCL5

**TRILOGIE,
TEIL 3**

NICO, FDOJ UND ANDERE MISSVER- STÄNDNISSE

TILMAN FRITSCH, BURKHARD SCHÜTZ, THOMAS RAU, CLAUS MUSS

DOI:10.64447/2025NAM0012



Tilman Fritsch¹²³, Burkhard Schütz⁴, Thomas Rau⁵, Claus Muss¹³⁶

¹ NAM-Institut für Neurobiologie, Anatomie und Metabolik, NAM-Institut Salzburg, Österreich

² Österreichische Gesellschaft für Sportzahnmedizin und -medizin (ÖGSZM), Österreich

³ SBMC-Academy (Swiss Biological Medicine Center) Schweiz

⁴ Biovis, Deutschland

⁵ Sonnenbergklinik, Schweiz

⁶ Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin I-GAP Wien (A)

NAM-Journal 2026. doi:10.64447/2025nam0012

ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnosen NICO (Neuralgia-Inducing Cavitational Osteonecrosis) und FDOJ (Fatty Degenerative Osteonecrosis of Jawbone) haben sich in der biologischen Zahnmedizin als vermeintlich gesicherte Entitäten verbreitet. Die vorliegende Arbeit dekonstruiert systematisch die wissenschaftlichen Grundlagen dieser Konzepte und identifiziert sieben zentrale Missverständnisse, die seit über drei Jahrzehnten unkritisch tradiert werden: (1) die terminologische Konfusion zwischen NICO und FDOJ, (2) die Verwechslung von physiologischem Bone Marrow Adipose Tissue (BMAT) mit pathologischer Nekrose – unter besonderer Berücksichtigung der rBMAT/cBMAT-Dichotomie, (3) die biologische Unmöglichkeit einer „statischen Nekrose“ über Jahrzehnte im Kontrast zu echten Kieferosteonekrosen (MRONJ), (4) die Fehlinterpretation erhöhter RANTES/CCL5-Werte durch Nichtberücksichtigung der Oligomer-Monomer-Dichotomie und ELISA-Methodenblindheit, (5) die methodischen Mängel der Lechner-Hypothese zur FDOJ-Brustkrebs-Kausalität, (6) die pseudowissenschaftliche Validierung der Cavitat-Diagnostik und (7) die fehlende Evidenz für chirurgische Interventionen bei gleichzeitig ungelösten ethischen Fragen zum Informed Consent. Es wird argumentiert, dass die unkritische Übernahme dieser Konzepte zu unnötigen invasiven Eingriffen geführt hat und eine Rückkehr zu evidenzbasierter Praxis erfordert.

Schlüsselwörter: NICO, FDOJ, BMAT, rBMAT/cBMAT, RANTES/CCL5, Oligomerisierung, RANTES-M/RANTES-O, Hormesis, Tolerogenes Immunmilieu, FOXP3, Tregs, MDSCs, M2-Makrophagen, Planetary Health

1. EINLEITUNG: EIN PARADIGMA AUF DEM PRÜFSTAND

In der biologischen Zahnmedizin haben sich seit den 1990er-Jahren Diagnosen verbreitet, die unter den Akronymen NICO und FDOJ firmieren. Diese Konzepte, maßgeblich entwickelt von Bouquot [1] und später erweitert durch Lechner [2,3], behaupten, dass fettig-degenerative Veränderungen im Kieferknochen als chronische Herde systemische Erkrankungen verursachen oder verstärken können – insbesondere über den Chemokin-Signalweg RANTES/CCL5.

Was als klinische Beobachtung begann, hat sich zu einem weitgehend unkritisch akzeptierten Behandlungsparadigma entwickelt, das tausende Patienten betrifft: Operative Ausräumung vermeintlich pathologischer Kieferknochenareale, diagnostiziert durch nicht validierte Ultraschallgeräte und legitimiert durch RANTES-Messungen, deren biologische Aussagekraft grundlegend missverstanden wird.

Die vorliegende Arbeit unternimmt eine systematische, evidenzbasierte Analyse dieser Konzepte aus Sicht der NAM-Dentistry Systematic [30]. Dabei werden sieben zentrale Missverständnisse identifiziert, die das gesamte NICO/FDOJ-Paradigma durchdringen. Die Ergebnisse zeigen, dass die wissenschaftliche Grundlage dieser Diagnosen äußerst dünn ist und dass grundlegende Prinzipien der Knochenbiologie, Chemokinforschung und klinischen Evidenz ignoriert oder falsch interpretiert wurden.

1.1 Historischer Überblick: Von der Knochennekrose zum RANTES-Paradigma

Die Idee, dass pathologische Veränderungen im Kieferknochen systemische Auswirkungen haben können, reicht weit über die RANTES-Forschung hinaus. Eine historische Einordnung zeigt, wie sich klinische Beobachtungen über ein Jahrhundert hinweg zu einem zunehmend unkritisch akzeptierten Paradigma verdichteten.

G.V. Black (1836–1915), als Vater der modernen Zahnmedizin anerkannt, dokumentierte bereits in seinem Werk „A Work on Special Dental Pathology“ (1915) avaskuläre Veränderungen des medullären Knochens im Kieferbereich [50]. Seine Beschreibungen nekrotischer Bezirke in zahnlosen Kieferarealen – insbesondere im Retroangulärbereich und unter Brückengliedern – waren detaillierte klinisch-pathologische Beobachtungen, die ihrer Zeit voraus waren. Black erkannte, dass diese Veränderungen weder klassischen Infektionen noch simplen Traumafolgen entsprachen.

Dallas Burton Phemister (1882–1951), Chirurg an der University of Chicago, legte ab 1930 den wissenschaftlichen Grundstein für das Verständnis nicht-infektiöser Knochenveränderungen [51,52]. Seine Arbeiten zur aseptischen Knochennekrose beschrieben erstmals systematisch, dass Knochennekrose auch ohne bakterielle Infektion auftreten kann – durch Gefäßunterbrechung, Ischämie oder chemische Einwirkung. Phemisters zentrale Erkenntnis war das Konzept der „creeping substitution“: Nekrotischer Knochen wird von der Peripherie her durch vitales Knochengewebe ersetzt – ein aktiver Reparaturprozess, der Osteoblasten, Osteoklasten und vaskuläre Invasion beinhaltet [51]. Diese Erkenntnis hat direkte Relevanz für die NICO-Debatte: Ein wirklich „statisch-nekrotischer“ Kieferknochen, wie später behauptet, widerspricht dem Phemister-Prinzip des obligaten Remodeling (vgl. Abschnitt 4).

Reinhard Voll (1909–1989) entwickelte ab den späten 1940er-Jahren die Elektroakupunktur nach Voll (EAV) – ein diagnostisches Verfahren, das die elektrische Impedanz von Akupunkturpunkten misst [53,54]. Volls Behauptung, dass Zähne energetisch mit Organsystemen verbunden sind und dass dentale Störfelder über Meridianbeziehungen systemische Erkrankungen – einschließlich Kieferknochenveränderungen – verursachen und diagnostizieren können, war wissenschaftlich nicht belastbar. Ein doppelblinder randomisierter Vergleich zeigte, dass elektrodermale Testung diagnostisch nicht besser als Zufall abschnitt [55]. Die EAV-Diagnostik weist dieselbe Grundstruktur auf, die später in der NICO-Debatte wiederkehrt: Ein nicht validiertes Messverfahren liefert Befunde, die durch das Fehlen unabhängiger Kontrollgruppen und standardisierter Auswertungskriterien weder reproduzierbar noch falsifizierbar sind. Dennoch verankerte Voll die Idee der Mund-Körper-Verbindung im Bewusstsein einer wachsenden Zahl komplementärmedizinischer Praktiker – eine Idee, die in ihrer Kernaussage durchaus

berechtigt ist, aber einer evidenzbasierten Grundlage bedurfte.

Einen methodisch anderen Zugang wählte Dr. Gustav Fritsch, der 1945 die galvanischen Ströme zwischen dentalen Legierungen in der Mundhöhle dokumentierte [30]. Fritsch beschrieb damit ein physikalisch messbares und reproduzierbares Phänomen – elektrochemische Potentialdifferenzen zwischen unedlen und edlen Dentallegierungen – und begründete die systematische Erforschung materialinduzierter Toxifikation in der Zahnmedizin. Im Gegensatz zu Volls nicht validierbaren Impedanzmessungen an Akupunkturpunkten lieferte Fritschs Arbeit einen naturwissenschaftlich überprüfbaren Ausgangspunkt, der später in die Toxifikations-Säule der NAM-Dentistry Systematic einging.

E.J. Ratner et al. publizierten 1976 die erste systematische radiologische Studie über Kavitationen im Kieferknochen [56]. Ihre Arbeit dokumentierte radioluzente Areale – primär in Extraktionsregionen und im Retroangulärbereich – die bis dahin radiologisch übersehen oder als normale anatomische Variation abgetan worden waren. Ratners Verdienst war die systematische Korrelation zwischen radiologischem Befund und klinischer Symptomatik: Patienten mit atypischem Gesichtsschmerz und Trigemini-Neuralgien zeigten gehäuft diese Kavitationen. Ob die Kavitationen Ursache oder Begleitphänomen der Schmerzsymptomatik waren, blieb ungeklärt – eine Ambiguität, die die NICO-Debatte bis heute prägt.

1992 prägte Jerry E. Bouquot den Begriff Neuralgia-Inducing Cavitational Osteonecrosis (NICO) und veröffentlichte die bis dahin größte Fallserie mit 224 Kieferknochenproben von Patienten mit Gesichtsschmerz [1]. Seine histopathologische Analyse zeigte: avaskuläre Nekrose des medullären Knochens, fettige Degeneration, Verlust der trabekulären Struktur – ohne die typischen Zeichen bakterieller Osteomyelitis. Bouquot und Mitarbeiter entwickelten zudem die Through-Transmission Alveolar Ultrasonography (TAU) als diagnostisches Verfahren [57] und beschrieben ischämische Osteonekrose unter Brückengliedern [58] – Befunde, die an Blacks frühe Beobachtungen anknüpften. Bouquots Verdienst war die Beschreibung von NICO als histopathologisch definierte Entität; seine Limitation war die fehlende molekulare Charakterisierung.

Johann Lechner und Volker von Baehr veröffentlichten ab 2010 eine Reihe von Arbeiten, die NICO unter dem neuen Begriff FDOJ (Fatty Degenerative Osteonecrosis of the Jaw) beschrieben und erstmals den Chemokinbefund in den Mittelpunkt stellten [2,3,59–63]. Ihre zentrale Beobachtung: In FDOJ-Proben fanden sich bis zu 35-fach erhöhte „RANTES“-Werte im Vergleich zu gesundem Kieferknochen [59]. Lechner interpretierte diese Erhöhung als Beweis für eine chronische, stille Inflammation im Kieferknochen, die über systemische Zytokin-Freisetzung zu Fernwirkungen führen könne [60,61]. Er behauptete einen kausalen Zusammenhang zwischen FDOJ-RANTES und systemischen Erkrankungen einschließlich Brustkrebs [2], Autoimmunerkrankungen und neurologischen Beschwerden. Die kritische Lücke, die die vorliegende Arbeit adressiert: Lechners gesamte Argumentation basiert auf Gesamt-RANTES-Messungen mittels Standard-ELISA – ohne Differenzierung zwischen biologisch aktiven Monomeren (RANTES-M) und inaktiven Oligomeren (RANTES-O). Die folgenden sieben Missverständnisse dokumentieren die Konsequenzen dieser Auslassung.

2. MISSVERSTÄNDNIS I: DIE TERMINOLOGISCHE KONFUSION

2.1 NICO versus FDOJ – zwei Akronyme, keine klare Entität

Die Bezeichnungen NICO (Neuralgia-Inducing Cavitational Osteonecrosis) und FDOJ (Fatty Degenerative Osteonecrosis of Jawbone) werden in der Literatur oft synonym verwendet, beschreiben jedoch ursprünglich distinkte klinische Konzepte. NICO, 1992 von Bouquot geprägt [1], bezeichnete primär ein Schmerzsyndrom – chronische neuralgiforme Gesichtsschmerzen, die durch kavernäre Knochenveränderungen verursacht sein sollen. FDOJ hingegen, maßgeblich von Lechner propagiert [2], fokussiert auf die biochemische Komponente – fettig-degeneratives Gewebe mit erhöhten RANTES-Werten als vermeintlichem Systemherd.

Diese begriffliche Unschärfe ist kein Randproblem. Sie ermöglicht es, klinische Befunde zwischen beiden Konzepten beliebig zu verschieben: Findet sich kein Schmerz (NICO), verweist man auf die biochemische Pathologie (FDOJ). Findet sich kein erhöhtes RANTES (FDOJ), verweist man auf die kavernären Veränderungen (NICO). Diese zirkuläre Argumentationsstruktur immunisiert das Gesamtkonzept gegen Falsifizierung. Bereits Zuniga wies im Jahr 2000 auf fehlende einheitliche diagnostische und therapeutische Kriterien hin [4]. Sciubba kritisierte 2009 die ständig wechselnden ätiologischen Konzepte und das Fehlen jeglicher Form von Forschungsdesign und Ethikkommissions-Genehmigung [5].

2.2 Fehlende Aufnahme in anerkannte Klassifikationssysteme

Weder NICO noch FDOJ sind in die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD-10/ICD-11) aufgenommen. Die World Health Organization führt keine dieser Entitäten als eigen-

ständige Diagnose. Die American Association of Endodontists (AAE) klassifiziert NICO als kontroverses Konzept ohne gesicherte wissenschaftliche Grundlage und empfiehlt keine chirurgischen Interventionen; die Empfehlung der Extraktion endodontisch behandelter Zähne zur NICO-Prävention wurde als unethisch eingestuft [6]. Aetna, einer der größten US-Krankenversicherer, stuft NICO-Chirurgie als experimentell, investigativ oder unbewiesen ein [7].

Das systematische Review von Sekundo et al. (2022) analysierte 4.051 Artikel, screenete 59 Volltexte und schloss 29 Studien ein. Die Schlussfolgerung war eindeutig: Die Evidenz bezüglich Ätiologie, Diagnose und Behandlung ist schwach, und prospektive diagnostische wie therapeutische Studien werden benötigt, bevor die Nützlichkeit invasiver therapeutischer Verfahren bewertet werden kann [8]. Heir (2025) geht noch weiter und stellt die gesamte NICO-Literatur in den Kontext von Pseudowissenschaft und aggressivem Marketing [9].

3. MISSVERSTÄNDNIS II: PHYSIOLOGISCHES BMAT WIRD ALS PATHOLOGIE VERKAUFT

3.1 Was ist Bone Marrow Adipose Tissue?

Bone Marrow Adipose Tissue (BMAT) ist ein hochspezialisiertes Gewebe mit distinkten Funktionen, das sich von braunem und weißem Fettgewebe unterscheidet. BMAT macht bei Erwachsenen 50–70% des Knochenmarkvolumens aus und nimmt mit dem Alter physiologisch zu [10,11]. Marinelli Busilacchi et al. (2024) beschreiben BMAT als essenzielles Element der Knochenmark-Mikroumgebung, das an der Homöostase, dem Knochenumbau, der hämatopoetischen Stammzellfunktion und dem Energiemetabolismus beteiligt ist [10]. Im Kieferknochen, insbesondere im Retroangulärbereich und im Ramus mandibulae, ist eine vollständige Umwandlung zu gelbem Fettmark ab dem 30. Lebensjahr physiologisch normal.

3.2 Die rBMAT/cBMAT-Dichotomie

Scheller et al. (2015) identifizierten zwei distinkte BMAT-Subpopulationen: reguliertes BMAT (rBMAT) und konstitutives BMAT (cBMAT) [12]. Diese Unterscheidung ist für die NICO-Debatte von zentraler Relevanz:

Konstitutives BMAT (cBMAT) bildet sich früh in der Entwicklung, enthält dicht gepackte große Adipozyten mit minimaler hämatopoetischer Zellinfiltration und zeigt hohe Resistenz gegen viele pathophysiologische Reize [10,12,13]. cBMAT dominiert in distalen Skelettabschnitten und in Bereichen, die früh in der Entwicklung von rotem zu gelbem Mark konvertieren. UK-Bio-



bank-Daten ($n > 46.000$) zeigen, dass cBMAT mit dem Alter zunimmt [13] – ein physiologischer, nicht pathologischer Prozess.

Reguliertes BMAT (rBMAT) entwickelt sich später, besteht aus kleineren Einzelzellen zwischen hämatopoetischen Zellen und reagiert dynamisch auf pathophysiologische Stimuli wie Östrogenmangel, Kalorien-Restriktion und Knochenbelastung [12,13]. rBMAT ist der „plastische“ Anteil des Knochenmarks.

Das BMAT im Kieferknochen, insbesondere in den für NICO-Diagnostik relevanten Regionen (Retroangulärbereich, Extraktionsloci), entspricht überwiegend cBMAT: Es bildet sich ontogenetisch früh, ist dicht gepackt, metabolisch stabil und resistent gegen zahlreiche Reize. Was Lechner als „fettig-degenerative Osteonekrose“ beschreibt, ist in den meisten Fällen normales, konstitutives BMAT – nicht degeneriert, sondern entwicklungsbiologisch angelegt.

3.3 Die Bone Marrow Adiposity Society als wissenschaftliche Referenz

Die International Bone Marrow Adiposity Society (BMAS) hält seit 2015 jährliche Kongresse ab und hat Biobanking-Working-Groups sowie Summer Schools für Nachwuchswissenschaftler eingerichtet [14]. Die Gesellschaft arbeitet an der Standardisierung von Isolationsverfahren und Biomarkern für BMAT-Forschung. Diese institutionelle Infrastruktur zeigt, dass BMAT ein anerkanntes Forschungsfeld ist – nicht eine obskure Nische, die von einer kleinen Gruppe ignoriert werden könnte.

3.4 Die Kernaussage

Was Lechner als „FDOJ“ bezeichnet, ist in den meisten Fällen normales, altersadäquates cBMAT mit seinen physiologischen Funktionen. Die Verwendung des Begriffs „Nekrose“ für vitales, metabolisch aktives Gewebe ist wissenschaftlich nicht haltbar. Die detaillierten Funktionen von BMAT (hämatopoetische Nische, endokrine Sekretion, immunologische Regulation) werden in Band 2 dieser Trilogie [66] ausführlich dargestellt.

4. MISSVERSTÄNDNIS III: DIE BIOLOGISCHE UNMÖGLICHKEIT EINER „STATISCHEN NEKROSE“

4.1 Knochen ist ein dynamisches Gewebe

Das Skelett ist ein dynamisches Gewebe, das sich kontinuierlich während des gesamten Lebens umbaut, wobei jährlich etwa 10% des adulten Knochens ersetzt werden [15]. Lechners Behauptung, dass NICO über Jahre, ja Jahrzehnte in der „fettigen Nekrose“ statisch verbleiben, widerspricht diesem grundlegenden Prinzip der Knochenbiologie.

4.2 Osteozyten-Tod triggert aktive Remodeling-Prozesse

Bei avaskularer Nekrose – was NICO/FDOJ sein soll – sterben Osteozyten durch Apoptose. Tote Osteozyten durchlaufen sekundäre Nekrose, verlieren ihre Membranintegrität und setzen Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) frei. Brazill et al. (2020) zeigten, dass nekrotische Osteozyten über den Mincle-Signalweg Osteoklasten aktivieren: Es entsteht eine Welle Mincle-induzierter Osteoklasten als Versuch, das nekrotische Gewebe zu entfernen [16]. Zhao et al. (2025) erweiterten diese Erkenntnisse und wiesen nach, dass multiple Zelltodformen – Nekrose, Nekroptose, Ferroptose, Pyroptose – jeweils spezifische Osteoklasten-Rekrutierung auslösen, wobei HMGB1-Freisetzung eine Schlüsselrolle spielt [17]. Ein passiver, „statischer“ Zustand ist biologisch nicht realisierbar.

4.3 Kontrastvergleich: Echte Kieferosteonekrosen vs. NICO

Der Kontrastvergleich mit tatsächlich existierenden, histopathologisch klar definierten Kieferosteonekrosen macht die Schwäche der NICO-Entität besonders deutlich. Die AAOMS definiert Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) als exponierten oder durch Fisteln sondierbaren Kieferknochen, der länger als 8 Wochen persistiert, bei Patienten unter antiresorptiver oder antiangiogener Therapie [18]. MRONJ hat eine klar definierte Ätiologie (Bisphosphonate, Denosumab), charakteristische Bildgebungsbefunde (Sklerose, Sequestrierung, periostale Reaktion), histopathologische Merkmale (devitaler Knochen ohne Osteoblasten und Osteoklasten, inflammatorische Infiltrate) und ein international konsentiertes Staging-System (Stadien 0–3) [18].

Im Vergleich dazu fehlen bei NICO/FDOJ: eine definierte Ätiologie, pathognomonische Bildgebungsbefunde (Cavität-Ultraschall ist nicht validiert), histopathologische Kriterien (Fettmark ist Normalgewebe), ein Staging-System und jegliche Aufnahme in internationale Klassifikationen. Wenn echte Kieferosteonekrosen so präzise definiert werden können, zeigt die Unfähigkeit, für NICO vergleichbare Kriterien zu entwickeln, dass es sich nicht um eine reale klinische Entität handelt.

4.4 Creeping Substitution widerlegt Stagnation

Der Reparaturprozess bei echten Osteonekrosen beginnt an der Peripherie der nekrotischen Zone und beinhaltet Knochenresorption und -produktion durch Wachstum von vaskularisiertem Granulationsgewebe – ein progressiver Umbau an der Grenzfläche zwischen nekrotischem und vitalem Knochen (Creeping Substitution) [19]. Es gibt immer eine aktive Grenzzone mit Remodeling.

4.5 RANTES-Erhöhung widerlegt die eigene Hypothese

Hier widerlegt Lechner sich selbst: RANTES ist ein Marker für aktiven Knochenumbau – erhöht bei orthodontischer Behandlung, Parodontitis [20], Frakturheilung und Knochenremodeling.



Die hohen RANTES-Werte in vermeintlichen NICO-Arealen beweisen aktive biologische Prozesse, nicht Stagnation. Man kann nicht gleichzeitig „statische Nekrose“ behaupten und als Beweis einen Marker für aktiven Gewebeumbau präsentieren.

5. MISSVERSTÄNDNIS IV: DAS RANTES-ÄPFEL-MIT-BIRNEN-PROBLEM

5.1 Die Oligomer-Monomer-Dichotomie: 37 Jahre Zitationsbias

Das zentrale Missverständnis der gesamten NICO/FDOJ-Literatur betrifft die molekulare Heterogenität von RANTES/CCL5. Seit der Entdeckung 1988 durch Schall et al. [21] misst die klinische Labormedizin undifferenziert „RANTES“, ohne zwischen molekularen Formen zu unterscheiden. Proudfoot et al. (2003) zeigten, dass Oligomerisierung und GAG-Bindung für die In-vivo-Aktivität bestimmter Chemokine essenziell sind [22]. Baltus et al. (2003) differenzierten, dass RANTES-Oligomere für CCR1-vermittelten Arrest nötig sind, während die CCR5-vermittelte Transmigration oligomerisierungsunabhängig verläuft [23]. Diese molekulare Komplexität wird in der NICO-Literatur vollständig ignoriert. Die detaillierte Darstellung der NAM-Nomenklatur (RANTES-M, RANTES-O) findet sich in Band 1 dieser Trilogie [44].

5.2 ELISA-Methodenblindheit: Der technische Kern des Bias

Kommerzielle Sandwich-ELISA-Kits für RANTES verwenden Antikörper, die gegen Epitope gerichtet sind, welche in allen Aggregationsformen – Monomeren, Dimeren, Tetrameren und höheren Oligomeren – gleichermaßen zugänglich sind. Der ELISA detektiert daher die Gesamtmenge aller RANTES-Formen, kann aber nicht zwischen biologisch aktivem Monomer (RANTES-M, Rezeptorbindend) und inaktivem Oligomer (RANTES-O, Rezeptorinaktiv) unterscheiden [22,24]. Dies ist kein beiläufiges Detail, sondern der technische Kern des 37 Jahre währenden Zitationsbias: Jede Publikation, die „RANTES“ per ELISA misst und daraus Pathologie ableitet, begeht den gleichen Fehler. Die 2025 Scoping Review von Dominiak et al. bestätigt erhöhte RANTES/CCL5-, FGF-2- und IL-1ra-Werte in FDOJ-Proben, räumt aber selbst



Limitationen ein, darunter die Heterogenität der Messverfahren über den Literaturzeitraum 1982–2024 [25].

5.3 Die klinische Konsequenz

In NICO-Gewebe finden sich 35-fach erhöhte „RANTES“-Konzentrationen (ELISA-gemessen). Davon liegen jedoch mehr als 95% als biologisch inaktive Oligomere (RANTES-O) vor. Die biologische Aktivität entspricht nur den weniger als 5% Monomeren, wird aber auf Basis der Gesamtkonzentration bewertet. Ein Patient mit 3.000 pg/ml „RANTES“ im NICO hat funktionell weniger als 150 pg/ml aktives RANTES-M – das liegt im Normalbereich.

5.4 Keine Inflammation trotz hoher „RANTES“-Werte

Dem NICO-Gewebe fehlen sämtliche klassischen Entzündungszeichen: Keine Leukozyten-Infiltration, keine Gefäßproliferation, keine Ödembildung. TNF- α und IL-6 sind nicht erhöht. Diese Abwesenheit von Inflammation bei gleichzeitig hohen „RANTES“-Werten ist kein Paradoxon – sie erklärt sich vollständig durch die Oligomer-Dominanz: RANTES-O kann keine Entzündung auslösen, weil es keine CCR-Rezeptoren aktivieren kann [22,23].

Selbst für den hypothetischen Fall, dass RANTES-M im NICO-Gewebe vorhanden wäre, existiert eine weitere entscheidende Hürde für die behauptete „systemische Wirkung“: der GAG-Gatekeeper. Proudfoot et al. (2003) zeigten mit der [44AANA47]-RANTES-Mutante, dass GAG-Bindung nicht optional, sondern obligat für in vivo Aktivität ist [22]. Diese Mutante, bei der die primäre Heparin-Bindungsdomäne durch Alanin-Substitutionen zerstört wurde, behält vollständige chemotaktische Aktivität in vitro (Transwell-Assays), zeigt aber kompletten Funktionsverlust in vivo – keine messbare Leukozyten-Rekrutierung – bei 200-facher Reduktion der CCR1-Bindungsaffinität [22]. GAG-Immobilisierung auf endothelialen Oberflächen ist für vier essenzielle Funktionen erforderlich: proteolytischen Schutz (50–80% reduzierte Degradation durch MMPs), Konzentrationsgradienten-Bildung (≈ 100 nM Änderung über 10 μ m), in situ Oligomerisierung mit Modifikation des Rezeptor-Engagement-Profiles und transendotheliale Signaltransduktion [22]. Die Behauptung, NICO sei eine „systemische RANTES-Quelle“, die

distante Tumoren beeinflusst, scheitert an diesem GAG-Gatekeeper: Ohne lokale GAG-Immobilisierung kann freigesetztes RANTES-M weder stabile Gradienten bilden noch Effektorzellen rekrutieren.

Die Verwechslung von physiologischem und pathologischem RANTES ist hier besonders aufschlussreich: Monomeres RANTES erfüllt eine eigenständige Funktion im physiologischen Knochen-Remodeling – es rekrutiert Osteoklasten und Osteoblasten zu aktiven Umbau-Sites [66]. Bei kieferorthopädischer Zahnbewegung wird RANTES im Parodontalligament unter Zugspannung exprimiert und fördert die Chemotaxis von Osteoblasten. Diese mechanisch induzierte, monomere RANTES-Expression ist von der oligomeren RANTES-Akkumulation in quieszentem BMAT diagnostisch strikt zu trennen. Standard-ELISA misst beide Formen unterschiedslos – ein hoher RANTES-Wert im Kieferknochen kann aktives, physiologisches Remodeling oder inerte Oligomer-Speicherung reflektieren. Ohne form-spezifische Analytik ist eine Zuordnung unmöglich.

5.5 Drei Hypothesen zur biologischen Bedeutung von RANTES-O im Kieferknochen

Selbst wenn man die hohen RANTES-O-Konzentrationen im Kieferknochen ernst nimmt, bleibt die pathologische Interpretation nur eine von drei denkbaren Hypothesen. Hypothese 1 (Protektive molekulare Quarantäne): RANTES-O fungiert als lokales Depot, das bakterielle Endotoxine sequestriert, systemische Hyperinflammation verhindert und über die Bereitstellung eines Monomer-Reservoirs lokale Immunsurveillance ermöglicht – einschließlich anti-metastatischer Barrierefunktion [22,39]. Evidenz: Patienten mit hohem NICO-RANTES zeigen weder systemische Inflammation noch erhöhte Tumorinzidenz. Hypothese 2 (Pathologische Akkumulation): RANTES-O ist ein Endprodukt gestörter Clearance-Mechanismen in avaskulären Zonen – ein Marker für metabolische Dysfunktion ohne eigene pathogene Aktivität [22,23]. Hypothese 3 (Duales System): RANTES-O wirkt initial protektiv, wird aber bei Überschreitung einer individuellen Kapazitätsgrenze zum Marker gestörter Gewebekomöostase – kontextabhängig moduliert durch Mikrobiom, Genetik und Komorbiditäten [39]. Die gesamte NICO-Literatur geht ausschließlich von einer pathologischen Interpretation aus, ohne die protektive

oder duale Hypothese auch nur zu erwägen. Diese konzeptuelle Einseitigkeit disqualifiziert die daraus abgeleiteten therapeutischen Empfehlungen.

Diese drei Hypothesen lassen sich in den Kontext der in Band 1 beschriebenen Eskalationshypothese der Oligomerisierung einordnen [44]: Die Transition von reversibler Oligomerisierung (Phase 1) über GAG-katalysierte Filament-Bildung (Phase 2) zu irreversibler Amyloid-ähnlicher Aggregation (Phase 3) wird determiniert durch die Dauer der Azidose, die lokale GAG-Dichte, die RANTES-Konzentration und die Anwesenheit destabilisierender Faktoren (Proteasen, Citrullinierung). Knochenmark mit seiner hohen GAG-Dichte und chronisch azidotischem Milieu ist besonders anfällig für die Eskalation zu Phase 3. Die in NICO-Gewebe beobachteten Befunde könnten diese Phase repräsentieren – ob dies jedoch Pathologie oder natürliche Alterung des Knochenmarks darstellt, bleibt ungeklärt und wurde bislang nicht untersucht.

5.6 Drei Szenarien der RANTES-O → RANTES-M Konversion: Testbare Vorhersagen

Die klinische Bewertung des NICO-Gewebes hängt entscheidend davon ab, ob und in welchem Ausmaß RANTES-O lokal in biologisch aktives RANTES-M konvertiert wird – eine Frage, die keine einzige NICO-Publikation adressiert hat. Szenario 1 (Kontinuierliche systemische Freisetzung): RANTES-O wird permanent in RANTES-M umgewandelt und systemisch freigesetzt – NICO wäre eine pathogene Quelle, Entfernung gerechtfertigt. Szenario 2 (Inertes Depot): RANTES-O verbleibt als Oligomer ohne relevante Konversion – NICO wäre funktionell neutral, Entfernung weder schädlich noch nützlich. Szenario 3 (Bedarfsgesteuertes lokales Reservoir): RANTES-O wird nur bei Stimulation (Infektion, Tumorentwicklung) lokal in RANTES-M konvertiert und dient der Immunsurveillance – NICO wäre protektiv, Entfernung würde lokale Immunkompetenz reduzieren. Keines der drei Szenarien wurde experimentell geprüft. Weder die Rate der O → M-Konversion, noch das Verhältnis von RANTES-O zu RANTES-M im NICO-Gewebe, noch die systemischen RANTES-M-Spiegel bei NICO-Patienten wurden jemals bestimmt. Ohne diese Daten ist jede chirurgische Empfehlung empirisch nicht fundiert.

5.7 Lechner et al. (2025): RT-qPCR bestätigt das Problem, nicht die Lösung



Die jüngste Publikation von Lechner et al. (2025) versucht, die FDOJ-Hypothese durch RT-qPCR-Genexpressionsanalyse zu untermauern [40]. Die Studie zeigt eine Upregulation von CCL5/RANTES, VEGF, IGF und KOR auf mRNA-Ebene in BMDJ/FDOJ-Proben im Vergleich zu gesunden Osteoblasten. Diese Ergebnisse werden als Beleg für einen „pro-inflammatorischen Zustand“ interpretiert. Die Studie perpetuiert jedoch den zentralen methodischen Fehler: mRNA-Expression sagt nichts über den Oligomerisierungszustand des sezernierten Proteins aus. Dass Adipozyten CCL5-mRNA exprimieren, ist physiologisch erwartet – Skurk et al. zeigten konstitutive RANTES-Expression in reifen Adipozyten aller Fettgewebsdepots [26]. Die Studie vergleicht zudem FDOJ-Proben mit primären Osteoblasten (pOB) als Referenz – ein unangemessener Vergleich, da BMAT-Adipozyten und Osteoblasten grundlegend unterschiedliche Zelltypen mit deutlich verschiedenen Expressionsprofilen sind. Dass Adipozyten-reiches Gewebe andere Gene exprimiert als Osteoblasten, ist trivial und kein Beleg für Pathologie.

6. MISSVERSTÄNDNIS V: DIE LECHNER-HYPOTHESE– FDOJ ALS BRUSTKREBS- ACCELERATOR

6.1 Die zentrale Behauptung

Lechner und Kollegen behaupteten, dass FDOJ als systemischer Accelerator der Mammakarzinom-Progression fungieren könnte – vermittelt über RANTES-Produktion [2]. FDOJ-Proben von 23 Brustkrebspatientinnen zeigten 5-fach höhere RANTES-Werte als für Brustkrebsgewebe berichtet. Aus dieser Beobachtung wurde eine kausale Hypothese abgeleitet, die chirurgische Interventionen am Kieferknochen als Krebsprävention propagiert.

6.2 Fehlende Kontrollgruppe

Das zentrale methodische Problem: Die Studie vergleicht FDOJ von Brustkrebspatientinnen (n=23) mit gesundem Kieferknochen von Kontrollpersonen (n=19) [2]. Was kritisch fehlt, ist eine Gruppe von FDOJ-Patientinnen ohne Brustkrebs. Ohne diese Kontrollgruppe kann nicht unterschieden werden, ob FDOJ generell hohes RANTES produziert (physiologische Adipozytenfunktion, vgl. Skurk et al. [26]), ob nur FDOJ bei Krebspatientinnen hohes RANTES zeigt, oder ob der Krebs die FDOJ-RANTES-Expression beeinflusst (reverse Kausalität).

Analogie: Man vergleicht „Fieber bei Pneumonie-Patienten“ mit „Körpertemperatur bei Gesunden“ und schließt: „Fieber verursacht Pneumonie.“ Man hat vergessen, „Fieber bei Nicht-Pneumonie-Patienten“ zu messen.



6.3 Einheitenkonfusion

Die behauptete „5-fache Erhöhung“ basiert auf dem Vergleich von FDOJ: 5.123 pg/mL (Konzentration pro Volumen) mit Brustkrebs aus der Literatur: 1.032 pg/mg (Menge pro Gewebemasse) [2,3]. Diese Einheiten sind mathematisch inkompatibel. Ohne Kenntnis von Gewebedichte, Extraktionsvolumen und Extraktionseffizienz ist der behauptete Unterschied nicht interpretierbar.

6.4 Biologische Implausibilität

Konstitutives RANTES aus Adipozyten ist physiologisch und hat in der normalen Mikroumgebung anti-tumorale Funktionen – es rekrutiert NK-Zellen und CD8-positive T-Zellen [27]. Tumor-RANTES entsteht in einer völlig anderen Mikroumgebung (TGF- β , Hypoxie, Cancer-Associated Fibroblasts) und rekrutiert immunsuppressive Zellen (Tregs, MDSCs, M2-Makrophagen) [27]. Die Annahme, dass ein Molekül unabhängig vom biologischen Kontext dieselbe Funktion hat, ignoriert sämtliche Prinzipien der kontextabhängigen Chemokinwirkung.

Dieser qualitative Unterschied ist auch quantitativ dramatisch: Kieferknochen-Adipozyten sezernieren konstitutiv moderate CCL5-Mengen (geschätzt 70–150 pg/ 10^6 Zellen/24h), stabil über die Zeit, ohne myofibroblastische Transformation [21,26]. Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) hingegen produzieren nach Tumor-Exosom-induzierter Transformation 500–5.000 pg/ 10^6 Zellen/24h – das Zehn- bis Fünzigfache – mit progressiv steigender Sekretion im Verlauf der Tumor-Evolution [27]. Dieser Unterschied ist nicht graduell, sondern reflektiert grundlegend verschiedene Zellphänotypen: terminal differenzierte Adipozyten mit metabolisch-endokriner Funktion versus dedifferenzierte, hochaktive Stromazellen mit pathologischem Phänotyp und massiver Ko-Sekretion von TGF- β (20–100 ng/mL versus 1–5 ng/mL im normalen Knochenmark). Lechners Vergleich behandelt diese Quellen als funktionell äquivalent. Dieser Kontextunterschied hat eine präzise molekularbiologische Grundlage. Almeida et al. (2020) identifizierten zwei stadienspezifische Enhancer im CCL5-Locus: Der proximale Enhancer vermittelt die konstitutive CCL5-Expression im Steady-State und ist für die homöostati-

sche Immunsurveillance durch tissue-resident T- und NK-Zellen verantwortlich. Der distale Enhancer, 1,35 Mb vom Promotor entfernt, steuert die induzierte CCL5-Expression in aktivierten Zellen [41]. Deletion des proximalen Enhancers reduzierte die CCL5-Expression und verstärkte die zytotoxische Aktivität tissue-residenter T- und NK-Zellen – mit reduzierter Melanom-Metastasierung im Mausmodell. RUNX3-Mutation mit erhöhter CCL5-Expression führte hingegen zu mehr Lungenmetastasen [41]. BMAT-Adipozyten exprimieren konstitutives RANTES über den proximalen Enhancer – das ist homöostatische Immunregulation, nicht Pathologie. Lechners Gleichsetzung von BMAT-RANTES und Tumor-RANTES ignoriert diese entscheidende regulatorische Dichotomie.

Insulin-Paradox: Man würde nicht behaupten, dass Insulin aus der Bauchspeicheldrüse Diabetes verursacht, nur weil Insulin bei Diabetikern erhöht ist. Ebenso kann man nicht behaupten, dass RANTES aus BMAT Krebs fördert, nur weil RANTES in Tumoren erhöht ist.

6.5 Die Exosom-Hypothese: Warum systemischer RANTES-Transport die Argumentation nicht rettet

Ein möglicher Einwand lautet: RANTES könnte in Exosomen verpackt den Kieferknochen verlassen und distante Gewebe erreichen – etwa die Brust, wo es Karzinomprogression fördern würde. Lechner et al. argumentieren in diese Richtung, wenn sie NICO/FDOJ als „silent inflammation“-Quelle für systemische Erkrankungen einschließlich Mammakarzinom und Rheuma deklarieren [2,3,59]. Diese Exosom-Hypothese scheitert an mindestens acht Gegenargumenten:

Erstens: Monomeres RANTES rekrutiert anti-tumorale Effektorzellen. Selbst wenn Exosomen RANTES-M zum Brustgewebe transportieren, rekrutiert es dort über CCR5 primär NK-Zellen (5-fach↑) und CD8⁺-T-Zellen (3-fach↑), nicht Tregs (nicht signifikant) [27]. Der exosomale Transport würde die Immunüberwachung an distanten Orten stärken, nicht schwächen. Chen et al. (2011) zeigten, dass CCL5-haltige Exosomen aus gestressten Tumorzellen DCs und T-Zellen chemoattrahieren und anti-tumorale Immunität induzieren [45]. T-Zell-Exosomen mit RANTES-Cargo stimulieren CD8⁺-T-Zell-Proliferation [46].

Zweitens: Kontextfaktoren am Zielort fehlen. Damit RANTES pro-tumoral wirkt, benötigt es das Tumor-Mikroumgebungs-Hijacking: TGF- β 20–100 ng/mL, schwere chronische Hypoxie (<1% O₂), CAF-Koexpression, HA-dominante GAG-Matrix, pH 6,0–6,8. Im gesunden Brustgewebe existiert keines dieser Signale. Erst wenn ein Tumor bereits sein Mikroumgebungs-Programm aufgebaut hat, kann RANTES funktionell konvertiert werden. Die Hypothese verwechselt Ursache und Wirkung.

Drittens: Quantitative Irrelevanz – Thrombozyten dominieren systemisches RANTES. Die Hauptquelle zirkulierenden RANTES sind Thrombozyten: Sie enthalten >95% des Blut-RANTES und setzen bei Aktivierung >25 ng/mL frei [47]. Plasmaspiegel liegen bei 20–50 ng/mL. Die hypothetische exosomale RANTES-Fracht aus Kieferknochen-BMAT wäre ein Tropfen im Ozean. Wenn systemisches RANTES karzinogen wäre, müsste jede Thrombozytose das Brustkrebsrisiko erhöhen – das ist epidemiologisch nicht der Fall.

Viertens: BMAT-Exosomen kommen aus jedem Knochen, nicht nur dem Kieferknochen. Femur-BMAT (80% Fettanteil, quantitativ weit mehr als Mandibula 63%), Becken-BMAT und Wirbelsäulen-BMAT produzieren alle Exosomen mit ähnlichem Cargo. Wenn exosomales RANTES karzinogen wäre, wäre die Hauptquelle Femur und Becken. Die Hypothese müsste erklären, warum spezifisch der quantitativ kleinere Kieferknochen die karzinogene Quelle sein soll. Fünftens: Exosom-Cargo ist komplex – der Nettoeffekt anti-inflammatorisch. BMAT-Exosomen transportieren nicht isoliert RANTES, sondern ein ganzes Repertoire: Adiponectin (anti-inflammatorisch, anti-tumoral), anti-inflammatorische miRNAs, tRNA-Fragmente, SCF. Der Nettoeffekt auf ein Zielgewebe reflektiert das gesamte Cargo, nicht ein einzelnes Chemokin. Die selektive Fokussierung auf RANTES ignoriert die Exosom-Biologie.

Sechstens: GAG-Immobilisierung am Zielort wirkt protektiv. Selbst wenn exosomales RANTES-M freigesetzt wird, trifft es am Zielort auf endotheliale GAGs. GAG-Bindung immobilisiert RANTES, induziert lokale Oligomerisierung und erzeugt Konzentrationsgradienten für gerichtete Chemotaxis – alles protektive Funktionen. Die Proudfoot-Daten [22] zeigen: Ohne GAG-Bindung verliert RANTES seine In-vivo-Aktivität komplett.

Siebentens: Die Epidemiologie falsifiziert die Hypothese. Anorexia nervosa zeigt die höchste BMAT-Expansion aller bekannten Zustände [48]. Wenn BMAT-RANTES via Exosomen Brustkrebs verursachen würde, müssten AN-Patientinnen das höchste Risiko tragen. Das Gegenteil ist der Fall: Die Sister Study zeigte eine inverse Assoziation zwischen Anorexie und Brustkrebs (HR=0,62; 95% CI: 0,42–0,92) [49]. Osteoporose-Patientinnen mit massiver BMAT-Expansion zeigen ebenfalls keine erhöhte Brustkrebs-Inzidenz. Diese epidemiologischen Daten falsifizieren die Exosom-Hypothese direkt.

Achtens: Die Exosom-Hypothese stärkt das Gegenargument. Paradoxerweise spricht exosomaler Transport gegen Lechner: Wenn BMAT-Exosomen RANTES-M systemisch verteilen, erhöhen sie die anti-tumorale Immunüberwachung an distanten Orten. Die chirurgische Entfernung von NICO eliminiert dann nicht nur die lokale, sondern auch die exosom-vermittelte systemische Immunprotektion. Das macht die NICO-Chirurgie noch kontraproduktiver als im rein lokalen Szenario.

6.6 Bradford-Hill-Kriterien

Die systematische Prüfung der neun Bradford-Hill-Kausalitätskriterien ergibt ein finales Bild für die Lechner-Hypothese: 0–1 von 9 Kriterien erfüllt (Tabelle 1). Keine Dosisabhängigkeit, keine zeitliche Abfolge, keine biologische Plausibilität, keine Konsistenz, keine Spezifität, keine unabhängige Replikation.

Tabelle 1: Bewertung der Lechner-Hypothese nach Bradford-Hill-Kriterien. Ergebnis: 0–1 von 9 Kriterien erfüllt.

Kriterium	Lechner-Hypothese	Bewertung
Stärke der Assoziation	Nur eine Studie, n=23, keine unabhängige Replikation	Nicht erfüllt



Konsistenz	Keine Replikation durch unabhängige Gruppen	Nicht erfüllt
Spezifität	RANTES in vielen Geweben konstitutiv exprimiert [26]	Nicht erfüllt
Zeitliche Abfolge	Nicht untersucht (Querschnitt)	Nicht erfüllt
Dosis-Wirkung	Keine Korrelation zwischen RANTES-Höhe und Tumorstadium	Nicht erfüllt
Plausibilität	RANTES-O inaktiv; Kontext ignoriert [22,23]	Nicht erfüllt
Kohärenz	Widerspricht BMAT-Physiologie [10,12]	Nicht erfüllt
Experiment	Keine interventionellen Studien	Nicht erfüllt
Analogie	Fraglich: andere Fettdepots → Brustkrebs?	0–1

7. MISSVERSTÄNDNIS VI: PSEUDOWISSENSCHAFTLICHE DIAGNOSTIK

7.1 Cavitat und verwandte Ultraschallgeräte

Die Diagnostik von NICO/FDOJ stützt sich wesentlich auf Cavitat und verwandte Ultraschallgeräte (CaviTAU), die durch transalveoläre Ultraschallmessung „Kavitationen“ im Kieferknochen detektieren sollen. Die FDA lehnte eine diagnostische Zulassung für NICO ab. Heir (2025) dokumentiert, dass die Befunde dieser Geräte weder standardisiert noch validiert sind [9]. Sekundo et al. (2022) fanden keinen Gold-Standard für die NICO-Diagnostik [8].

7.2 Zirkuläre Validierung

Die Validierungsstrategie ist methodisch fehlerhaft: Ultraschallbefund → operative Ausräumung → Histologie des entfernten Gewebes → Bestätigung des Befundes. Diese Logik ist zirkulär, weil die Kontrollgruppe fehlt – es wird nie „normaler“ Knochen operiert und histologisch verglichen. Zudem ist Fettgewebe im Knochen Teil der normalen BMAT-Expansion [10,12] und kein pathognomonischer Befund.

7.3 Hohe Falsch-Positiv-Raten und Kadaverbefunde

Zuniga (2000) wies nach, dass Knochenkavitationen in Kadaver-Proben routinemäßig vorkommen [4] – sie sind Teil der normalen Anatomie, nicht Marker einer Pathologie. Cone-Beam-CT zeigt radioluciente Areale bei 45–65% asymptomatischer Kontrollpersonen über 60 Jahren. Die meisten Validierungsstudien stammen von Bouquot, Lechner oder Herstellern bzw. Vertreibern der Geräte. Eine unabhängige Validierung durch Dritte fehlt vollständig. Normal-anatomische Variationen wie physiologisches Fettmark, normale Markräume und altersbedingte

Markrekongressionen werden durch diese Geräte als „pathologische Kavitationen“ interpretiert.

7.4 Covered Socket Residuum (CSR): Physiologische Variante statt Pathologie

Ghanaati et al. (2026) führten den Begriff Covered Socket Residuum (CSR) ein: intraossäre nicht-mineralisierte Areale an ehemaligen Extraktionsstellen, die radiologisch sichtbar sind, aber ein physiologisches Ergebnis der Extraktionsheilung darstellen [42]. Das narrative Review fasste die verfügbare Evidenz zusammen und identifizierte relevante Forschungslücken. Die Autoren betonen, dass CSR nicht mit FDOJ oder NICO gleichgesetzt werden darf, da CSR eine radiologisch-morphologische Beobachtung ist, während FDOJ/NICO eine histopathologische Bestätigung erfordern würden – die in der Praxis selten erfolgt. Die Studie zeigt zudem, dass Kavitationen auch bei klinisch gesunden Personen ohne Symptome auftreten [42]. Bereits zuvor hatten Ghanaati et al. (2025) in einer radiologischen Studie an Prämolarextraktionsstellen gezeigt, dass die Alveolenheilung einem programmierten Socket-Kollaps folgt, bei dem die Entwicklung von Kavitationen Teil der normalen Heilungskaskade ist – nicht Ausdruck pathologischer Prozesse [43]. Diese Befunde untergraben das CaviTAU-Diagnoseprinzip direkt: Was als „pathologische Kavitation“ detektiert wird, kann schlicht ein physiologisches CSR sein. Bemerkenswert ist, dass Lechner als Co-Autor der CSR-Publikation firmiert – was die Frage aufwirft, wie diese physiologische Interpretation mit der simultanen Propagierung chirurgischer FDOJ-Interventionen vereinbar ist.

8. MISSVERSTÄNDNIS VII: DIE CHIRURGISCHE INTER- VENTION

8.1 Fehlende Evidenz

Es existieren keine randomisierten, kontrollierten Studien zur NICO-Chirurgie. Outcome-Berichte basieren ausschließlich auf unkontrollierten Fallserien mit hohem Placebo-Effekt-Risiko und potenziellem Publication Bias [8]. Die Behandlungsergebnisse variieren drastisch: 66–100% Schmerzremission in manchen Berichten, aber auch ausbleibende Besserung und Rezidive bei bis zu einem Drittel der Fälle [8]. Heir (2025) dokumentiert, dass eine MedLine-Suche ergab, dass sechs von acht NICO-Artikeln von einem bestimmten NICO-Befürworter verfasst oder mitverfasst wurden [9].

8.2 Was bei NICO-Entfernung tatsächlich entfernt wird

Die operative Ausräumung eines vermeintlichen NICO entfernt funktionelles BMAT mit all seinen Funktionen: Hämatopoetische Stammzell-Nische, systemische endokrine Funktionen (Adiponectin, Leptin, DPP4, RANKL), immunologische Unterstützungsfunktionen und lokale metabolische Kapazität [10,11]. Das Granulationsgewebe, das den entfernten Bereich füllt, kann diese Funktionen nicht ersetzen.

8.3 Postoperative pro-tumorale Inflammation: Das Chirurgie-Paradoxon

Die NICO-Chirurgie hat eine bisher nicht diskutierte kontraproduktive Dimension: Jedes chirurgische Trauma induziert eine akute systemische Inflamationsreaktion mit Freisetzung von Alarmin-Signalen (HMGB1, S100-Proteine, ATP) und Zytokin-Peaks in den ersten 1–3 Ta-

gen postoperativ: IL-1 β (50–200 pg/mL), IL-6 (100–400 pg/mL) und TNF- α (20–100 pg/mL). Speziell IL-6 aktiviert STAT3-Signaling in Tumorzellen und fördert Proliferation (+30–50%), Invasion (+40–70%) und Chemoresistenz durch Hochregulation anti-apoptotischer Proteine (BCL-2, Survivin) und Multidrug-Resistance-Pumpen (MDR1). TNF- α induziert paradoxerweise NF- κ B-abhängige Tumorprogression über anti-apoptotische Programme (cIAP1/2, XIAP), Matrix-Metalloproteinasen (MMP2, MMP9) und Angiogenese-Faktoren (VEGF, IL-8). Die Dauer dieser pro-tumoralen Inflammation beträgt 3–10 Tage bei normaler Wundheilung, kann aber bei gestörter Heilung (ältere Patienten, Diabetiker, Raucher) auf 2–4 Wochen verlängert sein. Die NICO-Chirurgie tauscht somit konstitutive anti-tumorale Immunüberwachung (CCL5 $\rightarrow$ NK-Zellen, CD8+ T-Zellen, kontinuierlich) gegen temporäre, aber potente pro-tumorale Inflammation (IL-6/TNF- α $\rightarrow$ Tumorwachstumsförderung). Für Krebspatientinnen, denen NICO-Kürettage als „Krebsprävention“ empfohlen wird, ist dieses Risiko-Benefit-Verhältnis besonders ungünstig: Elimination protektiver Mechanismen (permanent) plus transiente pro-tumorale Stimulation plus chirurgische Komplikationsrisiken (Infektion 2–5%, Nervschädigung 0,5–2%, pathologische Frakturen bei extensiver Kürettage).

8.4 Das Senolytik-Argument

Wenn Kieferknochen-BMAT tatsächlich pathologisch wäre – etwa durch seneszente Zellen im Sinne der SASP-Hypothese (Senescence-Associated Secretory Phenotype) –, dann wäre die wissenschaftlich rationale Therapie nicht Chirurgie, sondern Senolytik. Chandra et al. zeigten, dass der senolytische Cocktail Dasatinib + Quercetin (D+Q) seneszente Knochenmarkzellen eliminiert und BMAT in gealterten und bestrahlten Knochen reduziert [28]. Islam et al. (2023) bestätigten, dass D+Q altersbedingte Seneszenz und Inflammation in Fettgewebe attenuiert und die metabolische Funktion verbessert [29]. Dass niemand in der NICO-Szene Senolytica diskutiert, zeigt ein fehlendes Verständnis der BMAT-Biologie: Wenn das Gewebe wirklich pathologisch wäre, gäbe es eine pharmakologische Lösung – keine chirurgische.

8.5 Warum Patienten nach NICO-Chirurgie Besserung erleben – Das tolerogene Immunmilieu-Modell

Die berichtete subjektive Symptombesserung nach NICO-Chirurgie wird von Befürwortern regelmäßig als Beweis für die Existenz einer NICO-Pathologie herangezogen. Diese Argumentation verkennt jedoch die komplexe Immunbiologie des Knochenmarkfettgewebes. Die NAM-Dentistry Systematic bietet eine vollständige biologische Erklärung für die beobachteten klinischen Effekte – eine Erklärung, die ohne die Annahme einer NICO-Pathologie auskommt und stattdessen auf der bewährten BMAT-Biologie basiert.

8.5.1 Das BMAT-Immunmilieu: Zelluläre Architektur

Knochenmarkfettgewebe ist kein passiver Raumfüller, sondern ein immunologisch hochaktives Organ mit einer präzise orchestrierten tolerogenen Mikroumgebung [10,11,32]. Costa et al. (2025) wiesen erstmals nach, dass humane Knochenmark-Adipozyten FOXP3 exprimieren – den Master-Transkriptionsfaktor für regulatorische T-Zellen (Tregs) – mit einer Fold Change von 3,08 ($p < 0,0001$) [32]. FOXP3 galt bisher als Treg-spezifischer Marker; seine Expression in Knochenmark-Adipozyten zeigt, dass BMAT direkt an der lokalen Immunregulation beteiligt ist. Die Genexpressionsanalyse zeigte gleichzeitig eine Hochregulation von CXCL5, CCL5, PF4 und PPBP – allesamt mit immunsuppressiven Eigenschaften [32]. Von 17 Genen der Core-Enrichment-Analyse hatten 10 dokumentierte anti-inflammatorische oder immunsuppressive Funktionen [32].

Die tolerogene Mikroumgebung des BMAT umfasst mehrere zelluläre Akteure, die synergistisch wirken. Regulatorische T-Zellen (CD4+CD25+FOXP3+ Tregs) akkumulieren im Knochenmark und unterdrücken Effektor-T-Zellen und dendritische Zellen durch Hemmung ihrer Differenzierung, Funktion und Reifung. In der Knochenmatrix sammeln sich Tregs gezielt an Orten intensiven Knochenumbaus und hemmen die Osteoklastenaktivität über CTLA-4-vermittelte Zell-Zell-Kontakte [35]. PPAR γ -abhängige Treg-Subpopulationen im Fettgewebe spielen eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung der lokalen Immuntoleranz.

M2-Makrophagen bilden den zweiten tragenden Pfeiler des tolerogenen Milieus. Knochen-

mark-Mesenchymstammzellen (BMSCs) induzieren die Differenzierung von Monozyten zu CD163+CD206+ M2-Makrophagen, die IL-10 und CCL18 sezernieren. CCL18 verstärkt seinerseits die Treg-Induktion in einem positiven Feedbackloop. MSCs hemmen die pro-inflammatorischen Funktionen von dendritischen Zellen und Makrophagen und verschieben deren Polarisierung in Richtung einer immunsuppressiven Antwort. TNF- α und MIP-1 β , die von Makrophagen und reifen dendritischen Zellen produziert werden, werden unter MSC-Einfluss unterdrückt.

Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) – unreife myeloische Zellen, die im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen entstehen – vervollständigen das tolerogene Netzwerk. MDSCs hemmen T-Zell-Aktivierung, induzieren T-Zell-Anergie, unterdrücken NK-Zell-Zytotoxizität und polarisieren Makrophagen zum M2-Phänotyp durch IL-10-Produktion. Adipozyten gehören zu den Zelltypen, die MDSC-regulierende Moleküle produzieren. Die CCL5/CCR5-Achse spielt eine zentrale Rolle bei der MDSC-Rekrutierung und -Differenzierung – ausgerechnet jenes Chemokin, dessen Erhöhung im FDOJ als Pathologiebeweis interpretiert wird.

8.5.2 Das BMAT-Sekretom: Molekulare Mediatoren

Knochenmark-Adipozyten sezernieren ein spezifisches Sekretom, das sich von subkutanem Fettgewebe unterscheidet [33]. Miggitsch et al. (2019) zeigten, dass humane femurale Knochenmark-Adipozyten (fMAT) im Vergleich zu subkutanem Weißen Fettgewebe (tsWAT) erhöhte Expression von IL-7 und IL-15 (T-Zell-Überlebensfaktoren), IL-6 und TNF- α aufweisen, bei gleichzeitiger Sekretion von Adiponectin und Leptin [33]. Dieses Profil zeigt, dass BMAT immunregulatorische Funktionen ausübt, die über die reine Fettspeicherung hinausgehen.

Die zentralen molekularen Mediatoren des tolerogenen Milieus umfassen: (a) Prostaglandin E2 (PGE2), das die suppressive Funktion von MDSCs verstärkt und die Treg-Induktion über COX-2-Pathway fördert; (b) Indoleamine-2,3-Dioxygenase (IDO), die Tryptophan zu Kynurenin katabolisiert und dadurch T-Zell-Aktivierung hemmt – ein Pathway, der in der NAM-Dentistry Systematic als Kynurenin-Shift zentral für die Silent-Inflammation-Säule ist [30]; (c) TGF- β , das konstitutiv von MSCs exprimiert wird und Treg-Expansion fördert; (d) IL-10, das von M2-Ma-

krophagen, Tregs und MDSCs produziert wird und dendritische Zellen in tolerogene Richtung verschiebt; (e) HLA-G5, ein nicht-klassisches HLA-Klasse-I-Molekül, das T-Zell-Funktion unterdrückt und Treg-Induktion vermittelt; (f) Adiponectin, das in BMAT produziert wird und IFN- γ und IL-17-produzierende T-Lymphozyten reduziert.

8.5.3 Das Drei-Phasen-Modell der postoperativen Symptomveränderung

Phase 1 – Akuter Verlust der lokalen Immunsuppression (Tage 1–14): Die chirurgische Kürettage eines BMAT-reichen Kieferknochenareals entfernt schlagartig das gesamte tolerogene Immunmilieu: Tregs, MDSCs, M2-Makrophagen, anti-inflammatorische Adipokine (Adiponectin, IL-10),IDO-vermittelte Tryptophan-Depletion und PGE2-Signale. Der Organismus verliert die lokale Immunsuppression. Pro-inflammatorische Signale (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β), die zuvor durch das tolerogene Milieu gedämpft wurden, werden nicht mehr unterdrückt. Gleichzeitig setzt die chirurgische Wundheilung klassische Heilungsmechanismen in Gang: Wachstumsfaktor-Freisetzung, Neovaskularisierung, lokale Stammzell-Aktivierung. Die Kombination aus Wegfall der Immunsuppression und aktiver Wundheilung erzeugt ein pro-inflammatorisches Fenster, das subjektiv als Symptombesserung wahrgenommen werden kann – vergleichbar mit dem „Energiekick“, den Patienten nach Kortison-Entzug berichten.

Phase 2 – BMAT-Re-Formation als physiologische Knochendefekt-Reaktion (Wochen 2–12): Der durch die Chirurgie geschaffene Knochendefekt löst eine vorhersagbare Kaskade aus: Knochenmark-Stromazellen (BMSCs) werden aktiviert, und Adipo-CAR-Zellen (CXCL12 Abundant Reticular Cells) – die als Präadipozyten im zentralen Knochenmark abundant sind – beginnen, neue Adipozyten zu bilden [36]. Ambrosi et al. (2017) zeigten, dass Knochendefekte die Expansion der adipogenen Linie stimulieren [34]. Loeffler et al. (2023) beschrieben, dass BMAT am Frakturort de novo rekrutiert wird oder dass präexistierende lokale Adipozyten durch zelluläre Plastizität in einen regenerations-unterstützenden Phänotyp konvertieren [35]. Die BMAT-Expansion nach Knochendefekten ist keine Pathologie, sondern dient der Energieversorgung des regenerierenden Gewebes und der Aufrechterhaltung der hämatopoetischen Stammzell-Nische.



Phase 3 – Rückkehr des tolerogenen Milieus (Monate 3–12): Mit der Re-Formation des BMAT kehrt das tolerogene Immunmilieu zurück: Tregs werden wieder lokal rekrutiert und durch FOXP3-Expression in Adipozyten unterstützt [32], M2-Makrophagen werden durch das MSC-Sekretom repolarisiert, MDSCs werden durch adipozyten-derivierte Faktoren wiederhergestellt, und anti-inflammatorische Adipokine (Adiponectin, IL-10) werden wieder sezerniert. Die immunsuppressive Homöostase wird wiederhergestellt. Wenn Patienten in dieser Phase erneut Symptome berichten („Rezidiv“), bestätigt dies das Modell: Es handelt sich nicht um eine Rückkehr der „Erkrankung“, sondern um die Wiederherstellung des physiologischen Zustands.

8.5.4 Erklärungskraft des Modells

Dieses Drei-Phasen-Modell erklärt sämtliche klinischen Beobachtungen der NICO-Chirurgie, ohne die Annahme einer NICO-Pathologie zu benötigen: Die initiale Besserungsrate von 60–70% entspricht dem erwartbaren Effekt eines akuten Wegfalls der lokalen Immunsuppression in Kombination mit chirurgischen Wundheilungsprozessen und PRF-Augmentation. Die Rezidivrate von bis zu einem Drittel [8] entspricht der erwartbaren BMAT-Re-Formation. Die Variabilität der Ergebnisse spiegelt individuelle Unterschiede in BMAT-Menge, Immunstatus und Regenerationskapazität wider. Die berichtete Verbesserung bei „systemischen“ Beschwerden (chronische Müdigkeit, Gelenkschmerzen, kognitive Symptome) lässt sich durch den akuten Wegfall der IDO-vermittelten Tryptophan-Depletion und den daraus resultierenden Kynurenin-Shift erklären – ein Mechanismus, der in der NAM-Dentistry Systematic zentral für die Achse zwischen oraler Silent Inflammation und systemischen Effekten ist [30].

Entscheidend ist: Dieses Modell stellt keinen Bias dar, sondern die erwartbare Konsequenz der BMAT-Biologie. Es liefert eine testbare Hypothese: Wenn das tolerogene Immunmilieu kausal für die postoperative Besserung verantwortlich ist, dann sollten sich die FOXP3+Treg-Zahlen im lokalen Gewebe nach Chirurgie vorübergehend reduzieren und über Monate re-formieren – ein Experiment, das mit Standard-Immunhistochemie durchführbar wäre. Ohne eine Sham-Chirurgie-Kontrollgruppe, die das gleiche Knochenvolumen ohne BMAT-Entfernung operiert, bleibt jede Effekt-Zuschreibung an eine NICO-Pathologie wissenschaftlich nicht haltbar.

8.6 Ethische Dimension: Informed Consent

Wenn Patienten auf Basis nicht-validierter Diagnostik (Cavitat/CaviTAU ohne unabhängige Validierung [8,9]) und schwacher Evidenz (0–1 von 9 Bradford-Hill-Kriterien erfüllt) operiert werden, ohne über den kontroversen Status der Diagnose aufgeklärt zu werden, besteht ein erhebliches Problem des Informed Consent. Die AAE hat die Empfehlung zur NICO-bezogenen Zahnextraktion ausdrücklich als unethisch eingestuft [6]. Sciubba (2009) kritisierte die Abwesenheit jeglicher Ethikkommissions-Genehmigung in der NICO-Literatur [5]. Patienten haben ein Recht darauf zu erfahren, dass die Diagnose NICO/FDOJ nicht in ICD-10/ICD-11 aufgenommen ist, dass kein systematisches Review die Wirksamkeit der Therapie belegen konnte [8], und dass die Diagnostik nicht unabhängig validiert wurde.

8.7 Finanzielle Interessenkonflikte

Heir (2025) dokumentiert aggressives Marketing für NICO-bezogene Diagnostik und Therapie aus der Szene der holistischen, integrativen und biologischen Zahnarztpraxen [9]. Die Tatsache, dass häufig Diagnostik-Geräte (Cavitat/CaviTAU), Chirurgie und Nachbehandlung (PRF, Ozontherapie, Infusionen) in derselben Praxis angeboten werden, schafft einen systemischen finanziellen Bias, der bei der Bewertung der publizierten Outcome-Daten berücksichtigt werden muss.

8.8 Planetary Health: Der ökologische Fußabdruck nicht-indizierter Chirurgie

Die NICO-Kontroverse hat eine bisher nicht beachtete Dimension: Planetary Health. MacNeill et al. (2017) quantifizierten erstmals den CO₂-Fußabdruck chirurgischer Zentren und ermittelten 3.200–5.200 Tonnen CO₂-Äquivalente pro Jahr und Standort – mit durchschnittlich 188 Tonnen CO₂e pro Operationssaal und Jahr [37]. OP-Säle verbrauchen das Drei- bis Sechsfache der Energie anderer Krankenhausbereiche. Heizungs-, Lüftungs- und Klimaanlage machen 90–99% des OP-Energieverbrauchs aus, dazu kommen Anästhesiegase, Einwegmaterialien, Sterilisationsenergie und medizinischer Abfall.



Für die Zahnmedizin wurden CO₂-Fußabdrücke zwischen 0,73 und 71 kg CO₂e pro Eingriff berichtet, je nach Komplexität [38]. Eine NICO-Kürettage mit PRF-Augmentation, Ozontherapie und Nachkontrollen liegt am oberen Ende dieses Spektrums. Wenn Tausende Patienten auf Basis nicht-validierter Diagnostik (0–1 von 9 Bradford-Hill-Kriterien erfüllt [8]) operiert werden, entsteht ein kumulativer ökologischer Fußabdruck für eine Indikation, die keine klinische Entität im Sinne der ICD-Klassifikation darstellt.

Die Lancet Planetary Health Commission betont, dass die Reduktion von Overtreatment und unnötiger Chirurgie eine der effektivsten Strategien zur Senkung des CO₂-Fußabdrucks im Gesundheitswesen ist [37,38]. Das Prinzip „Primum non nocere“ erhält hier eine planetare Dimension: Nicht nur der einzelne Patient, sondern auch die globalen Ökosysteme werden durch nicht-indizierte Eingriffe geschädigt. Alternativstrategien wie Senolytica (Dasatinib + Quercetin [28,29]) – wobei Quercetin ein pflanzliches Flavonoid ist – würden selbst bei hypothetischer BMAT-Pathologie einen Bruchteil des ökologischen Fußabdrucks einer chirurgischen Intervention verursachen. Die NAM-Dentistry Systematic fordert daher auch aus Planetary-Health-Perspektive eine Rückkehr zur evidenzbasierten Indikationsstellung [30].

9. EINORDNUNG IN DIE NAM-DENTISTRY SYSTEMATIC

9.1 Die drei NAM-Säulen und NICO

Die NAM-Dentistry Systematic basiert auf drei Säulen: Toxifikation, Silent Inflammation und Dynamische Funktion [30]. NICO/FDOJ wird in der biologischen Zahnmedizin häufig als Ausdruck aller drei Säulen propagiert – eine Zuordnung, die bei präziser Analyse nicht haltbar ist.

9.1.1 NAM-Säule 2: Silent Inflammation

Die NAM-Säule 2 umfasst echte inflammatorische Prozesse: Gingivitis, Parodontitis (PA), periapikale Pathologien (PPA), Ostitis, Osteomyelitis und Zysten. Alle diese Entitäten produzieren Zytokine und Interleukine, die über den Kynurenin-Pathway-Shift systemische Auswirkungen haben. Das vermeintliche „NICO“ zeigt hingegen keine klassischen Entzündungszeichen – TNF- α und IL-6 sind nicht erhöht. Es ist daher kein Ausdruck von Silent Inflammation im NAM-Sinne.

9.1.2 NICO ist keine mitochondriale Blockade

Ein besonders hartnäckiges Missverständnis in der biologischen Zahnmedizin ist die Verortung von NICO als „dentale mitochondriale Blockade“. FDOJ/NICO repräsentiert physiologisches BMAT mit anti-inflammatorischen und metabolischen Funktionen [10,12] – es ist weder eine Blockade noch ein pathologischer Herd. Die Verwechslung entsteht durch unkritische Übertragung des Herdbegriffs der Ganzheitsmedizin auf ein Gewebe, das bei genauer Betrachtung physiologisch aktiv ist.



9.2 Hormesis-Vorwärtsverweis: RANTES im Dosis-Kontext

Die Dosisabhängigkeit der RANTES-Wirkung lässt sich in den Kontext der Hormesis-Forschung einordnen [31]: Niedrige RANTES-Konzentrationen (Monomere) haben physiologische immunregulatorische Funktionen, mittlere Konzentrationen zeigen immunmodulatorische Effekte bei aktiver Inflammation, und hohe Gesamt-RANTES-Konzentrationen (Oligomer-dominiert, wie in BMAT) sind biologisch inaktiv. Dieses biphasische Muster entspricht der hormetischen Dosis-Wirkungs-Kurve. Die detaillierte Darstellung der hormetischen Mechanismen im Oraliom findet sich in Band 2 dieser Trilogie („Das Oraliom trifft Hormesis“).

Die in Band 2 dargestellte überlagerte Hormesis [66] verdient im NICO-Kontext besondere Beachtung: Im Pankreaskarzinom invertiert das saure Tumormikromilieu (pH 6,0–6,5) die RANTES-Wirkung – über 70% des Chemokins oligomerisiert zu rezeptorinaktivem RANTES-O, während die verbleibenden Monomere bevorzugt immunsuppressive Tregs statt Effektorzellen rekrutieren. Das Ergebnis ist eine biphasische Gesamtkurve, bei der niedrig-physiologische Konzentrationen Immunüberwachung aktivieren, während hohe tumorassoziierte Konzentrationen immunsuppressiv wirken [31]. Diese Kurve entsteht nicht aus einem singulären Dosisseffekt, sondern aus der Konvergenz dreier nicht-hormetischer Einzelmechanismen (Oligomerisierung, Zielzell-Selektivität, Rezeptor-Bindungsverhalten) – ein Phänomen, das Band 2 als überlagerte Hormesis bezeichnet. Für die NICO-Debatte ist die Parallele direkt: Auch im Kieferknochen invertiert ein Kontextfaktor – Zahnverlust mit Wegfall der Piezo1/2-Aktivierung – die mechanische Hormesis-Kurve. BMAT expandiert, Ccl2 steigt, das Immunmilieu verändert sich [66]. In beiden Fällen bestimmt der Gewebekontext, ob RANTES protektiv oder pathologisch wirkt. Lechners Fehler besteht darin, erhöhte RANTES-Werte kontextfrei als pathologisch zu interpretieren, ohne die Hormesis-Inversion und den Oligomerisierungsstatus zu berücksichtigen.

9.3 VDR-Aktivierung und RANTES-Suppression: Therapeutische Relevanz

Ein in Band 1 [44] beschriebener Mechanismus verdient besondere Beachtung im NICO-Kontext: Die VDR-Aktivierung durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ supprimiert die NF- κB -abhängige RANTES-Expres-



sion dosisabhängig [64,65]. Dieser Befund hat dreifache Relevanz für die NICO/FDOJ-Debatte. Erstens bietet er einen pharmakologischen Ansatz zur RANTES-Reduktion, der chirurgische Eingriffe erübrigt – analog zum Senolytik-Argument (vgl. 8.4). Zweitens erklärt er, warum Vitamin-D-Mangel – der bei NICO-Patienten bislang nicht systematisch erhoben wurde – die lokale RANTES-Expression enthämmen könnte: Ohne ausreichende VDR-Aktivierung entfällt die physiologische Bremse der NF- κ B-Kaskade. Drittens wirft er eine methodische Frage auf: Wurde der Vitamin-D-Status in irgendeiner NICO-Studie als Confounder kontrolliert? Die Antwort ist nein. Es ist denkbar, dass ein Teil der beobachteten RANTES-Erhöhungen im NICO-Gewebe schlicht Vitamin-D-Mangel reflektiert und nicht eine eigenständige Gewebepathologie. Bevor chirurgische Konsequenzen aus erhöhten RANTES-Werten gezogen werden, wäre die Bestimmung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ als Mindestanforderung zu erwarten.

10. EPISTEMOLOGISCHE LEHREN AUS DER NICO-KONTROVERSE

10.1 Molekülnamen sind keine Funktionsbeschreibungen

Die biomedizinische Forschung verwendet Proteinamen als Shorthand für Funktionen: TNF- α → Entzündung, VEGF → Angiogenese, RANTES → Chemotaxis. Diese Vereinfachung ignoriert Kontextabhängigkeit, Dosisabhängigkeit, Oligomerisierungszustand, Rezeptor-Verfügbarkeit, post-translationale Modifikationen, Mikroumgebung und zeitliche Dynamik. Das NICO-Paradigma ist ein Paradebeispiel für die Konsequenzen dieser Vereinfachung.

10.2 Herdendenken und Autoreferenzierung

Die NICO/FDOJ-Bewegung illustriert, wie sich wissenschaftlich unzureichend belegte Konzepte durch Wiederholung, Autoreferenzierung und fehlende externe Kritik in einer Fachcommunity verfestigen können. Die Mehrheit der publizierten Literatur stammt von einer kleinen Gruppe von Autoren, die gegenseitig zitieren [8,9]. Unabhängige Replikationsstudien fehlen. Kritische Analysen werden als „unaufgeschlossen“ abgetan. Die Erfahrung aus Zuniga (2000) [4], Sciubba (2009) [5], Sekundo (2022) [8] und Heir (2025) [9] zeigt: Über 25 Jahre externer Kritik haben das Paradigma kaum verändert – ein Muster, das an Kuhn'sche Anomalie-Akkumulation erinnert.

10.3 Die Gefahr voreiliger klinischer Übersetzung

Die Übersetzung einer ungesicherten Hypothese in invasive chirurgische Praxis – ohne randomisierte kontrollierte Studien, ohne unabhängige Validierung der Diagnostik, ohne Verständnis



der molekularen Grundlagen – ist wissenschaftlich und ethisch problematisch. Tausende Patienten wurden auf Basis schwacher Evidenz operiert. Die NAM-Dentistry Systematic fordert eine Rückkehr zu evidenzbasierter Praxis [30].

11. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND FORDERUNGEN

Die vorliegende Analyse deckt sieben zentrale Missverständnisse auf, die das NICO/FDOJ-Paradigma durchdringen. Im Kontrast zu echten, histopathologisch definierten Kieferosteonekrosen (MRONJ) mit klarer Ätiologie, validierten Diagnostika und internationalem Staging-System [18] fehlen bei NICO/FDOJ sämtliche Kriterien einer klinischen Entität.

Forderungen an die biologische Zahnmedizin:

Erstens: Die Diagnose NICO/FDOJ sollte nur nach Ausschluss physiologischer BMAT-Variationen gestellt werden – unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Lokalisation, Belastungsgeschichte und der rBMAT/cBMAT-Dichotomie [12,13].

Zweitens: RANTES-Messungen müssen die Oligomer-Monomer-Ratio berücksichtigen. Gesamt-RANTES-Werte per ELISA ohne Form-Spezifikation sind klinisch nicht interpretierbar [22,23]. Zudem muss die biologische Interpretation der drei konkurrierenden Hypothesen (protektive Quarantäne, pathologische Akkumulation, duales System) Rechnung tragen und die O→M-Konversionsrate bestimmt werden, bevor therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden dürfen. Als diagnostisches Rahmenwerk schlagen wir das M/O-Ratio (Monomer/Oligomer-Verhältnis) vor [66]: $M/O > 5$ zeigt akute Inflammation mit aktiver Immunrekrutierung an, $M/O 1-5$ entspricht physiologischer Homöostase, $M/O 0,1-1$ reflektiert konstitutive Produktion und BMAT-Depot-Funktion, $M/O < 0,1$ weist auf pathologische Oligomer-Akkumulation oder Quarantäne-Funktion hin. Für Kieferknochen-BMAT wäre ein M/O von 0,2–0,5 als physiologisch zu erwarten; ein Abfall unter 0,05 könnte den Übergang in Phase 3 (irreversible Akkumulation) anzeigen. Ohne Bestimmung des M/O-Ratio bleibt jeder gemessene RANTES-Wert biologisch nicht interpretierbar.

Drittens: Chirurgische Interventionen dürfen nur auf Basis validierter Diagnostik und nachgewiesener Kausalität empfohlen werden. Das Senolytik-Argument [28,29] zeigt, dass selbst bei

hypothetischer BMAT-Pathologie pharmakologische Ansätze der Chirurgie vorzuziehen wären. Das tolerogene Immunmilieu-Modell [32,33,34] erklärt die postoperative Symptombesserung vollständig durch BMAT-Biologie – ohne die Annahme einer NICO-Pathologie.

Viertens: Patienten müssen im Rahmen des Informed Consent über den kontroversen Status der Diagnose aufgeklärt werden, einschließlich der Tatsache, dass NICO/FDOJ nicht in ICD-10/ICD-11 gelistet ist und kein systematisches Review die Wirksamkeit belegt [5,6,8].

Fünftens: Unabhängige, multizentrische Studien mit angemessenen Kontrollgruppen sind unverzichtbar, bevor invasive Verfahren als Standardtherapie propagiert werden.

Sechstens: Aus Planetary-Health-Perspektive erfordert jede chirurgische Indikation eine evidenzbasierte Rechtfertigung ihres ökologischen Fußabdrucks [37,38]. Nicht-indizierte Kieferchirurgie auf Basis nicht-validierter Diagnostik widerspricht dem Prinzip der nachhaltigen Gesundheitsversorgung.

Siebtens: Das Konzept des Covered Socket Residuum (CSR) [42,43] muss in die differenzialdiagnostische Beurteilung radiologischer Kavitationsbefunde einbezogen werden. Intraossäre nichtmineralisierte Areale an ehemaligen Extraktionsstellen können physiologische Heilungsvarianten darstellen und dürfen nicht automatisch als Pathologie interpretiert werden.

Manuskript eingereicht: Februar 2026 | Interessenkonflikt: Keine | Finanzierung: Eigenfinanzierung

© 2026 NAM-Institut, Salzburg | NAM-Dentistry Systematic

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Bouquot JE, Roberts AM, Person P, Christian J. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis (NICO): Osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):307-319.
- [2] Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated signaling pathways of chemokine RANTES/CCL5 in osteopathies of jawbone in breast cancer patients. *Breast Cancer (Auckl).* 2014;8:89-96.
- [3] Lechner J, Schulz T, Lejeune B, von Baehr V. Jawbone cavitation expressed RANTES/CCL5: case studies linking silent inflammation in the jawbone with epistemology of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2021;13:225-240.
- [4] Zuniga JR. Challenging the neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis concept. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(9):1021-1028. doi:10.1053/joms.2000.8745.
- [5] Sciubba JJ. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis: a status report. *Oral Dis.* 2009;15(5):309-312. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01532.x.
- [6] American Association of Endodontists (AAE). Position Statement on NICO Lesions. Chicago, IL: AAE; 2012.
- [7] Aetna Clinical Policy Bulletin: Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis (NICO). Policy Number 0642. Updated 2023.
- [8] Sekundo C, Wiltfang J, Csuth M-E, et al. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis – A systematic review. *Oral Dis.* 2022;28(6):1448-1467. doi:10.1111/odi.13886.
- [9] Heir GM. Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis of the Jaw: Scientific Controversy

or Pseudoscience? J Pain Res. 2025;18:1213-1225.

[10] Marinelli Busilacchi E, Poloni A, Vici A, et al. Bone Marrow Adipose Tissue. Cells. 2024;13(10):838. doi:10.3390/cells13100838.

[11] Li Z, Hardij J, Bagchi DP, et al. Development, regulation, metabolism and function of bone marrow adipose tissues. Bone. 2018;110:134-140. doi:10.1016/j.bone.2018.01.008.

[12] Scheller EL, Doucette CR, Learman BS, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. Nat Commun. 2015;6:7808. doi:10.1038/ncomms8808.

[13] Zhang X, Tian L, Majumdar A, Scheller EL. Function and regulation of bone marrow adipose tissue in health and disease: state of the field and clinical considerations. Endocr Rev. 2024;45(4):594-639. doi:10.1210/endrev/bnae015.

[14] Bone Marrow Adiposity Society (BMAS). Experimental analysis of bone marrow adipose tissue and bone marrow adipocytes: An update from the BMAS. Exp Hematol. 2025. doi:10.1016/j.exphem.2025.104677.

[15] Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006;1092:385-396.

[16] Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, et al. Osteocyte necrosis triggers osteoclast-mediated bone loss through macrophage-inducible C-type lectin. J Clin Invest. 2020;130(9):4811-4830.

[17] Zhao Y, Wang X, Liu Q, et al. From death to birth: how osteocyte death promotes osteoclast formation. Front Cell Dev Biol. 2025;13:1528701.

[18] Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022;80(5):920-943.

- [19] Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, et al. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *World J Orthop.* 2015;6(8):590-601.
- [20] Gamonal J, Bascones A, Jorge O, Silva A. Chemokine RANTES in gingival crevicular fluid of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(9):675-681.
- [21] Schall TJ, Jongstra J, Dyer BJ, et al. A human T cell-specific molecule is a member of a new gene family. *J Immunol.* 1988;141(3):1018-25.
- [22] Proudfoot AE, Handel TM, Johnson Z, et al. Glycosaminoglycan binding and oligomerization are essential for the in vivo activity of certain chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(4):1885-90.
- [23] Baltus T, Weber KSC, Johnson Z, et al. Oligomerization of RANTES is required for CCR1-mediated arrest but not CCR5-mediated transmigration. *Blood.* 2003;102(6):1985-8.
- [24] Czaplewski LG, McKeating J, Sherborne B, et al. Identification of amino acid residues critical for aggregation of RANTES. *Biochemistry.* 1999;38(4):1169-77.
- [25] Dominiak M, Niemczyk W, Pitulaj A, Świenc W, Matys J. Fatty Degenerative Osteonecrosis of the Jaw: Bridging Molecular Insights and Clinical Practice—A Scoping Review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1853. doi:10.3390/ijms26051853.
- [26] Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1023-1033.
- [27] Qiu J, et al. CCL5 mediates breast cancer metastasis and prognosis through CCR5/Treg cells. *Front Oncol.* 2022;12:972383.
- [28] Chandra A, Lagnado AB, Farr JN, et al. Bone marrow adiposity in models of radiation- and aging-related bone loss is dependent on cellular senescence. *J Bone Miner Res.* 2022;37(5):997-

1011. doi:10.1002/jbmr.4537.

[29] Islam MT, Taday E, Allen S, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age. *Aging Cell*. 2023;22(2):e13767.

[30] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde. *NAM-Journal* 2025 Aug 25. doi:10.64447/2025nam0007.

[31] Calabrese EJ, Osakabe N, et al., Fritsch T, et al. Hormesis defines limits of lifespan. *Ageing Res Rev*. 2023;91:102074. doi:10.1016/j.arr.2023.102074.

[32] Costa SN, Pachón-Peña G, Dragon J, et al. Altered metabolomics and inflammatory transcriptomics in human bone marrow adipocytes after acute high calorie diet and acute fasting. *Front Endocrinol*. 2025;16:1591280. doi:10.3389/fendo.2025.1591280.

[33] Miggitsch C, Meryk A, Naismith E, et al. Human bone marrow adipocytes display distinct immune regulatory properties. *EBioMedicine*. 2019;46:387-398. doi:10.1016/j.ebiom.2019.07.023.

[34] Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell*. 2017;20(6):771-784.e6. doi:10.1016/j.stem.2017.02.009.

[35] Loeffler J, Duda GN, Sass FA, Dienelt A. The metabolic microenvironment steers bone tissue regeneration. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(2):99-110; Loeffler J, et al. The benefits of adipocyte metabolism in bone health and regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1104709. doi:10.3389/fcell.2023.1104709.

[36] Matsushita Y, Ono W, Ono N. Toward marrow adipocytes: Adipogenic trajectory of the bone marrow stromal cell lineage. *Front Endocrinol*. 2022;13:882297. doi:10.3389/fendo.2022.882297.

- [37] MacNeill AJ, Lillywhite R, Brown CJ. The impact of surgery on global climate: a carbon footprinting study of operating theatres in three health systems. *Lancet Planet Health*. 2017;1(9):e381-e388. doi:10.1016/S2542-5196(17)30162-6.
- [38] Drew J, Christie SD, Tyedmers P, et al. HealthcareLCA: an open-access living database of health-care environmental impact assessments. *Lancet Planet Health*. 2022;6(12):e1000-e1012. doi:10.1016/S2542-5196(22)00257-1.
- [39] Proudfoot AE. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):106-15. doi:10.1038/nri722.
- [40] Lechner J, Schmitt S, Novak N, Giner T, Csifra G. Quantitative Real-Time RT-PCR Verifying Gene Expression Profile of Cavitations Within Human Jaw Bone. *Biomedicines*. 2025;13(5):1144. doi:10.3390/biomedicines13051144.
- [41] Almeida LN, Chhangawala S, Malikzay A, et al. Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity. *Nat Commun*. 2020;11:1562. doi:10.1038/s41467-020-15375-w.
- [42] Ghanaati S, Heselich A, Lechner J, Sader R, Bouquot JE, Al-Maawi S. Jawbone Cavitations: Current Understanding and Conceptual Introduction of Covered Socket Residuum (CSR). *Bioengineering*. 2026;13(1):106. doi:10.3390/bioengineering13010106.
- [43] Ghanaati S, Śmieszek-Wilczewska J, Al-Maawi S, Heselich A, Sader R. After Extraction, Upper Premolars Undergo Programmed Socket Collapse with Development of Cavitations Rather than Complete Socket Healing: A Radiological Study. *Bioengineering*. 2025;12(2):128. doi:10.3390/bioengineering12020128.
- [44] Fritsch T, Schütz B, Rau T, Muss C. RANTES/CCL5: Molekulare Heterogenität, Systematische Klassifikation und Gewebespezifische Funktionen. RANTES-Trilogie Teil 1. *NAM-Journal*. 2. Januar 2026. doi:10.64447/2025nam0010.

- [45] Chen T, Guo J, Yang M, Zhu X, Cao X. Chemokine-containing exosomes are released from heat-stressed tumor cells via lipid raft-dependent pathway and act as efficient tumor vaccine. *J Immunol*. 2011;186(4):2219-2228. doi:10.4049/jimmunol.1002991.
- [46] Wahlgren J, Karlson Tde L, Glader P, Telemo E, Valadi H. Activated human T cells secrete exosomes that participate in IL-2 mediated immune response signaling. *PLoS One*. 2012;7(11):e49723. doi:10.1371/journal.pone.0049723.
- [47] Machlus KR, Johnson KE, Kulenthirarajan R, et al. CCL5 derived from platelets increases megakaryocyte proplatelet formation. *Blood*. 2016;127(7):921-926. doi:10.1182/blood-2015-05-644583.
- [48] Fazeli PK, Klibanski A. The paradox of marrow adipose tissue in anorexia nervosa. *Bone*. 2019;118:47-52. doi:10.1016/j.bone.2018.02.013.
- [49] Michels KB, Ekblom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA*. 2004;291(10):1226-1230; sowie: O'Brien KM, Whelan DR, Sandler DP, Weinberg CR. Eating disorders and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(2):206-215. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0587.
- [50] Black GV. *A Work on Special Dental Pathology*. Chicago: Medico-Dental Publishing; 1915.
- [51] Phemister DB. Repair of bone in the presence of aseptic necrosis resulting from fractures, transplantations, and vascular obstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 1930;12:769–787.
- [52] Phemister DB. Changes in bones and joints resulting from interruption of circulation. *Arch Surg*. 1940;41:436–472.
- [53] Voll R. Twenty years of electroacupuncture diagnosis in Germany: a progress report. *Am J Acupunct*. 1975;3(19):7–17.

- [54] Voll R. The phenomenon of medicine testing in electroacupuncture according to Voll. *Am J Acupunct.* 1980;8:97–104.
- [55] Lewith GT, Kenyon JN, Broomfield J, et al. Is electrodermal testing as effective as skin prick tests for diagnosing allergies? A double blind, randomised block design study. *BMJ.* 2001;322(7279):131–134.
- [56] Ratner EJ, Person P, Kleinman DJ, Shklar G, Socransky SS. Jawbone cavitations and trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;48(1):3–20.
- [57] Bouquot JE, Margolis M, Shankland W, Imbeau J. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU): new technology for evaluation of medullary diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2002;94:678–691.
- [58] Bouquot JE, LaMarche MG. Ischemic osteonecrosis under fixed partial denture pontics: radiographic and microscopic features in 38 patients with chronic pain. *J Prosthet Dent.* 1999;81(2):148–158.
- [59] Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? *Int J Gen Med.* 2013;6:277–290.
- [60] Lechner J, Mayer W. Immune messengers in neuralgia inducing cavitational osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. *Eur J Integr Med.* 2010;2(2):71–77.
- [61] Lechner J, Schuett S, von Baehr V. Aseptic-avascular osteonecrosis: local ‘silent inflammation’ in the jawbone and RANTES/CCL5 overexpression. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2017;9:99–109.
- [62] Lechner J, Rudi T, von Baehr V. Osteoimmunology of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and RANTES/CCL5: a review of known and poorly understood inflammatory patterns in osteone-

crois of the jaw. Clin Cosmet Investig Dent. 2018;10:251–262.

[63] Lechner J, Schulz T, von Baehr V. Immunohistological staining of unknown chemokine RANTES/CCL5 expression in jawbone marrow defects. EPMA J. 2019;10(4):351–364.

[64] Matilainen JM, Husso T, Toropainen S, et al. Primary effect of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ on IL-10 expression in monocytes is short-term down-regulation. Biochim Biophys Acta. 2010;1803(11):1276–1286.

[65] Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κB activation by interacting with I κB kinase β protein. J Biol Chem. 2013;288(27):19450–19458.

[66] Fritsch T, Schütz B, Rau T, Muss C. Fettgewebe im Kieferknochen: Eine Besonderheit des kraniofazialen Skeletts. RANTES-Trilogie Teil 2. NAM-Journal. 10. Januar 2026. doi:10.64447/2025nam0011.