

/ RANTES CCL5

TRILOGIE,
TEIL 2

**FETTGEWEBE IM KIEFERKNOCHEN:
EINE BESONDERHEIT DES KRANIOFAZIALEN
SKELETTS**

TILMAN FRITSCH, BURHKARD SCHÜTZ, THOMAS RAU, CLAUS MUSS

DOI:10.64447/2025nam0011

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)

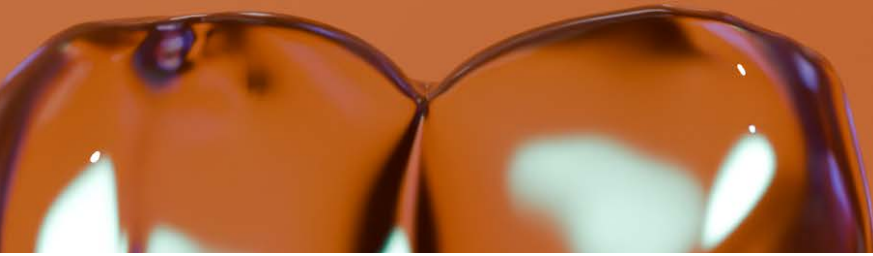
NAM-Journal 2026. doi:10.64447/2025nam0011

ABSTRACT

Bone Marrow Adipose Tissue (BMAT) im Kieferknochen unterscheidet sich qualitativ und quantitativ von BMAT an jeder anderen Stelle des menschlichen Skeletts. Diese Arbeit präsentiert eine systematische Gegenüberstellung des mandibulären und maxillären BMAT mit dem BMAT in Röhrenknochen, Wirbelsäule und Becken.

Acht Alleinstellungsmerkmale machen BMAT im Kieferknochen zu einer biologischen Besonderheit: (1) der Neuralleisten-Ursprung mit distinkten Stammzellpopulationen; (2) ein signifikant niedrigerer Fettanteil mit distinktem Fettsäureprofil und grundlegend anderer räumlicher Verteilung; (3) eine immunologisch einzigartige hämatopoetische Nische; (4) ein dreiarterielles Versorgungssystem mit höherer angiogener Potenz; (5) ein kieferspezifisches Sekretom mit distinkter Makrophagen-Modulation und Exosom-Kommunikation; (6) eine direkte Trigemini-Innervation mit CGRP-vermittelter neurovaskularer Kopplung; (7) die permanente Exposition gegenüber dem oralen Mikrobiom als einzigem Knochen des Körpers; (8) die höchste mechanische Belastungsfrequenz aller Skelettabschnitte. Darüber hinaus operiert BMAT als metabolischer Hybrid mit erhöhter Mitochondriendichte und schlafendem braunem Potenzial, in einer der hypoxischsten Nischen des Körpers, als mobilisierbare Energiereserve (bestätigt durch Raumfahrtstudien) und als systemische Adiponectin-Quelle.

Diese Besonderheiten begründen, warum Extrapolationen von BMAT-Daten aus Röhrenknochen auf den Kieferknochen wissenschaftlich unzulässig sind. Als molekulare Brücke zu Teil 1 dieser Trilogie [70] analysiert die Arbeit die RANTES/CCL5-Oligomerisierung im Kieferknochen-BMAT: Die GAG-reiche Knochenmarkmatrix, die lokale RANTES-Produktion durch BMAT-Adipozyten und die DPP4-vermittelte Prozessierung machen den Kieferknochen zu einem Oligomerisierungs-Hotspot, dessen biologische Bedeutung zwischen protektiver Quarantäne und pathologischer Akkumulation kontextabhängig oszilliert. Darüber hinaus werden die Wundheilungsphasen-spezifische RANTES-Regulation nach Zahnextraktion, die Rolle der PAD4-vermittelten Citrullinierung an der mikrobiellen Grenzfläche, die Proudfoot-Paradoxie oligomerer GAG-Gradienten und die physiologische RANTES-Funktion im Knochen-Remodeling erstmals auf den Kieferknochen-Kontext transferiert.



Schlüsselwörter: BMAT, NCSC, CMSSC, IFITM5, Osseimmunologie, Hämatopoese, desmale Ossifikation, orales Mikrobiom, Angiogenese, Sekretom, VEGF, Exosomen, CGRP, Trigeminus, PGC-1 α , Piezo1/Piezo2, Beiging, HIF-1 α , Adiponectin, Raumfahrtmedizin, RANTES/CCL5, Oligomerisierung, DPP4, Hormesis, NAM-Zahnheilkunde

1. EINLEITUNG: BMAT IST NICHT GLEICH BMAT

BMAT wurde über Jahrzehnte als einheitliches Gewebe betrachtet, das sich lediglich in seiner Menge, nicht aber in seiner Qualität zwischen verschiedenen Skelettabschnitten unterscheidet. Diese Annahme ist falsch. Die BMAT-Forschung der vergangenen zehn Jahre hat gezeigt, dass BMAT in Abhängigkeit von embryonaler Herkunft, mechanischer Belastung, immunologischem Milieu und Vaskularisierung erhebliche standortspezifische Unterschiede aufweist [1–5].

Die International Bone Marrow Adiposity Society (BMAS), 2018 gegründet, hat die Anerkennung von BMAT als eigenständiges endokrines Organ vorangetrieben. BMAT ist weder weißes (WAT) noch braunes Fettgewebe (BAT), sondern ein dritter Fettgewebstyp mit eigenem Transkriptom, Sekretom und funktionellem Profil [1,5,6]. BMAT macht über 10% des gesamten Körperfetts aus und reagiert auf Kalorienrestriktion, Alterung, hormonelle Veränderungen und mechanische Belastung anders als jedes andere Fettdepot [5,6].

Innerhalb dieses bereits diversen BMAT nimmt der Kieferknochen eine weitere Sonderstellung ein: Er ist der einzige Knochen mit Neuralleisten-Ursprung und gleichzeitiger permanenter Exposition gegenüber einem komplexen Mikrobiom; er beherbergt Stammzellpopulationen, die in keinem Röhrenknochen vorkommen; und seine Zellen zeigen ein distinkt anderes angiogenes und sekretorisches Profil [7–9].

1.1 Terminologische Vorbemerkung: BMAT ist kein BAT

Das Fettgewebe im Knochenmark des Kieferknochens wird klinisch häufig als „braunes Fettgewebe“ (BFG) bezeichnet. Diese Terminologie ist irreführend und wissenschaftlich falsch. BMAT exprimiert kein Uncoupling Protein 1 (UCP1), zeigt keine thermogene Funktion und ist funktionell eine eigenständige dritte Fettgewebsentität [5,6]. PET-CT-Studien mit ¹⁸F-FDG zeigen, dass BMAT – anders als BAT – bei Kälteexposition keine erhöhte Glukoseaufnahme zeigt [6].

In Ucp1-Cre-Mäusen ließ die Elimination UCP1-exprimierender Zellen das BMAT-Volumen vollständig un-

verändert [10]. BMAT-Adipozyten stammen nicht von Myf5+-Vorläuferzellen ab (charakteristisch für BAT), sondern von LepR+-Knochenmark-MSCs der skelettalen Linie [11]. Auch morphologisch unterscheiden sich BMAT-Adipozyten (unilokulär, einzelne große Lipidvakuole) von BAT-Adipozyten (multilokulär, zahlreiche kleine Lipidtröpfchen, hohe Mitochondriendichte). In dieser Arbeit wird ausschließlich der wissenschaftlich korrekte Terminus BMAT verwendet.

BMAT ist evolutionär älter als BAT. Während BAT ausschließlich bei Säugetieren vorkommt, findet sich BMAT über alle Wirbeltierklassen hinweg: bei Fischen (Osteichthyes), Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugetieren [72]. Der Knochenfisch **Garra congoensis** besitzt aktives hämatopoetisches Knochenmark mit assoziierten rBMAd-ähnlichen Adipozyten – ein Befund, der BMAT als eines der ältesten spezialisierten Fettgewebe der Wirbeltierevolution identifiziert (~400 Millionen Jahre). BMAT ist kein „passiver Platzhalter“, sondern ein aktives endokrines, metabolisches und immunologisches Organ, das seit der Frühgeschichte der Osteichthyes die Kopplung von Hämatopoese und Knochenmetabolismus reguliert [72].

Terminologische Klarstellung

BMAT (Bone Marrow Adipose Tissue) ist KEIN braunes Fettgewebe (BAT). Es exprimiert kein UCP1, zeigt keine Thermogenese, ist unilokulär statt multilokulär und stammt von skelettalen MSC-Vorläufern statt von Myf5+-Vorläufern ab. Die klinische Bezeichnung „braunes Fettgewebe im Kiefer“ ist irreführend und sollte vermieden werden.

1.2 Das Mitochondrien-Enigma: BMAT als metabolischer Hybrid

BMAT ist metabolisch keinem anderen Fettgewebe zuordenbar. Im Vergleich zu weißem Fettgewebe (WAT) enthalten BMAT-Adipozyten signifikant mehr Mitochondrien und zeigen höhere Expressionsniveaus der mitochondrialen Regulatoren PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha) und PRDM16 [5,6]. Beide sind Schlüsselregulatoren der mitochondrialen Biogenese, die in braunem Fettgewebe die Thermogenese treiben.

Hier liegt das Enigma: Trotz höherer Mitochondriendichte und höherer PGC-1 α /PRDM16-Expression zeigt BMAT keine thermogene Funktion. Die UCP1-Expression in Tibia-BMAT liegt um den Faktor 100.000 unter der von BAT [10]. Kältestress erhöht die UCP1-Expression in BAT um das 5-Fache, in BMAT lediglich um das

1,2-Fache – statistisch nicht signifikant [10]. PET-CT-Studien bestätigen: BMAT erhöht die ¹⁸F-FDG-Aufnahme bei Kälte nicht [6].

Wozu dann die Mitochondrien? BMAT ist ein lokales Energie-Kraftwerk: Seine Adipozyten versorgen Osteoblasten und hämatopoetische Stammzellen über die Freisetzung freier Fettsäuren (FFA), die via β -Oxidation als Brennstoff für Knochenformation und Hämatopoese dienen [5,6]. Wird die Adipozyten-Triglycerid-Lipase (ATGL) gehemmt, können Osteoblasten nicht differenzieren und die Knochenformation sistiert [6]. BMAT-Mitochondrien stehen somit nicht im Dienst der Thermogenese, sondern im Dienst der Stammzell-Versorgung. Dies macht BMAT zur letzten Energiereserve des Körpers bei Hunger – ein evolutionärer Schutzmechanismus.

Das Mitochondrien-Enigma

BMAT enthält mehr Mitochondrien und mehr PGC-1 α /PRDM16 als WAT, aber 100.000-fach weniger UCP1 als BAT. BMAT ist weder WAT noch BAT, sondern ein metabolischer Hybrid: ein lokales Kraftwerk, das Stammzellen und Osteoblasten via Fettsäure- β -Oxidation mit Energie versorgt. BMAT ist die letzte Energiereserve des Körpers.

1.3 Das Beiging-Paradoxon: Schlafendes braunes Potenzial

Das Mitochondrien-Enigma hat eine noch faszinierendere Dimension: BMAT besitzt ein schlafendes braunes Potenzial, das unter spezifischen Bedingungen aktiviert werden kann. In vivo zeigen genetische Ablationsstudien (Ucp1-Cre/DTA-Mäuse), dass BMAT-Adipozyten kein UCP1 exprimieren – weder während der Entwicklung noch nach β 3-adrenerger Stimulation [10]. Dennoch:

- Bei 32°C Differenzierungstemperatur (statt 37°C) bilden Knochenmark-MSCs in vitro beige-ähnliche Adipozyten mit multilokulärer Morphologie, erhöhter UCP1-Expression und gesteigerter entkoppelter Respiration [48]. Dabei transloziert Leptin in den Zellkern – ein bislang unbekannter Mechanismus.
- 3D-ECM-Mikroumgebung (Macromolecular Crowding) aktiviert UCP1-Expression in adulten humanen Knochenmark-MSCs über eine Kollagen-IV-Hülle, die über Paxillin-positive Fokaladhäsionen ATF2 phos-

phoryliert – einen Schlüsseltranskriptionsfaktor der UCP1-Regulation [49].

- UCP1-unabhängige Thermogenese-Mechanismen existieren: Lipid-Cycling, Kreatin-Cycling und Calcium-Cycling ermöglichen Energiedissipation ohne UCP1 [10] – Mechanismen, die in BMAT bislang nicht untersucht wurden.

Für den Kieferknochen gewinnt das Beiging-Paradoxon zusätzliche Relevanz: Beige/brite Zellen co-lokalisieren bevorzugt mit peripheren Nerven [51]. Da der mandibuläre Markraum von CGRP- und TH-positiven Trigemini-Fasern durchzogen ist (Kapitel 7), stellt sich die bislang unbeantwortete Frage, ob der Kieferknochen ein besonders günstiges Milieu für BMAT-Beiging bietet.

1.4 Die Hypoxie-Nische: BMAT operiert in einem der sauerstoffärmsten Gewebe

Knochenmark gehört zu den hypoxischsten Geweben des menschlichen Körpers. Direkte In-vivo-Messungen mittels Zwei-Photonen-Phosphoreszenz-Lebensdauer-Mikroskopie in murinem Calvarium zeigen Sauerstoffpartialdrücke von nur 1–4% O₂ (≈ 7 –29 mmHg) im Knochenmark, verglichen mit $\sim 7\%$ (≈ 50 mmHg) am Periost [50].

Ein überraschender Befund hat das klassische Modell der hypoxischen Stammzell-Nische revidiert: Der Sauerstoffgradient verläuft umgekehrt zu früheren Annahmen. Arteriolenreiche endosteale Zonen sind relativ weniger hypoxisch als tiefere Markregionen mit dichtem sinusoidalem Netzwerk [50]. Hämatopoetische Stammzellen zeigen einen hypoxischen Phänotyp (HIF-1 α +, Pimonidazol-positiv), obwohl sie pervaskulär lokalisiert sind – ein Hinweis darauf, dass ihre Hypoxie zellautonomer Natur ist und nicht nur vom lokalen pO₂ abhängt [50].

Für BMAT hat dies weitreichende Konsequenzen: HIF-1 α stabilisiert Stammzeleigenschaften (Stemness), induziert VEGF und programmiert den Metabolismus von oxidativer Phosphorylierung auf Glykolyse um [50]. Hypoxie fördert die adipogene auf Kosten der osteogenen Differenzierung – Oil-Red-O-Färbungen zeigen erhöhte Lipidakkumulation in BMSCs bei 0,2% O₂ [50]. Im Kieferknochen mit seiner dreifachen arteriellen Versorgung und seinen unabhängigen vaskulären Domänen (Kapitel 5) könnte die Sauerstoffverteilung anders sein als in Röhrenknochen – ein weiterer kieferspezifischer Faktor, der die BMAT-Biologie

beeinflusst.

1.5 cBMAT und rBMAT: Die zwei Gesichter des Knochenmarks

Scheller et al. (2015) definierten zwei BMAT-Subtypen [1]:

- Konstitutives BMAT (cBMAT): Früh entwickelt, distal lokalisiert (distale Tibia, kaudale Wirbel), dichte Fettdepots, resistent gegen Kalorienrestriktion und Kälteexposition. Höherer Unsättigungsindex.
- Reguliertes BMAT (rBMAT): Später entwickelt, in hämatopoetisch aktiven Regionen (proximale Tibia, Femur, Lendenwirbel), einzelne Adipozyten zwischen hämatopoetischen Zellen, reagiert dynamisch auf metabolische Stimuli. Niedrigerer Unsättigungsindex.

Wie sich in den folgenden Kapiteln zeigen wird, passt BMAT im Kieferknochen in keine dieser Kategorien vollständig, sondern repräsentiert eine dritte, neuralleisten-spezifische Variante mit intermediären Eigenschaften.

2. BESONDERHEIT 1: EMBRYONALER URSPRUNG – NEURALLEISTE VERSUS MESODERM

Der grundlegendste Unterschied zwischen Kieferknochen-BMAT und Körper-BMAT wurzelt in der Embryonalentwicklung. Maxilla und Mandibula entstehen aus kranialen Neuralleistenzellen (cNCCs), die während der 3.–5. Embryonalwoche vom dorsalen Neuralrohr in die Pharyngealbogen migrieren [12,13]. Alle anderen BMAT-tragenden Knochen – Femur, Tibia, Humerus, Wirbelsäule, Becken – entstehen aus dem paraxialen Mesoderm.

2.1 Desmale versus enchondrale Ossifikation

Die Neuralleisten-Herkunft determiniert den Ossifikationsmodus: Kieferknochen entstehen durch desmale (intramembranöse) Ossifikation direkt aus mesenchymalem Bindegewebe ohne knorpeliges Zwischenstadium. Röhrenknochen durchlaufen enchondrale Ossifikation über ein Knorpelmodell mit Wachstumsfugen [13,14]. Auch die Vaskularisierung verläuft verschieden: Bei der desmalen Ossifikation dringen Kapillaren unmittelbar in die mesenchymale Kondensationszone ein, während bei der enchondralen Ossifikation die Gefäßinvasion erst nach Knorpeldegradation erfolgt [15].

Dies hat direkte Konsequenzen für die Markhöhlenbildung und die BMAT-Architektur: Desmal ossifizierte Knochen bilden dichtere, irregulärere Trabekelstrukturen mit kleineren Markräumen, was die BMAT-Akkumulation physisch limitiert. Coutel et al. (2018) wiesen nach, dass das trabekuläre Knochenvolumen in der Mandibula 48,3% höher liegt als in der proximalen Tibia-Metaphyse [8].

2.2 Einzigartige Stammzellpopulationen des Kieferknochens

Der Neuralleisten-Ursprung hat zur Folge, dass der Kieferknochen Stammzellpopulationen beherbergt, die in mesoderm-derivierten Knochen nicht vorkommen:

IFITM5+ Cranio-Maxillofaziale Skelettale Stammzellen (CMSSCs)

Wang et al. publizierten 2025 in Science Advances einen Single-Cell-Atlas der humanen embryonalen Mandibula und identifizierten IFITM5-markierte CMSSCs im Periost und Knochenmark des Kieferknochens [13]. Diese CMSSCs zeigen starke Selbsterneuerung und osteogene Differenzierung, aber niedrige chondrogene Potenz – konsistent mit der desmalen Ossifikation. IFITM5+ Zellen persistieren im adulten Kieferknochen (nachgewiesen bei 19, 32 und 49 Jahre alten Patienten) und behalten ihre Stammzellfunktionen bei [13]. In Röhrenknochen wurden keine IFITM5+ CMSSCs nachgewiesen.

Orofaziale Mesenchymale Stammzellen (OMSCs)

Yamaza et al. (2011) wiesen nach, dass aus der Mandibula isolierte OMSCs sich von Röhrenknochen-BMMSCs

in Differenzierungskapazität und Immunmodulation unterscheiden [17]. OMSCs enthalten post-migrierende Neuralleistenzellen, zeigen eine höhere Proliferationsrate und ein höheres osteogenes Potenzial als Femur-MSCs [18]. Besonders bemerkenswert: OMSCs interagieren anders mit T-Lymphozyten als BMMSCs [17].

Adulte Neural Crest Stem Cells (NCSCs)

Echte adulte NCSCs (p75NTR+/Nestin+) persistieren in der Zahnpulpa, im harten Gaumen (Meissner-Tastkörperchen) und in der oralen Mukosa [19,20]. Diese Zellen zeigen neurogene, gliogene und mesenchymale Differenzierung – Eigenschaften, die in keinem Röhrenknochen-BMAT nachweisbar sind. Die quantitative Verteilung: <10% p75+ in DPSCs, 2–17,8% p75+ in SHED [19].

Kernaussage 1 – Stammzellreservoir

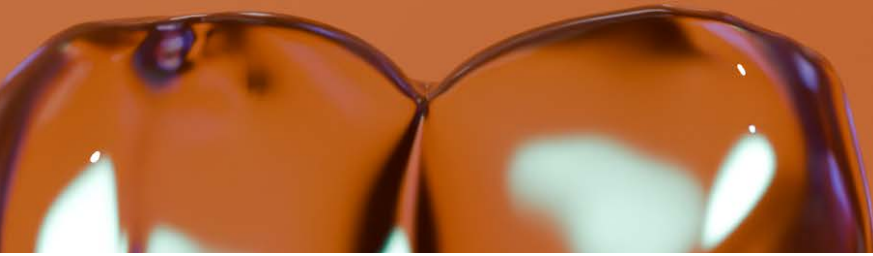
Der Kieferknochen beherbergt mindestens drei Stammzellpopulationen, die in Röhrenknochen nicht existieren: IFITM5+ CMSCs, post-migrierende NCSCs und immunologisch distinkte OMSCs. Dies macht das BMAT-Mikroenvironment des Kieferknochens zu einem einzigartigen regenerativen und immunologischen Reservoir.

3. Besonderheit 2: Quantität, Komposition und räumliche Verteilung

Die systematische Review von Bedez et al. (2025) – 29 Studien mit 3565 Mandibulae aus 9 Spezies – ermöglicht erstmals einen datengestützten Vergleich des mandibulären BMAT mit BMAT anderer Skelettabschnitte [7].

3.1 Fettanteil: Kiefer versus Körper

Der gewichtete mittlere Fettanteil im Kieferknochen liegt bei 63%, signifikant niedriger als die typischen 75–80% in langen Röhrenknochen und die 70–75% in Lendenwirbeln gesunder Erwachsener [7]. Im Rattenmodell ist der Unterschied noch dramatischer: Im Alveolarkamm beträgt die Adiposität bezogen auf das relative Markvolumen nur 1,5%, während in der proximalen Tibia-Metaphyse deutlich höhere Werte



gemessen werden [8].

Bemerkenswert ist die Reaktion auf hormonelle und metabolische Stimuli: In Röhrenknochen expandiert BMAT bei Östrogendefizit (Menopause, OVX), Kalorienrestriktion und Alterung signifikant [2,5]. BMAT im Kieferknochen zeigt diese Expansion nicht – Coutel et al. (2019) fanden in der Mandibula weder altersbedingte BMAT-Zunahme noch OVX-induzierte BMAT-Expansion, während beides in der Tibia derselben Tiere regelhaft auftrat [21]. In Röhrenknochen nimmt BMAT auch bei Anorexia nervosa und Kalorienrestriktion zu und kann bis zu 31% des gesamten Körperfetts ausmachen [22] – eine Reaktion, die im Kieferknochen nicht beschrieben ist.

3.2 Räumliche Verteilung: Der Schlüsselbefund

Die microCT-basierte Analyse von Coutel et al. (2018) lieferte einen überraschenden Befund [8]: In der proximalen Tibia-Metaphyse liegen rund 20% des gesamten BMAT in unmittelbarer Nähe der Knochenoberfläche (weniger als 20 µm Abstand). Im Alveolarkamm der Mandibula hingegen liegen etwa 30% des BMAT in einem Abstand von 40 bis 60 µm zur Knochenoberfläche – mit nahezu keinem direkten Knochen-Fett-Kontakt [8].

Die Konsequenzen sind tiefgreifend: Die gesamte parakrine Signalreichweite von BMAT-Adipozyten auf Knochenoberflächenzellen (Osteoblasten, Osteoklasten, Lining Cells) ist im Kieferknochen systematisch anders. Adipokin-Gradienten und Zytokin-Signaturen erreichen die Knochenoberfläche im Kiefer in verdünnter Form – ein möglicher protektiver Mechanismus gegen übermäßige adipozytäre Knochenresorption.

3.3 Markkonversion: Ein kieferspezifisches Muster

Auch die altersabhängige Konversion von rotem zu gelbem Mark verläuft im Kieferknochen anders: In der Mandibula folgt sie einem Anterior→Posterior-Gradienten (Mentum → Corpus → Angulus → Ramus → Kondylus), während Röhrenknochen einem Distal → Zentral-Muster folgen [23,24]. Im Mandibulakörper ist die Konversion mit 30 Jahren weitgehend abgeschlossen [24]; der Kondylus behält am längsten hämatopoetisches Mark – eine funktionelle Adaptation an die mechanische Belastung des Kiefergelenks.



3.4 Fettsäureprofil: Metabolische Eigenständigkeit

Die Fettsäurekomposition des Kieferknochen-BMAT zeigt signifikant höhere Stearinsäure-Anteile (18:0) und niedrigere Palmitinsäure-Anteile (16:0) als Röhrenknochen-BMAT [7]. Der Un­stät­ti­gungsindex ist inter­mediär – weder so hoch wie in cBMAT distaler Röhrenknochen noch so niedrig wie in rBMAT proximaler Regionen. Dieses Profil verstärkt die Einschätzung, dass Kieferknochen-BMAT in die klassische cBMAT / rBMAT-Dichotomie nicht einordbar ist.

Parameter	Mandibula	Tibia prox.	Femur	Wirbelsäule
Fettanteil (adulte)	~63%	~80%	~75–80%	~70–75%
BMAT-Distanz zu Knochen	40–60 µm	<20 µm	<20 µm	Variable
Trabekuläres BV	+48,3% vs. Tibia	Referenz	Ähnlich Tibia	Variable
Stearinsäure (18:0)	~18,7%	~14%	~14,2%	~15%
Palmitinsäure (16:0)	~22,3%	~28%	~28,5%	~27%
Markkonversion	Ant.→Post.	Dist.→Zentr.	Dist.→Zentr.	Zentr.→Periph.
Altersbed. BMAT-Zunahme	Nicht nachweisbar	Signifikant	Signifikant	Signifikant
OVX-induz. BMAT-Expansion	Nicht nachweisbar	Signifikant	Signifikant	Signifikant

Tabelle 1: Quantitativer BMAT-Vergleich – Kieferknochen versus Körper. Daten nach Bedez et al. 2025 [7], Coutel et al. 2018/2019 [8,21], Scheller et al. 2015 [1], Yamada et al. 1995 [23].

Kernaussage 2 – Quantitative Eigenständigkeit

BMAT im Kieferknochen zeigt niedrigeren Fettanteil (63% vs. 80%), größeren Abstand zur Knochenoberfläche (40–60 µm vs. <20 µm), ein eigenes Konversionsmuster und Resistenz gegenüber hormonell und metabolisch induzierter BMAT-Expansion. Keiner dieser Parameter ist aus Röhrenknochen-Daten extrapolierbar.

4. BESONDERHEIT 3: HÄMATOPOETISCHE NISCHE – GLEICH UND DOCH ANDERS

Jiang et al. (2016) publizierten in Scientific Reports den Erstnachweis hämatopoetischer Stammzellen (HSCs) in der Neuralleisten-derivierten Mandibula [9]. Dieser Befund war überraschend, da HSCs zuvor ausschließlich in mesoderm-derivierten Knochen nachgewiesen waren.

4.1 Mandibuläre HSCs: Funktionsfähig, aber spezialisiert

Jiang et al. isolierten aus der murinen Mandibula eine Population von LSK-Zellen (Lin–Sca1+cKit+, CD34–negativ), die in Proliferationsrate und Multilinen-Differenzierung den HSCs aus Femur und Tibia entsprachen. In Transplantationsexperimenten besiedelten diese mandibulären Zellen das bestrahlte Knochenmark vollständig und stellten die Hämatopoese wieder her [9].

Auffällig war jedoch eine systematische Schwäche der B-Zell-Reifung: Alle Reifungsstadien von PreProB bis B220+slgM lagen in der Mandibula unter den Femurwerten, die CD229+–Population um 42% und die Gesamt-B-Zell-Fraktion um 35%. Das genomische Profil der mandibulären Nischen-Osteoblasten zeigte eine um 28% verminderte CXCL12-Expression – ein zentraler Nischenfaktor für die Lymphopoese [9]. Die T-Zell-Differenzierung und die Stammzell-Grundpopulation (LSK) blieben hingegen unbeeinträchtigt.



4.2 Myeloische Zellheterogenität: Weniger Zellen, höhere Potenz

Kwack et al. (2021) führten eine Single-Cell-Analyse durch und fanden ein distinkt anderes transkriptomisches Profil mandibulärer myeloischer Populationen [25]:

- Myeloische Zellen insgesamt: konsistent weniger in der Mandibula als im Femur.
- MDSCs (CD11b+Ly6C+, CD11b+Ly6G+): weniger in der Mandibula, aber mit höherer immunsuppressiver Aktivität gegenüber CD4+ und CD8+ T-Zellen.
- Regulatorische T-Lymphozyten (CD4+CD25+Foxp3+ Tregs): signifikant erhöht in der Mandibula [25].
- Makrophagen (CD11b+F4/80+) und Granulozyten-Monozyten-Vorläufer: konsistent weniger in der Mandibula.

Dieses Muster – weniger Immunzellen, aber höhere individuelle Potenz plus erhöhte Tregs – bildet ein immuntoleranzförderndes Milieu.

Parameter	Mandibula	Femur/Tibia
HSC-Rekonstitution	Vollständig	Vollständig
B-Zell-Differenzierung	–35%	Normal
CD229+ Fraktion	–42%	Normal
CXCL12 (Nische)	–28%	Normal
MDSC-Anzahl	Reduziert	Normal
MDSC-Potenz	Höher	Normal
Treg-Präsenz	Erhöht	Normal
Makrophagen-Anzahl	Reduziert	Normal

Tabelle 2: Hämatopoetische Nische – Mandibula versus Femur/Tibia. Daten nach Jiang et al. 2016 [9] und Kwack et al. 2021 [25].

Kernaussage 3 – Immunologische Nische

Mandibuläres Knochenmark zeigt weniger, aber potentere immunsuppressive Zellen und mehr regulatorische T-Zellen als Röhrenknochen-Mark. Dieses Milieu ist qualitativ verschieden vom „sterilen“ Röhrenknochen-Milieu.

5. BESONDERHEIT 4: VASKULARISIERUNG UND ANGIOGENE POTENZ

Die Blutversorgung des Knochenmarks ist ein zentraler Regulator der BMAT-Biologie: Gefäßdichte, Gefäßtyp und Sauerstoffversorgung bestimmen das Verhältnis von Hämatopoese zu Adipogenese. Knochen erhalten über 10% des Herzzeitvolumens [15,26]. Die Gefäßarchitektur des Kieferknochens unterscheidet sich von der langer Röhrenknochen in mehreren Dimensionen.

5.1 Dreiarteriell Versorgungssystem versus zentrale Nutriensarterie

Röhrenknochen werden primär von einer zentralen Nutriensarterie (Arteria nutricia) versorgt, die den kortikalen Knochen in der Diaphyse penetriert und sich in aufsteigende und absteigende medulläre Äste aufteilt. In der Maus wurden bis zu 16 Nutrien-Arterien pro Knochen beschrieben [15]. Ergänzt wird dies durch periostale und metaphysär-epiphysäre Arterien [26].

Die Mandibula hingegen wird von drei unabhängigen Arterien versorgt: der A. lingualis, der A. facialis und der A. alveolaris inferior [15,26]. Diese bilden sowohl periostale als auch interne Blutversorgungen in wechselnden Konfigurationen, einschließlich Nutrien-Arterien, mit möglicherweise unabhängigen vaskulären Domänen, die verschiedene Regionen der Mandibula perfundieren [26]. Diese segmentale Versorgungsarchitektur ist einzigartig unter BMAT-tragenden Knochen und hat direkte Konsequenzen für die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des BMAT-Mikroenvironments.

5.2 Überlegene angiogene Kapazität mandibulärer Zellen

Mandibuläre Knochenmark-Stromazellen (M-BMSCs) zeigen eine konsistent höhere angiogene Potenz als Femur-BMSCs (F-BMSCs). Mehrere Studien belegen dies übereinstimmend:

- M-BMSCs zeigen signifikant höhere Expression von VEGF, KDR (VEGF-Rezeptor), FGF2, TGFβ1 und IGF2 unter osteogener Induktion [27,28].
- Konditionierte Medien von Mandibula-Osteoblasten (MOBs) fördern Proliferation, Migration und Tube-Bildung von HUVECs (humane Nabelschnurvenen-Endothelzellen) stärker als Femur-Osteoblasten-Medien [27,28].
- MOBs induzieren eine höhere Expression angiogenese-assoziiierter Faktoren in Endothelzellen als FOBs [27].
- M-BMSCs treten früher in späte Stadien der Knochenformation ein als F-BMSCs, was mit der stärkeren Koppelung von Osteogenese und Angiogenese zusammenhängt [28].

Dies erklärt die klinische Beobachtung, dass kraniofaziale autologe Knochentransplantate bessere Ergebnisse zeigen als Röhrenknochen-Transplantate: Die höhere angiogene Kapazität der mandibulären Zellen beschleunigt die Revaskularisierung und damit die Integration des Transplantats [27,28].

5.3 VEGF-Expression: Unterschiedliche Regulation

Interessanterweise zeigt die VEGF-Expression in fötalem Gewebe ein umgekehrtes Muster: Im fetalen Femur ist die VEGF-Expression höher als in der fötalen Mandibula [29]. Im adulten Gewebe kehrt sich dieses Verhältnis um – adulte M-BMSCs exprimieren mehr VEGF als adulte F-BMSCs [28]. Dieser Wechsel reflektiert die unterschiedlichen Ossifikationsmodi: Die enchondrale Ossifikation des Femurs erfordert fötal massive VEGF-abhängige Gefäßinvasion in den Knorpel, während die desmale Ossifikation der Mandibula von Anfang an vaskularisiert ist [15]. Im adulten Knochen kehrt sich die Verhältnismäßigkeit um, weil die hohe Remodellierungsrate des Kieferknochens eine kontinuierlich höhere angiogene Aktivität erfordert.



Parameter	Mandibula	Femur/Tibia
Arterielle Versorgung	3 Arterien (A. ling., fac., alv. inf.)	1 zentrale Nutriensarterie + peri-ostale
Vaskuläre Domänen	Unabhängige regionale Domänen	Zentrifugales System
VEGF-Expression (adult)	Höher	Niedriger
VEGF-Expression (fötal)	Niedriger	Höher
Angiogene Potenz (BMSCs)	Überlegen	Referenz
HUVEC-Tube-Formation	Stärker induziert	Referenz
Ossifikationsmodus	Desmal (primär vaskularisiert)	Enchondral (sekundär)

Tabelle 3: Vaskulärer Vergleich – Mandibula versus Femur/Tibia. Daten nach Akintoye et al. 2006 [27], Li et al. 2017 [28], Du et al. 2016 [29], Sivaraj & Adams 2016 [15].

Kernaussage 4 – Angiogene Überlegenheit

Der Kieferknochen verfügt über ein dreiarteriell Versorgungssystem mit unabhängigen vaskulären Domänen. Seine Knochenmark-Stromazellen exprimieren mehr VEGF, FGF2 und TGFβ1 und induzieren stärkere Angiogenese in Endothelzellen als Röhrenknochen-Zellen. Diese angiogene Überlegenheit beeinflusst das gesamte BMAT-Mikroenvironment.

6. BESONDERHEIT 5: SEKRETOM UND ZELLULÄRE INTERAKTIONEN

BMAT ist ein endokrin aktives Gewebe, das über seine Adipokin-Sekretion Knochenumbau, Hämatopoese und Immunfunktion reguliert [5,6]. Die Zellen des mandibulären Knochenmarks – Osteoblasten, Stromazellen und Adipozyten – zeigen ein distinkt anderes Sekretom als ihre Pendants in Röhrenknochen.

6.1 Mandibula-Osteoblasten: Höhere Proliferation, anderes Expressionsprofil

Mandibula-Osteoblasten (MOBs) und Femur-Osteoblasten (FOBs) unterscheiden sich trotz morphologischer Ähnlichkeit in ihrem funktionellen Profil [27,28,30]:

- Proliferation: MOBs zeigen eine höhere Proliferationsrate als FOBs [27,30].
- Osteogene Marker: MOBs exprimieren signifikant mehr Runx2, FGF2, TGF β 1, IGF2 und Osteocalcin (OCN) [28]. Sie treten früher in die Mineralisierungsphase ein als FOBs.
- Differenzierungsfähigkeit: FOBs zeigen höhere ALP-Aktivität und Matrixmineralisierung [27] – die Differenzierungspotenz ist somit komplementär verteilt: MOBs proliferieren schneller, FOBs differenzieren weiter.
- Osteoklastogenese: Mandibuläres Knochenmark produziert in vitro mehr TRAP-positive Osteoklasten als Femur-Knochenmark [30].

6.2 Makrophagen-Modulation: Kieferspezifische Immunpolarisierung

Aghaloo et al. (2014) demonstrierten, dass mandibuläres und appendikuläres Knochenmark unterschiedliches osteoklastogenes Potenzial besitzt [30]. Mandibuläre Markzellen erzeugen in RANKL/M-CSF-Kultur mehr TRAP-positive multinukleäre Zellen als Femur-Markzellen:

- MOBs fördern eine stärkere M2-Polarisierung (anti-inflammatorisch, regenerativ) in BMDMs [30].
- Die von MOBs modulierten Makrophagen zeigten bessere Unterstützung der Knochenregeneration in vivo [30].
- Kiefer- und Röhrenknochen-Zellen induzieren distinkte Typen der Osteoklasten-Produktion mit vergleichbarer resorptiver Aktivität [30].

Diese Befunde zeigen, dass die BMAT-Osteoblasten-Makrophagen-Achse im Kieferknochen qualitativ verschieden von derjenigen in Röhrenknochen ist. Die stärkere M2-Polarisierung durch MOBs trägt zum immuntoleranzfördernden Milieu bei, das durch die bidirektionale Einwirkung von Oraliom (Mundhöhenseite) und Pulpabiom (endodontische Seite) aktiv geformt wird.

6.3 BMAT-Sekretom: Adipokine im Vergleich

BMAT-Adipozyten sezernieren ein definiertes Spektrum von Adipokinen, darunter Adiponektin, Leptin, RANKL, SCF (Stem Cell Factor) und diverse Interleukine [5,6]. Zhou et al. (2017) wiesen nach, dass SCF aus BMAT-Adipozyten für die Aufrechterhaltung der hämatopoetischen Stammzellnische unverzichtbar ist: Nach konditioneller Deletion von SCF in Adipozyten war die HSC-Frequenz im Knochenmark reduziert [31].

Für das mandibuläre BMAT gilt: Die Kombination aus reduziertem BMAT-Volumen (63% vs. 80%), größerem Abstand zur Knochenoberfläche (40–60 µm) und dem immuntoleranzfördernden Zytokinmilieu (erhöhte Tregs, potentere MDSCs) ergibt ein qualitativ anderes parakrines Wirkprofil als in Röhrenknochen: weniger Adipokine pro Volumeneinheit Knochenmark, aber in einem immunologisch sorgfältiger regulierten Kontext.

Ein bislang wenig beachteter Aspekt des BMAT-Sekretoms betrifft RANTES/CCL5. BMAT-Adipozyten produzieren RANTES, das in der Glykosaminoglykan-reichen Knochenmarkmatrix (insbesondere Chondroitinsulfat und Heparansulfat) oligomerisiert und lokal akkumuliert [35]. Auf der Oberfläche von BMAT-Adipozyten exprimiertes DPP4 (Dipeptidylpeptidase 4) prozessiert RANTES N-terminal zu RANTES(3–68) – einer Variante mit verändertem Rezeptorprofil: erhöhte CCR3-Affinität (Eosinophilen-Achse) bei reduzierter CCR5-Affinität [64]. DPP4-Inhibitoren (Gliptine), die klinisch für Typ-2-Diabetes zugelassen sind, könnten daher das RANTES-Rezeptorprofil im Knochenmark modulieren – eine pharmakologische Nebenintervention, deren Auswirkungen auf die BMAT-Immunbiologie nicht untersucht sind. Die molekulare Heterogenität von RANTES und deren Konsequenzen für die labordiagnostische Bewertung werden in Teil 1 dieser Schriftenreihe vertieft [70].

6.4 Exosom-vermittelte Kommunikation: Das RNA-Postsystem des Knochenmarks

Neben Adipokinen und Zytokinen kommuniziert BMAT über Exosomen – nano-große (30–125 nm) extrazelluläre Vesikel, die funktionelle miRNAs, tRNAs und Proteine zwischen Zellen transferieren [41,42]. Diese Exosomen repräsentieren ein zweites, RNA-basiertes Signalsystem neben der klassischen Zytokin-Sekretion.

Knochenmark-MS-Exosomen transportieren ein spezifisches small RNA-Repertoire, das sich signifikant vom zellulären RNA-Profil unterscheidet: Sie sind mit 20–70 Nukleotid-Fragmenten angereichert, insbesondere mit 5'-tRNA-Hälften (33 nt) und spezifischen miRNAs [41]. BMAT-Adipozyten übertragen über Exosomen adipogene RNAs direkt an benachbarte Osteoblasten – ein Mechanismus, der die Osteoblasten-Adipozyten-Balance parakrin reguliert [42]. Darüber hinaus sichern HSCs ihre eigene Stammzeleigenenschaft teilweise über VPS33B-vermittelte Exosom-Freisetzung von Thrombopoietin und Angiopoietin-like Proteinen [43].

Im Kieferknochen-BMAT gewinnt diese Exosom-Kommunikation besondere Relevanz: Die höhere Proliferationsrate der mandibulären MSCs, die stärkere angiogene Potenz und die distinkte M2-Makrophagen-Polarisierung legen nahe, dass auch das mandibuläre Exosom-Repertoire spezifisch ist – ein bislang völlig unerforschtes Feld.

Ein bislang nicht untersuchter Aspekt betrifft den exosomalen RANTES-Transport. Chemokine können in Exosomen verpackt und so vor extrazellulärer Degradation und Oligomerisierung geschützt werden. Innerhalb der Exosom-Membran (pH 7,0–7,2, geringe GAG-Exposition) bliebe RANTES monomer und damit biologisch aktiv. BMAT-Exosomen könnten daher als Transportvehikel dienen, die monomeres RANTES über Distanzen transferieren, die für freies RANTES-M (renale Clearance $t_{1/2}$ 15–30 min) unerreichbar wären. Im Kieferknochen mit seiner dreifachen arteriellen Versorgung (Kapitel 5) und dem trigeminalen Zugang zum ZNS (Kapitel 7) eröffnet exosomal RANTES-Transport eine Fernwirkungsachse, die über die lokale Oligomer-Biologie (Abschnitt 9.6) hinausgeht – eine Hypothese, die experimenteller Validierung bedarf.

Die Möglichkeit exosomal RANTES-Transports wirft die Frage auf, ob hiermit die Hypothese einer kausalen Verbindung zwischen Kieferknochen-RANTES und distaler Tumorprogression gestützt würde – wie von Lechner et al. für das Mammakarzinom postuliert [7,8]. Sechs Argumente sprechen dagegen. Erstens rekrutiert exosomal transportiertes monomeres RANTES am Zielort über CCR5 primär NK-Zellen und CD8-positive T-Zellen, nicht immunsuppressive Tregs – die Wirkrichtung ist anti-tumoral, nicht pro-tumoral. Damit RANTES funktionell zum Tumorpromotor konvertiert, bedarf es spezifischer Tumor-Mikroumgebungsfaktoren (TGF- β >20 ng/ml, pH <6,5, CAF-Koexpression, HA-dominante GAG-Matrix), die im gesunden Zielgewebe nicht vorliegen. Zweitens ist der quantitative Beitrag exosomal BMAT-RANTES



zum systemischen RANTES-Pool vernachlässigbar: Über 95% des zirkulierenden RANTES stammt aus thrombozytären α -Granula (Plasmaspiegel 20–50 ng/ml). Würde systemisches RANTES Brustkrebs verursachen, müsste jede Thrombozytose oder Plättchenaktivierung das Karzinomrisiko erhöhen – ein Zusammenhang, der epidemiologisch nicht besteht. Drittens produziert nicht nur Kieferknochen-BMAT Exosomen, sondern jedes BMAT-Depot des Skeletts. Femur- und Becken-BMAT enthalten quantitativ weitaus mehr Fettgewebe (Femur ~80% Fettanteil vs. Mandibula ~63%, Abschnitt 3.1) und wären als exosomale RANTES-Quelle dominant – die selektive Fokussierung auf den Kieferknochen entbehrt einer quantitativen Grundlage. Viertens transportieren BMAT-Exosomen nicht isoliert RANTES, sondern ein komplexes Cargo aus Adiponectin, anti-inflammatorischen miRNAs, tRNA-Fragmenten und SCF (Abschnitt 6.3) – der Nettoeffekt auf ein Zielgewebe reflektiert das gesamte Repertoire, das überwiegend anti-inflammatorisch und anti-tumoral wirkt. Fünftens müssten Zustände mit massiver BMAT-Expansion – Anorexia nervosa, Osteoporose, Glukokortikoid-Langzeittherapie – mit erhöhter Brustkrebs-Inzidenz korrelieren; Anorexie zeigt die höchste BMAT-Expansion aller bekannten Zustände, aber keine erhöhte Mammakarzinom-Rate. Sechstens stärkt die Exosom-Hypothese paradoxerweise das Gegenargument: Wenn BMAT-Exosomen monomeres RANTES systemisch verteilen, erhöhen sie die anti-tumorale Immunüberwachung an distanten Orten. Die chirurgische Entfernung von BMAT-reichem Kieferknochengewebe eliminiert dann nicht nur die lokale, sondern auch die exosom-vermittelte systemische Immunprotektion – ein Mechanismus, der die in Kapitel 12.2 diskutierte kontraproduktive Konsequenz therapeutischer BMAT-Entfernung um eine systemische Dimension erweitert.

Parameter	Mandibula	Femur/Tibia
Osteoblasten-Proliferation	Höher	Niedriger
ALP-Aktivität	Niedriger	Höher
Matrix-Mineralisierung	Niedriger	Höher
Runx2 / FGF2 / TGF β 1 / IGF2	Höher	Niedriger
Angiogenese-Faktor-Expression	Höher (VEGF, KDR)	Niedriger
Makrophagen-Polarisierung	Stärkere M2-Induktion	Schwächere M2-Induktion



Knochendefekt-Regeneration	Besser	Referenz
Osteoklasten-Typ	Distinkt	Distinkt

Tabelle 4: Zelluläre Interaktionen – Mandibula versus Femur. Daten nach Akintoye et al. 2006 [27], Li et al. 2017 [28], Aghaloo et al. 2014 [30]. ALP = alkalische Phosphatase.

Kernaussage 5 – Sekretom, Exosomen und RANTES

Mandibula-Osteoblasten proliferieren schneller, exprimieren mehr angiogene und osteogene Faktoren, induzieren stärkere M2-Makrophagen-Polarisierung und kommunizieren über ein spezifisches Exosom-Repertoire. RNA-beladene Exosomen repräsentieren ein zweites, parakrines Signalsystem neben der klassischen Zytokin-Sekretion. DPP4 auf BMAT-Adipozyten prozessiert RANTES zu einer Variante mit verändertem Rezeptorprofil (CCR3 ↑ / CCR5 ↓). Exosomaler RANTES-Transport könnte monomeres RANTES vor Oligomerisierung schützen und Fernwirkung ermöglichen.

7. BESONDERHEIT 6: NEUROVASKULARE KOPPLUNG — DIE TRIGEMINUS-BMAT-ACHSE

Kein anderer Knochen des menschlichen Körpers steht in einer vergleichbaren neuroanatomischen Beziehung zu einem Hirnnerv wie der Kieferknochen zum N. trigeminus (CN V). Der N. alveolaris inferior – der größte sensible Ast des N. mandibularis (V3) – verläuft direkt durch den Canalis mandibulae und damit mitten durch das mandibuläre Knochenmark [45]. Diese anatomische Konstellation schafft eine direkte neurovaskuläre Schnittstelle, die in keinem Röhrenknochen existiert.

7.1 Sensorische und sympathische Innervation des Kieferknochen-Marks

Whole-Tissue-Immunfluoreszenz mit 3D-Lichtblattmikroskopie (iDISCO-Protokoll) hat die Nervenfaserverteilung in Mandibula und Femur erstmals dreidimensional visualisiert [46]:

- CGRP-positive sensorische Fasern (Calcitonin Gene-Related Peptide) verzweigen sich ausgedehnt in das parodontale Ligament, den mandibulären Alveolarknochen und das Knochenmark hinein [46]. Sie terminieren als freie Nervenendigungen und bilden „Körbchen“ um jeden Molar.
- TH-positive sympathische Fasern (Tyrosinhydroxylase) zeigen eine charakteristische korkenzieherförmige Morphologie um Blutgefäße herum – sie regulieren die Gefäßweite und damit die Perfusion des Knochenmarks [46].
- Substanz P und Neuropeptid Y (NPY) sind weitere Neuropeptide, die im kraniofazialen Knochenmark nachgewiesen wurden und Osteoblasten-/Osteoklasten-Differenzierung regulieren [47].

Die Konsequenz: BMAT im Kieferknochen existiert in einem neuropeptidreichen Milieu, das in Röhrenknochen in dieser Form nicht vorhanden ist. Der Femur wird zwar ebenfalls innerviert, aber die direkte Passage eines Hauptnervenstamms durch den Markraum – wie beim N. alveolaris inferior – hat kein Pendant im appendikulären Skelett.

7.2 CGRP: Der neuro-osteogene Schlüsselmediator

CGRP verdient besondere Aufmerksamkeit als Brückenmolekül zwischen Nervensystem und Knochenmetabolismus [47]:

- CGRP stimuliert die osteogene Differenzierung von Stammzellen, erhöht die intrazelluläre cAMP-Akkumulation und hemmt TNF- α in Osteoblasten [47].
- CGRP aktiviert den Wnt/ β -Catenin-Signalweg im mandibulären Knochen – denselben Pathway, der die Adipogenese-Suppression durch mechanische Belastung vermittelt [47].
- Neurektomie des N. alveolaris inferior hemmt die Osteogenese und die Kieferknochen-Regeneration aufgrund der verminderten lokalen CGRP-Produktion [47].
- CGRP fördert die Frakturheilung der Mandibula über die Regulation der NO-Synthase-Aktivität [47].
- CGRP erhöht das OPG/RANKL-Verhältnis in Osteoblasten und supprimiert damit die Knochenresorption

[47].

Im Kieferknochen bedeutet dies: BMAT existiert in einem Milieu, in dem CGRP gleichzeitig Osteogenese fördert, Adipogenese hemmt (via Wnt) und Knochenresorption unterdrückt (via OPG/RANKL). Diese neuro-osteogene Kopplung ist ein einzigartiger Regulator des Kieferknochen-BMAT, der in keinem Röhrenknochen in dieser Intensität wirkt.

7.3 Die Mouth-Brain-Connection: Trigeminus als bidirektionaler Kanal

Der N. trigeminus ist keine Einbahnstraße. Er transportiert nicht nur sensorische Informationen von Kiefer zu Hirnstamm, sondern vermittelt auch efferente Signale, die Knochenmetabolismus und Immunfunktion regulieren. Der mesenzephaler Kern des Trigeminus – einzigartig als einziger primär afferenter Kern innerhalb des ZNS – enthält die Zellkörper propriozeptiver Neurone aus den Kaumuskeln und dem Kiefergelenk. Kolateralen dieses Kerns projizieren auf den motorischen Trigeminuskern und bilden einen Zwei-Neuronen-Reflexbogen (Kieferreflex) [45].

Diese neuroanatomische Architektur macht den Kieferknochen zum einzigen BMAT-tragenden Knochen mit direkter, bidirektionaler ZNS-Kopplung. Der mesenzephaler Trigeminuskern – als einziger primär afferenter Kern innerhalb des ZNS – bildet damit eine neurobiologische Besonderheit, die das gesamte BMAT-Mikroenvironment des Kieferknochens von dem jedes Röhrenknochens unterscheidet.

Eine bislang nicht beachtete molekulare Brücke verbindet die Trigeminus-BMAT-Achse direkt mit der in Abschnitt 9.6 behandelten RANTES-Biologie: Ignatov et al. (2006) identifizierten GPR75 als neuronalen RANTES-Rezeptor [65]. Im Unterschied zu den klassischen CCR1/3/5-Rezeptoren, die Chemotaxis und Immunzellrekrutierung vermitteln, aktiviert RANTES-M über GPR75 einen neuroprotektiven Signalweg ($G_{aq} \rightarrow PLC\beta \rightarrow PKC \rightarrow Akt$) und schützt Neurone vor Glutamat-Exzitotoxizität, β -Amyloid-Toxizität und HIV-gp120-induziertem Zelltod [66,67]. Die Kopplung an GPR75 erfordert monomeres RANTES – Oligomere sind sterisch exkludiert.

Für den Kieferknochen ergibt sich folgende Hypothese: Der N. alveolaris inferior, der als einziger Hirnnerv direkt durch BMAT-reiches Knochenmark verläuft, exponiert seine Axone gegenüber RANTES-M, das von umgebenden BMAT-Adipozyten sezerniert wird. Wenn der monomere Anteil (geschätzt 20–35% bei pH

7,0–7,2) über GPR75 neuroprotektive Signale induziert, wäre dies ein physiologischer Schutzmechanismus für den trigeminalen Nerv im Markraum. Umgekehrt könnte ein Shift zur Oligomer-Dominanz (Phase 2/3 des Hybrid-Modells, Abschnitt 9.6) diesen neuroprotektiven Effekt kompromittieren – eine mögliche Erklärung für Trigeminusneuralgien im Kontext atrophen Kieferknochens.

Kernaussage 6 – Trigeminus-BMAT-Achse und GPR75

Der Kieferknochen ist der einzige Knochen, durch dessen Markraum ein Hauptstamm eines Hirnnervs verläuft (N. alveolaris inferior, V3). CGRP-positive sensorische Fasern regulieren Osteogenese via Wnt, hemmen Adipogenese und supprimieren Knochenresorption. RANTES-M aus umgebenden BMAT-Adipozyten könnte über GPR75 auf trigeminalen Neuronen neuroprotektive Signale induzieren – ein Schutzmechanismus, der bei Oligomer-Dominanz kompromittiert wäre. Diese neurovaskuläre Kopplung hat kein Pendant in Röhrenknochen.

8. BESONDERHEIT 7: DIE MIKROBIELLE GRENZFLÄCHE

Kein anderer Knochen des menschlichen Körpers steht in direktem und permanentem Kontakt mit einem komplexen Mikrobiom. Über 700 bakterielle Spezies besiedeln die Mundhöhle; über den parodontalen Attachment-Apparat, das Sulkusepithel und bei parodontaler Erkrankung direkt über den Alveolarknochen dringen mikrobielle Produkte (LPS, LTA, PAMPs) kontinuierlich in das Knochenmark ein [32,33].

8.1 Duales Immunmilieu: Toleranz und Abwehr

Der Kieferknochen muss ein immunologisches Milieu aufrechterhalten, das Toleranz gegenüber Kommensalen und Abwehr gegen Pathogene gleichzeitig ermöglicht. BMAT agiert hier als immunmodulatorischer Mediator: Die konstitutive Sekretion anti-inflammatorischer Adipokine (Adiponektin, IL-10, TGF- β) durch BMAT-Adipozyten dämpft exzessive Immunantworten. Gleichzeitig stellt BMAT über die hämatopoetische Stammzellnische die rasche Nachlieferung von Immunzellen bei akuter Infektion sicher [9,25].

Die in Kapitel 4 beschriebene erhöhte Treg-Präsenz und potentere MDSC-Aktivität, die in Kapitel 6 beschriebene stärkere M2-Makrophagen-Polarisierung und die in Kapitel 7 beschriebene CGRP-vermittelte Osteogenese-Förderung sind als integrierte Adaptationen an diese duale Anforderung zu interpretieren. Tolerogene Exosomen regulatorischer dendritischer Zellen (TGF- β /IL-10-reich) unterdrücken Alveolarknochen-Verlust und Kieferentzündung [33] – ein Mechanismus, der im Röhrenknochen nicht erforderlich ist.

8.2 Permanente Unsterilität: Der Kieferknochen als Sonderfall

BMAT in Femur, Tibia oder Wirbelsäule existiert in einem weitgehend sterilen Milieu. Der Kieferknochen hingegen ist per se und permanent unsteril: Selbst bei klinisch gesundem Parodont penetrieren mikrobielle Produkte kontinuierlich durch das Saumepithel und den parodontalen Attachment-Apparat in den Alveolarknochen. Diese permanente mikrobielle Exposition ist keine Pathologie, sondern der Normalzustand des Kieferknochens.

Die funktionellen Unterschiede zwischen Kieferknochen-BMAT und Körper-BMAT – höhere Tregs, potentere MDSCs, stärkere M2-Polarisierung, niedrigere B-Zell-Differenzierung – ergeben zusammen das Bild eines Gewebes, das durch seine mikrobielle Umgebung aktiv geformt wird. Zwei Konzepte sind hier zentral:

Das Oraliom [61] beschreibt die Triade der dynamischen Kommunikationsnetze zwischen (1) der oralen mikrobiellen Gemeinschaft (Bakterien, Pilze, Viren, Archaea), (2) den Wirtszellen und -geweben der Mundhöhle und (3) den zahnmedizinischen Artefakten und Mundpflegeprodukten als modifizierende dritte Komponente. Anthropogene Artefakte sind dabei keine passiven Substrate, sondern aktive Teilnehmer, die Resistenz-Anreicherung, Virulenz-Amplifikation, Biofilm-Hyperformation und aberrante Mikrobiom-Wirt-Signaltransduktion induzieren. Das Oraliom wirkt über den Sulkus und den parodontalen Attachment-Apparat von außen auf den Kieferknochen ein.

Das Pulpabiom [60] – das mikrobielle Expobiom der dentalen Pulpa – wirkt von innen: Es repräsentiert die kumulative Signatur mikrobieller Exposition über die Lebenszeit, nicht notwendigerweise viable Organismen, sondern die molekulare Spur der DNA-Akkumulation von primärer Sterilität (impaktierte Zähne) über expositionsbedingte DNA-Akkumulation bis zur manifesten Infektion. Über die Pulpa-Dentin-Grenze und

akzessorische Kanäle erreichen mikrobielle Produkte den periradikulären Kieferknochen.

Kieferknochen-BMAT ist somit das einzige BMAT des Körpers, das von zwei Seiten mikrobiell beeinflusst wird: über das Oraliom von der Mundhöhlenseite und über das Pulpabiom von der endodontischen Seite. Beide modulieren die Adipokin-Sekretion, die Treg-Induktion und die MSC-Differenzierungsbalance im Knochenmark – ein bidirektionaler Regelkreis, der in keinem anderen Knochen existiert. Das BMAT-Immunmilieu ist kein passives Toleranz-Gewebe, sondern ein Gewebe, dessen Immunphänotyp durch Oraliom und Pulpabiom aktiv determiniert wird.

Ein weiterer, bislang nicht mit dem Kieferknochen-BMAT verknüpfter Mechanismus betrifft die Citrullinierung von RANTES durch Peptidylarginin-Deiminase 4 (PAD4). PAD4 konvertiert Arginin-Reste zu Citrullin, wobei die positive Ladung verloren geht. Am RANTES-Molekül betrifft dies primär Arg44 und Arg47 im BBXB-Motiv – genau die Reste, die GAG-Bindung und Oligomerisierung vermitteln [35]. Citrulliniertes RANTES (RANTES-Cit) zeigt daher reduzierte GAG-Affinität, reduzierte Oligomerisierungsneigung und veränderte Rezeptorselektivität. PAD4 wird in Neutrophilen-Extracellular Traps (NETs) hochreguliert – und Neutrophile sind die erste Abwehrlinie des Kieferknochen-BMAT gegen mikrobielle Translokation. Bei akuter bakterieller Invasion könnte PAD4-Aktivität somit die lokale RANTES-Biologie modulieren: Citrullinierung löst RANTES von GAGs, verhindert Oligomerisierung und erhöht den Anteil freien, monomeren RANTES – eine rasche Umschaltung vom tolerogenen (Oligomer-dominiert) zum defensiven Modus (Monomer-dominiert).

8.3 BMAT-Entfernung und immunologisches Rebound-Phänomen

Die chirurgische Entfernung BMAT-reicher Areale im Kieferknochen – etwa im Rahmen der Otitis-Chirurgie – beseitigt gleichzeitig das tolerogene Immunmilieu: Tregs, MDSCs, M2-Makrophagen und die anti-inflammatorische Adipokin-Sekretion werden abrupt entfernt. Der Organismus verliert die lokale Immunsuppression, pro-inflammatorische Signale werden nicht mehr gedämpft. Die anschließende Wundheilung verläuft initial in einem immunologisch „ent-tolerierten“ Milieu – was klinische Symptombesserung erklären kann.

Im weiteren Verlauf re-formiert sich BMAT als physiologische Reaktion des Knochenmarks auf den Defekt. Mit der BMAT-Neubildung kehrt auch das tolerogene Milieu zurück. Dieses immunologische Rebound-Phä-

nomen ist die erwartbare biologische Konsequenz der in dieser Arbeit beschriebenen BMAT-Eigenschaften und bedarf keiner Annahme einer zugrunde liegenden Pathologie des BMAT selbst. Die klinische Bewertung dieser Dynamik ist Gegenstand von Teil 3.

8.4 Lymphgefäße im Knochenmark: Ein Paradigmenwechsel

Die Lehrmeinung, Knochenmark enthalte keine Lymphgefäße, wurde 2023 widerlegt. Biswas et al. entwickelten ein optimiertes Gewebeclearing-Protokoll für kalzifiziertes Gewebe und visualisierten mittels Lichtblatmikroskopie erstmals ein LYVE1-positives lymphatisches Netzwerk innerhalb des murinen und humanen Knochenmarks [58]. Nach Schädigung durch Bestrahlung oder Chemotherapie nahm die Dichte dieser Gefäße zu – ein Prozess, der durch das Zusammenspiel von IL-6 (als Stresssignal) und dem VEGF-C/VEGFR-3-Signalweg gesteuert wird [58].

Für die BMAT-Biologie besonders relevant: Während der Lymphangiogenese übernehmen die neu gebildeten Lymphgefäße eine parakrine Funktion. Sie setzen CXCL12 frei – dasselbe Chemokin, das auch Nischen-Osteoblasten zur HSC-Retention sezernieren. Biswas et al. zeigten, dass dieses lymphangiokrine Signal eine bis dahin unbekannte Kaskade auslöst: Perizyten der Gefäßwand (Myh11⁺/CXCR4⁺) expandieren und differenzieren zu Knochen- und Fettmarkzellen, was sowohl die Hämatopoese als auch die Knochenreparatur fördert [58]. Bei gealterten Tieren war diese Regenerationsantwort deutlich abgeschwächt – ein Befund, der die altersbedingte BMAT-Akkumulation in ein neues Licht rückt.

Für den Kieferknochen mit seiner permanenten mikrobiellen Exposition, seinem tolerogenen Immunmilieu und seiner dreifachen arteriellen Versorgung stellt sich die bislang unbeantwortete Frage, ob Lymphangiogenese hier anders reguliert wird als in Röhrenknochen – und ob die Lymphgefäß-BMAT-Interaktion einen weiteren Mechanismus der kieferspezifischen Immuntoleranz darstellt.

Eine zusätzliche Dimension ergibt sich aus der RANTES-Biologie (Abschnitt 9.6): Lymphatische Endothelzellen exprimieren den atypischen Chemokinrezeptor ACKR2 (D6), der RANTES und andere CC-Chemokine ohne Signaltransduktion internalisiert und lysosomal degradiert [68]. ACKR2 fungiert als molekularer Scavenger, der überschüssige inflammatorische Chemokine aus dem Gewebe entfernt – ein anti-inflammatorischer Reinigungsmechanismus. Im Kontext der neu entdeckten Lymphgefäße im Knochenmark (Biswas

et al. 2023) stellt sich die Frage: Tragen diese LYVE1-positiven Gefäße auch ACKR2, und regulieren sie damit die lokale RANTES-Homöostase im Knochenmark? Falls ja, wäre der ACKR2-vermittelte RANTES-Abbau ein weiterer Mechanismus, der das immuntoleranzfördernde Milieu des Kieferknochen-BMAT erklärt – und dessen Kapazität bei übermäßiger RANTES-Produktion erschöpft werden könnte.

Kernaussage 7 – Mikrobielle Grenzfläche und Lymphangiogenese

Der Kieferknochen ist der einzige permanent unsterile Knochen und das einzige BMAT, das von zwei Seiten mikrobiell beeinflusst wird: über das Oralium (Triade aus Mikrobiom, Wirt und anthropogenen Artefakten) von der Mundhöhenseite und über das Pulpabiom (kumulatives mikrobielles Expobiom der Pulpa) von der endodontischen Seite. Beide determinieren den BMAT-Immunphänotyp aktiv. PAD4-vermittelte Citrullinierung in Neutrophilen-NETs moduliert die RANTES-GAG-Bindung und könnte eine rasche Umschaltung vom tolerogenen zum defensiven Immunmodus vermitteln. Die chirurgische Entfernung dieses Milieus erklärt temporäre immunologische Rebound-Phänomene. Die 2023 entdeckten Lymphgefäße im Knochenmark und ihre lymphangiokrine CXCL12-Sekretion eröffnen eine neue Dimension der BMAT-Regulation. Der ACKR2-Scavenger-Rezeptor auf lymphatischen Endothelzellen könnte die lokale RANTES-Homöostase im Knochenmark regulieren.

9. BESONDERHEIT 8: MECHANISCHE BELASTUNG UND REMODELLIERUNG

Der Kieferknochen unterliegt durch die Kaufunktion einer Belastungsfrequenz von 1200 bis 1800 Zyklen pro Tag – höher als bei jedem anderen Skelettabschnitt [7,8]. Die Remodellierungsrate des Alveolarknochens liegt bei 3–5% pro Monat und übertrifft die des Femurs (0,5–1%) um das Drei- bis Fünffache [8].

9.1 Wnt/ β -Catenin: Der mechanische Schalter

Mechanische Belastung aktiviert über Wnt/ β -Catenin-Signaling die osteogene Differenzierung von MSCs

und supprimiert die PPAR γ -vermittelte Adipogenese [3]. In Röhrenknochen ist nachgewiesen, dass Ausdauertraining BMAT reduziert, was mit erhöhter Fettsäure- β -Oxidation und verstärkter Knochenformation einhergeht [6]. Im Kieferknochen ist dieser Mechanismus durch die physiologische Kaufunktion permanent aktiviert.

Bemerkenswert: Bei Kalorienrestriktion plus Ausdauertraining unterdrückt Übung zwar BMAT im Femur, führt aber paradoxerweise zu Knochenverlust [34]. Im Kieferknochen ist dieses Entkoppelungsphänomen nicht untersucht – die physiologische Kaufunktion ist jedoch kein optionales Training, sondern eine täglich stattfindende Belastung, die unter normalen Bedingungen mit adäquater Kalorienzufuhr einhergeht.

Ein selten beachteter Aspekt: RANTES selbst spielt eine direkte Rolle im physiologischen Knochen-Remodeling. Monomeres RANTES rekrutiert Osteoklasten und Osteoblasten zu aktiven Remodeling-Sites [35]. Bei kieferorthopädischer Zahnbewegung wird RANTES im Parodontalligament unter Zugspannung exprimiert und fördert die Chemotaxis von Osteoblasten. Diese physiologische RANTES-Expression bei mechanischer Belastung ist fundamental verschieden von der oligomeren RANTES-Akkumulation in quieszentem BMAT – eine Verwechslung, die in Teil 3 diagnostisch aufgelöst wird.

9.2 Piezo1/2: Die molekularen Mechanosensoren des Kieferknochens

Die Frage, wie mechanische Belastung in anti-adipogene Signale übersetzt wird, hat mit der Entdeckung der mechanosensitiven Ionenkanäle Piezo1 und Piezo2 eine molekulare Antwort erhalten. Piezo1 ist ein trimerer, nicht-selektiver Kationenkanal, der durch Scherstress und Membrandehnung aktiviert wird und über Ca²⁺-Einstrom die CaMKII/YAP/TAZ- und Wnt/ β -Catenin-Signalwege aktiviert [56,57].

Im Kieferknochen ist die Rolle von Piezo1/2 besonders bemerkenswert: Nie et al. (2024) wiesen nach, dass Piezo1 und Piezo2 während der Kieferentwicklung robust co-exprimiert werden [57]. Die Deletion von Piezo1 in Neuralleistenzellen (Wnt1-Cre) verursacht Kiefermalformationen, und die simultane Deletion beider Kanäle führt zu deutlich schwereren Defekten als jeder Einzelknockout – einschließlich massiver Apoptose osteogener Zellen in Maxilla und Mandibula [57]. In Röhrenknochen reicht Piezo1 allein für die Mechanoresponsivität aus.

Für die BMAT-Regulation ist der Befund entscheidend, dass Piezo1 in BMMSCs die Adipogenese direkt supprimiert: Piezo1-defiziente BMMSCs differenzieren präferenziell zu Adipozyten statt zu Osteoblasten, und Piezo1-Knockout-Mäuse entwickeln Osteoporose mit erhöhter Markadiposität [55]. Der Mechanismus: Piezo1-Aktivierung induziert über CaMKII die Expression von Klf2, das die c-Jun-Aktivierung und damit die CCL2/NF- κ B-vermittelte Adipogenese verhindert [55].

Im Kieferknochen, der 1200–1800 mechanische Zyklen pro Tag erfährt, ist Piezo1/2-vermittelte Signaltransduktion permanent aktiv. Die Co-Abhängigkeit beider Kanäle spezifisch in Neuralleisten-derivierten Geweben unterstreicht die molekulare Sonderstellung des kraniofazialen Mechanosensoriums gegenüber mesoderm-derivierten Knochen. Die biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung der Piezo-Signaltransduktion – moderate Belastung fördert die Osteogenese, Überlastung induziert Apoptose – entspricht dem Prinzip der mechanischen Hormesis [37].

Ein verwandter Befund betrifft die Photobiomodulation (PBM): Niederenergetische Lasertherapie (660–810 nm, 1–5 J/cm²) kann BMMSCs über Ca²⁺-Einstrom und ROS-abhängige HIF-1 α -Aktivierung zur osteogenen Differenzierung treiben und gleichzeitig die Adipogenese supprimieren [59]. Bai et al. (2021) isolierten hBMMSCs aus dem Kieferknochen und zeigten, dass LLLT über einen ROS $\rightarrow$ HIF-1 α $\rightarrow$ VEGF-Mechanismus die Kopplung von Angiogenese und Osteogenese verstärkt [59]. Da Piezo1 ebenfalls durch Scherstress und Ca²⁺-Signaling aktiviert wird, stellt sich die Frage, ob PBM und mechanische Belastung über konvergente Signalwege die BMAT-Balance im Kieferknochen regulieren – ein bislang unerforschter Synergismus.

9.2a Kontextabhängige Hormesis: Kurveninversion im Kieferknochen und im Tumor

Die mechanische Hormesis des Piezo1-Ccl2/Lcn2-Signalwegs (Abschnitt 9.2) ist kein Einzelfall. Das Prinzip, dass ein Kontextfaktor die Richtung einer hormetischen Dosis-Wirkungs-Kurve invertiert, lässt sich am Kieferknochen-BMAT direkt demonstrieren: Im gesunden, mechanisch belasteten Kieferknochen erhält die Piezo1-vermittelte Signaltransduktion (moderate Belastung $\rightarrow$ Klf2 $\rightarrow$ Ccl2-Suppression $\rightarrow$ Osteogenese) die Balance zwischen Knochenformation und Adipogenese. Nach Zahnverlust fällt die Piezo-Aktivierung weg – die Hormesis-Kurve verschiebt sich: BMAT expandiert, Ccl2 steigt, das Immunmilieu verändert sich. Der Kontextfaktor „mechanische Belastung“ bestimmt, ob das Signal protektiv oder schädlich wirkt.

Die RANTES/CCL5-Achse zeigt eine strukturell analoge Inversion: 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 [62,63]. Das Ergebnis ist eine biphasische Gesamtkurve, bei der niedrig-physiologische Konzentrationen Immunüberwachung aktivieren, während hohe tumorassoziierte Konzentrationen immunsuppressiv wirken [37]. Diese Kurve entsteht nicht aus einem singulären Dosiseffekt, sondern aus der Konvergenz dreier nicht-hormetischer Einzelmechanismen (Oligomerisierung, Zielzell-Selektivität, Rezeptor-Bindungsverhalten) – ein Phänomen, das wir als überlagerte Hormesis bezeichnen. Die ausführliche Analyse dieses Tumor-Kontexts erfolgt in Teil 3 dieser Schriftenreihe.

Diese Kontextabhängigkeit hat ein direktes Pendant in der NAM-Zahnheilkunde-Systematik: Das NAM-HBOT-Paradox zeigt, dass hyperbarer Sauerstoff (HBOT) normalerweise eine hormetische Dosis-Wirkung aufweist, sich die Kurve aber bei Patienten mit dentaler Silent Inflammation (NAM-Säule 2) invertiert – mehr O₂ verschlechtert den Zustand, weil die blockierten Mitochondrien den Sauerstoff nicht verwerten können [35]. In allen drei Fällen – Piezo-Verlust nach Zahnverlust, pH-Verschiebung im Tumor, mitochondriale Blockade bei Silent Inflammation – invertiert ein Kontextfaktor die Hormesis-Kurve. Die Nrf2/Vitagene-Achse als zentraler Mediator hormetischer Neuroprotektion [71] erweitert diesen Befund um die Mouth-Brain-Dimension: Oxidativer Stress im Kieferknochen-BMAT könnte über die Trigemini-Achse (Kapitel 7) neuroinflammatorische Kaskaden modulieren – eine Hypothese, die das NAM-Prinzip auf molekularer Ebene stützt [35].

9.3 Zahnverlust: Der natürliche Belastungstest

Nach Zahnverlust fällt die mechanische Stimulation weg. Die resultierende Alveolarkammatrophy geht mit beschleunigter BMAT-Expansion einher – ein Prozess, der die Wnt- und Piezo1/2-abhängige Regulation demonstriert [7]. Entscheidend: Diese BMAT-Expansion ist kein immunologischer Vorteil, sondern eine pathologische Verschiebung der MSC-Differenzierungsbalance zugunsten der Adipogenese und auf Kosten der Osteogenese. Der Knochen atrophiert, während das Fettmark expandiert.

Im Kontext der Wundheilung nach Extraktion zeigt sich die RANTES-Biologie als phasenspezifisches Regulationssystem: In der Inflammationsphase (Tag 0–3) dominieren monomere RANTES-Formen (RANTES-

M) zusammen mit plättchenderivierten RANTES-Freisetzung aus aktivierten Thrombozyten. RANTES-M rekrutiert Makrophagen und Lymphozyten zur Extraktionsalveole – eine physiologisch notwendige Immunantwort. In der Proliferationsphase (Tag 3–14) verschiebt DPP4-Prozessierung das Profil Richtung RANTES(3–68) mit veränderter Rezeptorselektivität, während die zunehmende GAG-Deposition in der Wundmatrix die Oligomerisierung einleitet. In der Remodeling-Phase (ab Tag 14) dominieren Oligomere (>70%), was die Inflammation auflöst und den Übergang zur Knochenregeneration ermöglicht. Nach Zahnverlust ohne Reimplantation fehlt jedoch die mechanische Wnt-Stimulation – die BMAT-Expansion setzt ein, bevor die Remodeling-Phase physiologisch abgeschlossen ist.

Das tolerogene Immunmilieu des Kieferknochen-BMAT (Kapitel 8) ist eine Adaptation an die permanente mikrobielle Exposition – nicht an die BMAT-Menge. Mehr BMAT bedeutet nicht mehr Immuntoleranz, sondern weniger Knochen. Die klinische Konsequenz – dass BMAT-reiche Areale im atrophierten Kieferknochen häufig als pathologisch fehlinterpretiert werden, obwohl sie eine physiologische Folge des Belastungsverlusts darstellen – wird in Teil 3 behandelt.

9.4 Schwerelosigkeit: BMAT als mobilisierbare Energiereserve

Eindrucksvolle Bestätigung der Energiereserve-Funktion von BMAT liefert die Raumfahrtmedizin. In einer Nature-Communications-Studie (Trudel et al. 2023) wurde die lumbale BMAT von 14 Astronauten vor und nach 6-monatigen ISS-Missionen gemessen [52]:

- 41 Tage nach Landung war die vertebrale BMAT signifikant reduziert – ein Zeichen der Mobilisierung von Fettreserven für das hypermetabolische Knochenmark.
- Simultan zeigten sich erhöhte Erythropoese und gesteigerte Knochenneubildung – beide energieintensive Prozesse, die BMAT als präferenzielle lokale Energiequelle nutzen.
- Fettsäuren aus BMAT-Adipozyten werden via Lipolyse freigesetzt und unterliegen β -Oxidation in Phasen erhöhten Energiebedarfs.

Bemerkenswert: BMAT zeigt einen sexuellen Dimorphismus. Männer haben basal höhere BMAT-Werte als Frauen – eine Differenz, die nach der Menopause verschwindet [53,54]. Weibliche Astronauten wiesen 1 Jahr nach Rückkehr eine persistente BMAT-Erhöhung auf, männliche nicht. Künstliche Schwerkraft (30

min/Tag auf einer Kurzarm-Zentrifuge) verhinderte sowohl BMAT-Akkumulation als auch Knochendichteverlust während 60-tägiger Bettruhe – ein Beweis für die mechanische Regulierbarkeit von BMAT [53].

Für den Kieferknochen ergibt sich eine faszinierende Hypothese: Da mandibuläres BMAT durch Kaufunktion (Wnt), trigeminale CGRP-Signale und hohe Vaskularisierung dreifach reguliert wird, könnte reduzierte Kaukraft in Schwerelosigkeit – oder bei älteren Patienten mit Zahnverlust – als sensibler BMAT-Indikator dienen.

9.5 Die Adiponectin-Paradoxie

BMAT-Adipozyten exprimieren niedrigere mRNA-Niveaus von Adiponectin und Leptin als extramedulläre Adipozyten [54]. Dennoch sezernieren BMAT-Explantate mehr Adiponectin pro Gewebevolumen als andere WAT-Depots [54]. Während kalorischer Restriktion wird BMAT zur signifikanten Quelle des Serum-Adiponectins – ein Befund, der BMAT als echtes systemisches Endokrinium qualifiziert [54].

Adiponectin wirkt kardiovaskulär protektiv, verbessert die Glukosehomöostase und fördert die Osteoblastogenese. Dass ausgerechnet BMAT – nur ~10% des Gesamtfetts – unter Hungerbedingungen zum Hauptlieferanten dieses Schlüsseladipokins wird, unterstreicht seine metabolische Sonderstellung.

9.6 RANTES-Oligomerisierung im Kieferknochen-BMAT: Molekulare Brücke zu Teil 1

Die in Teil 1 dieser Schriftenreihe [70] dargestellte molekulare Heterogenität von RANTES/CCL5 hat direkte Konsequenzen für das Verständnis der BMAT-Biologie im Kieferknochen. Teil 1 [70] zeigt: RANTES existiert nicht als singuläre Entität, sondern als Spektrum von mindestens 15 molekularen Formen mit grundverschiedenen biologischen Eigenschaften. Nur monomeres RANTES (RANTES-M, 7,8 kDa) ist rezeptoraktiv; Oligomere (RANTES-O, >31 kDa) sind für die CCR-Bindung effektiv inert [35]. Drei Merkmale machen den Kieferknochen-Markraum zu einem Oligomerisierungs-Hotspot:

- Glykosaminoglykan-Dichte: Die Knochenmarkmatrix ist reich an Chondroitinsulfat und Heparansulfat. GAGs beschleunigen die RANTES-Oligomerisierung 5–50-fach, indem sie als Template für die multivalente Assoziation von Monomeren dienen. BMAT im GAG-reichen Knochenmark akkumuliert daher

präferenziell RANTES-O [35].

- Lokale RANTES-Konzentration: BMAT-Adipozyten produzieren RANTES kontinuierlich. Im Kieferknochen mit seiner permanenten mikrobiellen Exposition (Kapitel 8) kann die lokale Konzentration Bereiche erreichen, in denen das Massenwirkungsgesetz die Oligomerisierung begünstigt – auch ohne pathologische Azidifizierung.
- pH-Mikromilieu: Der pO_2 im Knochenmark liegt bei 1–4%, die resultierende Azidose (pH 6,8–7,0) verschiebt das Oligomerisierungs-gleichgewicht Richtung höhere Oligomere. Jeder zusätzliche Azidifizierungsfaktor – bakterielle Metabolite, Inflammation, Ischämie – verstärkt diesen Effekt.

Die Konsequenz: Ein erheblicher Anteil des im Kieferknochen-BMAT messbaren RANTES liegt als biologisch inertes Oligomer vor. Teil 1 [70] schätzt den Oligomeranteil in gelbem Mark auf >65%, in NICO/FDOJ-Gewebe auf >95% [35].

Teil 1 [70] entwickelt drei Hypothesen zur biologischen Bedeutung dieser Oligomere, die für das Kieferknochen-BMAT unmittelbar relevant sind:

- Hypothese A – Protektive Quarantäne: Die Oligomerisierung ist ein Schutzmechanismus, der überschüssige proinflammatorische Monomere kontrolliert inaktiviert. Der pH-abhängige Feedback-Mechanismus (Entzündung → Azidose → Oligomerisierung → Inaktivierung) verhindert Hyperinflammation. Dass BMAT-RANTES seit der Fetalentwicklung Bestandteil des Knochenmarks ist, stützt diese Interpretation.
- Hypothese B – Pathologische Akkumulation: Bei chronischer Azidose (z.B. durch Tumor, persistierende Inflammation) wird die Oligomerisierung irreversibel. Oktamere und Filamente dissoziieren nicht mehr – ein Ratchet-Mechanismus, der RANTES permanent inaktiviert und die Immunüberwachung kompromittiert.
- Hypothese C – Kontextabhängige Dichotomie: Das wahrscheinlichste Modell beschreibt drei Phasen: Phase 1 (Stunden bis Tage) – reversible protektive Quarantäne; Phase 2 (Wochen bis Monate) – Transition zu zunehmend irreversiblen Oligomeren; Phase 3 (Monate bis Jahre) – pathologische Akkumulation. Die Transitionsgeschwindigkeit hängt ab von: Dauer der Azidose, GAG-Dichte, RANTES-Konzentration und Anwesenheit destabilisierender Faktoren.

Für den Kieferknochen bedeutet dieses Hybrid-Modell: Unter physiologischen Bedingungen (intakte Kauf-

unktion, kompetentes Immunmilieu) bleibt das BMAT-RANTES in Phase 1 – die Oligomere sind protektiv und reversibel. Nach Zahnverlust (Abschnitt 9.3) oder bei persistierender oraler Inflammation (NAM-Säule 2: Silent Inflammation) kann das System in Phase 2 oder 3 übergehen.

Ein weiteres Schlüsselkonzept aus Teil 1 betrifft die Kompartimentierung: Oligomere (>31 kDa) können Endothelbarrieren nicht passieren und werden lokal retiniert. Plasma-RANTES reflektiert primär monomeres (aktives) RANTES; Gewebe-RANTES kann oligomer-dominiert sein. Die beiden Messungen sind biologisch nicht vergleichbar [35]. Ein hoher RANTES-Wert im Kieferknochen-Biopsat sagt ohne Kenntnis des Oligomerisierungsstatus nichts über die lokale Immunaktivität aus – die zentrale Erkenntnis von Teil 1.

Teil 1 identifiziert über pH, GAG-Dichte und Konzentration hinaus zwei weitere Oligomerisierungsmechanismen, die für den Kieferknochen hochrelevant sind:

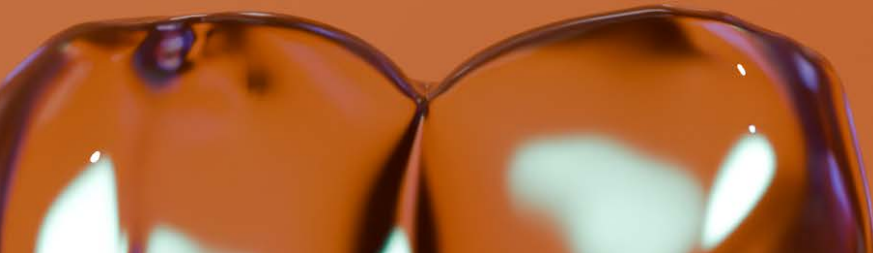
- Metallionen-katalysierte Oligomerisierung: Zn^{2+} und Cu^{2+} beschleunigen die RANTES-Aggregation durch Veränderung der Proteinoberflächenladung und Destabilisierung der Monomerstruktur. Im Kieferknochen mit seiner Nachbarschaft zu dentalen Legierungen (Amalgam: Hg/Cu/Sn/Ag; Titan; galvanische Ströme nach Fritsch 1945 [36]) könnten freigesetzte Metallionen die RANTES-Oligomerisierung im umgebenden BMAT direkt verstärken – eine bislang nicht untersuchte Schnittstelle zwischen NAM-Säule 1 (Toxifikation) und RANTES-Biologie.
- Oxidativer Stress und Disulfidbrücken-Bildung: Unter oxidativen Bedingungen (Ischämie-Reperfusion, bakterieller Metabolismus, Metalltoxizität) werden die Cystein-Reste von RANTES oxidiert. Die zwei intramolekularen Disulfidbrücken (Cys10-Cys34, Cys11-Cys50) können sich zu intermolekularen Disulfidbrücken umlagern – dies erzeugt kovalent vernetzte Oligomere, die unter physiologischen Bedingungen irreversibel sind. GAG-gebundene Oligomere im Knochenmark sind zusätzlich vor proteolytischem Abbau geschützt, da die GAG-Interaktion proteolytische Schnittstellen maskiert [35].

Diese zusätzlichen Mechanismen erweitern die Eskalationshypothese aus Teil 1 [70]: Die Transition von Phase 1 (reversible Quarantäne) zu Phase 3 (pathologische Akkumulation) wird nicht nur durch Azidose-Dauer bestimmt, sondern auch durch oxidativen Stress und Metallionen-Exposition – beides Faktoren, die im Kieferknochen mit seiner dualen mikrobiellen Exposition und der Nachbarschaft zu dentalen Materialien besonders relevant sind.

Ein weiterer, in Teil 1 [70] detailliert behandelter Regulationsmechanismus betrifft die VDR-RANTES-Achse: Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) supprimiert die RANTES-Transkription über einen NF- κ B/RelB-abhängigen Signalweg – der VDR/RXR α -Komplex bindet an den RelB-Promotor und bildet mit HDAC3 und SMRT einen negativen Regulationskomplex [35]. VDR-Defizienz – sei es durch Vitamin-D-Mangel, VDR-Polymorphismen (FokI, BsmI, TaqI) oder pathogen-vermittelte VDR-Blockade (EBV, CMV, M. tuberculosis) – hebt diese Suppression auf und führt zu unkontrollierter RANTES-Überproduktion. Im Kieferknochen-BMAT könnte die VDR-Suppression den RANTES-Output der Adipozyten erhöhen und über die konzentrationsabhängige Oligomerisierung die Transition zu Phase 2/3 beschleunigen. Teil 1 [70] betont jedoch eine kritische Einschränkung: Die gemessene Korrelation zwischen RANTES-Überexpression und VDR-Deaktivierung ist schwach ($r=0,13$; $P=0,39$) – die VDR-Achse ist daher nur einer von mehreren Mechanismen der RANTES-Regulation im Knochenmark, neben Hypoxie, bakteriellen PAMPs, lokalen Zytokinen und mechanischer Belastung.

Bemerkenswert ist die in Teil 1 [70] dargestellte Proudfoot-Paradoxie: Proudfoot et al. (2003) zeigten, dass RANTES-Oligomere für den stabilen Leukozyten-Arrest auf GAG-dekoriertem Endothel unverzichtbar sind – multivalente Oligomere bilden haptotaktische Gradienten, die monomeres RANTES allein nicht erzeugen kann [67]. Oligomere sind also nicht ausschließlich inert, sondern erfüllen eine spezifische, von der Rezeptoraktivierung unabhängige Funktion: die räumliche Immobilisierung des Chemokins auf Endothelzellen als Voraussetzung für den Leukozyten-Arrest. Im Kieferknochen mit seinem dreifachen arteriellen Versorgungssystem und hoher endothelialer Oberfläche könnten GAG-immobilisierte RANTES-Oligomere eine Schlüsselrolle bei der selektiven Immunzell-Retention spielen.

Schließlich sei auf die form-abhängige Rezeptor-Desensibilisierung hingewiesen: Monomeres RANTES induziert schnelle CCR5-Internalisierung ($t_{1/2} < 5$ min) mit partieller lysosomaler Degradation; dimeres RANTES induziert langsamere Internalisierung ($t_{1/2} \sim 15$ min) mit bevorzugtem Recycling; oligomeres RANTES induziert keine Internalisierung [35]. Die praktische Konsequenz für das BMAT-Mikroenvironment: In einem oligomer-dominierten Milieu bleiben die CCR5-Rezeptoren lokaler Immunzellen auf der Zelloberfläche – unangetastet und potenziell verfügbar für die geringe monomere Fraktion, die Immunsurveillance vermittelt. Paradoxerweise könnte die Oligomer-Dominanz die Effizienz der wenigen verbleibenden Monomere steigern, weil die Rezeptoren nicht desensibilisiert werden.



Teil 1 [70] beschreibt darüber hinaus eine anti-inflammatorische Funktion von RANTES-M, die das Ausbleiben einer Entzündung im BMAT erklären könnte: CCL5 hemmt die ATP-abhängige IL-1 β -Freisetzung aus Monozyten dosisabhängig über einen CCR1/iPLA2/nAChR-vermittelten Signalweg [35]. Dieser Mechanismus verhindert die NLRP3-Inflammasom-Aktivierung – ein physiologisches Bremspedal, das erklärt, warum BMAT-Gewebe trotz permanenter RANTES-Produktion und kontinuierlicher mikrobieller Exposition (Kapitel 8) keinen inflammatorischen Phänotyp zeigt.

Als diagnostisches Rahmenwerk für die klinische Translation schlägt Teil 1 [70] das M/O-Ratio (Monomer/Oligomer-Verhältnis) vor, dessen Bereiche sich aus den gewebespezifischen Profilen ableiten: M/O >5 (akute Inflammation, aktive Immunrekrutierung), M/O 1–5 (physiologische Homöostase), M/O 0,1–1 (konstitutive Produktion, BMAT-Depot-Funktion) und M/O <0,1 (pathologische Oligomer-Akkumulation oder Quarantäne-Funktion). Für den Kieferknochen-BMAT wäre ein M/O von 0,2–0,5 physiologisch; ein Abfall unter 0,05 könnte den Übergang in Phase 3 (pathologische Akkumulation) anzeigen – ein Schwellenwert, der in Teil 3 für die diagnostische Differenzierung herangezogen wird.

Eine scheinbare Gegenläufigkeit verdient Beachtung: Die Proudfoot-Paradoxie zeigt, dass Oligomere trotz fehlender Rezeptoraktivierung eine biologische Funktion erfüllen. Proudfoot et al. wiesen nach, dass RANTES-vermittelter Leukozyten-Arrest auf Endothel Oligomerisierung erfordert – oligomeres RANTES bildet multivalente Gradienten auf GAG-dekorierten Endotheloberflächen, die für stabilen Leukozyten-Arrest notwendig sind [35]. Oligomere können also lokal immunologisch wirksam sein, ohne CCR-Rezeptoren direkt zu aktivieren – als struktureller Gradient, nicht als Signalmolekül. Im Kieferknochen-BMAT mit seinem dreifachen arteriellen System (Kapitel 5) könnte diese Gradientenfunktion die basale Immunzell-Patrouille regulieren.

Teil 1 [70] behandelt darüber hinaus die antiinflammatorischen Abbauprodukte des RANTES-Metabolismus: Die sequenzielle N-terminale Prozessierung durch Aminopeptidasen erzeugt zunehmend trunkierte Varianten (RANTES P5-68 und kürzer), die progressive Rezeptor-Agonist-Aktivität verlieren und als partielle Antagonisten wirken. Zusätzlich hemmen CCL5, CCL3 und CCL4 die ATP-abhängige IL-1 β -Freisetzung aus Monozyten über einen CCR1/iPLA2/nAChR-vermittelten Signalweg – ein anti-inflammatorischer Feedback-Mechanismus. Für das Kieferknochen-BMAT bedeutet dies: Auch der Abbau oligomerer Formen

ist biologisch nicht inert, sondern generiert antiinflammatorische Metabolite, die zum tolerogenen Milieu beitragen könnten.

Die hier für das Kieferknochen-BMAT dargestellte Oligomer-Biologie (Teil 1 [70]) verbindet sich mit der in Abschnitt 9.2a beschriebenen überlagerten Hormesis: Das Tumormikromilieu invertiert die RANTES-Hormesis-Kurve durch pH-gesteuerte Oligomerisierung. Im Kieferknochen invertiert Zahnverlust die mechanische Hormesis-Kurve durch Wegfall der Piezo1/2-Aktivierung. In beiden Fällen bestimmt der Gewebekontext, ob RANTES protektiv oder pathologisch wirkt. Die klinischen Konsequenzen – insbesondere die Differenzierung zwischen physiologischem BMAT-RANTES und tatsächlicher Pathologie – werden in Teil 3 behandelt.

Kernaussage 8 – Mechanische Regulation, Piezo1/2, Schwerelosigkeit, Hormesis, RANTES-Remodeling und Oligomerisierung

Die höchste Belastungsfrequenz aller Skelettabschnitte, die Wnt-vermittelte Adipogenese-Suppression, die Piezo1/2-Co-Abhängigkeit in Neuralleistenzellen und die CGRP-Kopplung über den Trigeminus erzeugen eine Vierfach-Regulation im Kieferknochen. Schwerelosigkeitsstudien bestätigen BMAT als mobilisierbare Energiereserve. Die Adiponectin-Paradoxie (niedrige mRNA, hohe Sekretion) qualifiziert BMAT als systemisches Endokrinium. Das Prinzip der kontextabhängigen Hormesis-Inversion – demonstriert an der RANTES-Achse im Tumor und am NAM-HBOT-Paradox – zeigt, dass hormetische Dosis-Wirkungs-Kurven je nach Gewebemilieu ihre Richtung wechseln. Die GAG-reiche Knochenmarkmatrix macht den Kieferknochen zum RANTES-Oligomerisierungs-Hotspot; die kontextabhängige Dichotomie (protektive Quarantäne versus pathologische Akkumulation) bestimmt, ob RANTES-O im BMAT eine physiologische Speicherform oder eine immunologische Sackgasse darstellt. Monomeres RANTES erfüllt zudem eine eigenständige Funktion im physiologischen Knochen-Remodeling: Es rekrutiert Osteoklasten und Osteoblasten zu aktiven Umbau-Sites – eine Rolle, die bei mechanischem Stimulus (Kauen, KFO) aktiv und bei Zahnverlust kompromittiert ist.

10. SYNOPTISCHE GEGENÜBERSTELLUNG

Die folgende Tabelle fasst alle acht Besonderheiten zusammen.

Parameter	Kieferknochen-BMAT	Körper-BMAT
Embryonaler Ursprung	Neuralleiste (Ektomesenchym)	Mesoderm
Ossifikationsmodus	Desmal (intramembranös)	Enchondral
Stammzellpopulationen	HSCs + CMSSCs + NCSCs + OMSCs	HSCs + BMMSCs
BMAT-Fettanteil (adulte)	~63%	~75–80%
BMAT-Distanz zu Knochen	40–60 µm	<20 µm
Trabekuläres Knochenvolumen	+48% vs. Tibia	Referenz
Fettsäureprofil	Intermediär (cBMAT / rBMAT-Hybrid)	cBMAT oder rBMAT
B-Zell-Differenzierung	–35%	Normal
Treg-Präsenz	Erhöht	Normal
MDSC-Potenz	Weniger, aber potenter	Mehr, weniger potent
Arterielle Versorgung	3 Arterien, unabh. Domänen	1 Nutriensarterie + periostale
VEGF-Expression (adult)	Höher	Niedriger
Angiogene Potenz BMSCs	Überlegen	Referenz
OB-Proliferation	Höher	Niedriger
OB-ALP/Mineralisierung	Niedriger	Höher
Makrophagen M2-Induktion	Stärker	Schwächer
Mikrobielle Exposition	Permanent (>700 Spezies)	Keine (steril)
Mechanische Belastung	1200–1800 Zyklen/Tag	Variable, geringer
Remodellierungsrate	3–5%/Monat	0,5–1%/Monat
Markkonversions-Richtung	Anterior → Posterior	Distal → Zentral
Altersbed. BMAT-Zunahme	Nicht nachweisbar	Signifikant
OVX-induz. BMAT-Expansion	Nicht nachweisbar	Signifikant
cBMAT/rBMAT-Zuordnung	Nicht eindeutig	Klar differenzierbar



UCP1-Expression	Nein	Nein
Mitochondriendichte vs. WAT	Erhöht (PGC-1 α /PRDM16+, UCP1–)	Erhöht (PGC-1 α /PRDM16+, UCP1–)
Innervation im Markraum	N. alveolaris inf. + CGRP/TH-Fasern	Nutriens-Nerven, keine Hirnnerv-Passage
CGRP-Wnt-Kopplung	Direkt (Neurektomie hemmt Osteogenese)	Indirekt
Exosom-Kontext	NCSC+CMSSC+MOB-Exosomen (unerforschtes Repertoire)	BMMSC-Exosomen (besser charakterisiert)
Piezo1/2-Mechanotransduktion	Co-Expression in Neuralleistenzellen; Doppel-KO $\rightarrow$ Kiefermalformationen	Piezo1 allein ausreichend für Mechanoresponsivität
Evolutionäre Konservierung	Ältester Knochentyp mit BMAT (Neuralleisten-Derivat)	BMAT seit Osteichthyes (~400 Mio. J.)
Hypoxie-Gradient	Dreiarterielle Versorgung $\rightarrow$ potenziell höherer pO ₂	1–4% O ₂ , umgekehrter Gradient (endosteal > zentral)
Beugung-Potenzial (dormant)	Nerven-Co-Lokalisation $\rightarrow$ erhöhtes Potenzial (Hypothese)	UCP1– in vivo, UCP1+ in vitro bei 32°C/3D-ECM
Schwereelosigkeit-Sensitivität	Kaukraft-abhängig (Wnt + CGRP)	Gewichts-belastungsabhängig
Sexueller Dimorphismus	Noch nicht untersucht	Männer > Frauen (verschwindet postmenopausal)
Adiponectin-Sekretion	Noch nicht untersucht	Niedrige mRNA, hohe Proteinsekretion; Hauptquelle bei Kalorienrestriktion
Lymphgefäße im Knochenmark	Noch nicht untersucht	LYVE1+ Lymphgefäße nachgewiesen; Lymphangiokrine CXCL12-Sekretion
RANTES-Oligomerisierung	GAG-reiche Matrix + permanente Produktion $\rightarrow$ Oligomerisierungs-Hotspot	GAG-katalysierte Oligomerisierung nachgewiesen
DPP4-Prozessierung	DPP4 auf BMAT-Adipozyten; RANTES(3–68) mit CCR3 $\uparrow$ / CCR5 $\downarrow$	DPP4 auf BMAT-Adipozyten; nicht kieferspezifisch untersucht
RANTES-Kompartimentierung	Oligomere lokal retiniert; Plasma $\neq$ Gewebe	Oligomere lokal retiniert; Plasma $\neq$ Gewebe



PAD4/Citrullinierung	NET-assoziierte PAD4 moduliert RANTES-GAG-Bindung (mikrobielle Exposition)	Weniger relevant (steriles Milieu)
RANTES im Remodeling	Physiologische RANTES-M-Expression bei Kaufunktion/KFO	RANTES-M bei mechanischem Remodeling
Proudfoot-Paradoxie	Oligomer-GAG-Gradienten auf 3-arteriellem Endothel	Oligomer-GAG-Gradienten auf Nutriens-Endothel
GPR75-Expression	Trigeminale Neurone im Markraum exponiert	Keine Hirnnerv-Passage
ACKR2 (D6) Scavenger	Potenziell auf KM-Lymphgefäßen (ungeklärt)	Auf Lymphgefäßen nachgewiesen
VDR-RANTES-Achse	VDR-Suppression erhöht RANTES-Output	VDR-RANTES reguliert; nicht kieferspezifisch
Metallionen-Oligomerisierung	Dentale Materialien $\rightarrow$ $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+} \rightarrow$ verstärkte Oligomerisierung	Keine dentale Metallexposition

Tabelle 6: Synoptischer Vergleich – Kieferknochen-BMAT versus Körper-BMAT. Zusammenstellung auf Basis der in dieser Arbeit zitierten Studien. Von 43 verglichenen Parametern zeigen 41 qualitative oder quantitative Unterschiede.

Zentrale Schlussfolgerung

Von 43 verglichenen Parametern zeigen 41 qualitative oder quantitative Unterschiede zwischen Kieferknochen-BMAT und Körper-BMAT. Lediglich die fehlende UCP1-Expression in vivo und die grundsätzliche Erhöhung der Mitochondriendichte gegenüber WAT sind vergleichbar. Kieferknochen-BMAT ist ein biologisch eigenständiges Gewebe.

11. INTEGRATION IN DIE NAM-ZAHNHEILKUNDE-SYSTEMATIK

Die acht Besonderheiten fügen sich direkt in die drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde (Neurobiologie, Anatomie, Metabolik) nach Fritsch et al. (2025) [35]:

11.1 NAM-Säule 1 (Toxifikation)

BMAT im Kieferknochen steht in unmittelbarer Nachbarschaft zu dentalen Materialien. Die Wechselwirkungen zwischen Materialien (Amalgam, Titan, Kunststoffe, galvanische Ströme nach Fritsch 1945 [36]) und dem BMAT-Mikroenvironment – insbesondere mit CMSSCs und NCSCs – sind bislang nicht untersucht, aber angesichts der endokrinen und immunmodulatorischen Aktivität von BMAT als hochrelevant einzustufen.

Abschnitt 9.6 zeigt, dass Metallionen (Cu^{2+} , Zn^{2+}) die RANTES-Oligomerisierung katalysieren und oxidativer Stress durch intermolekulare Disulfidbrücken irreversible Oligomere erzeugt. Die Implikation für NAM-Säule 1 ist direkt: Dentale Materialien setzen Metallionen frei (galvanische Korrosion, Materialermüdung), die in das umgebende BMAT diffundieren. Dort verändern sie die RANTES-Oligomerisierungsdynamik – ein molekularer Mechanismus, der die klinisch beobachtete Verbindung zwischen dentaler Materialbelastung und verändertem BMAT-Phänotyp erstmals mechanistisch erklären könnte. Dies verbindet Toxifikation (Säule 1) mit Silent Inflammation (Säule 2) über einen spezifischen molekularen Pfad: Metallionen → RANTES-Oligomerisierung → veränderte Immunhomöostase.

11.2 NAM-Säule 2 (Silent Inflammation)

Die Unterscheidung zwischen physiologischem BMAT und tatsächlicher oraler Silent Inflammation (Gingivitis, PA, PPA, Ostitis, Osteomyelitis, Zysten) ist die zentrale diagnostische Herausforderung. Das immuntoleranzfördernde Milieu des Kieferknochen-BMAT darf nicht mit Silent Inflammation verwechselt werden. Die RANTES-Oligomerisierung im BMAT (Abschnitt 9.6) verschärft dieses diagnostische Dilemma: Ein ho-

her Gesamt-RANTES-Wert im Kieferknochen kann protektive Quarantäne (Oligomere) oder aktive Inflammation (Monomere) repräsentieren – ohne form-spezifische Analytik ist keine Differenzierung möglich. Teil 3 dieser Schriftenreihe wird die Differenzierung behandeln.

11.3 NAM-Säule 3 (Dynamische Funktion)

Die mechanische Modulation des BMAT durch Kaufunktion – über Wnt/ β -Catenin-vermittelte Osteogenese/Adipogenese-Balance – integriert sich direkt in NAM-Säule 3. Funktionsstörungen (CMD, reduzierte Kaufunktion, Zahnverlust) verändern das BMAT-Gleichgewicht.

12. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

12.1 Acht Besonderheiten

- Besonderheit 1 – Embryonaler Ursprung: Neuralleiste statt Mesoderm, desmale Ossifikation, drei einzigartige Stammzellpopulationen (CMSSCs, NCSCs, OMSCs).
- Besonderheit 2 – Quantität und Komposition: 63% vs. 80% Fettanteil, 40–60 μ m BMAT-Knochen-Abstand, intermediäres Fettsäureprofil, Resistenz gegen hormonell und metabolisch induzierte BMAT-Expansion, eigenes Konversionsmuster.
- Besonderheit 3 – Hämatopoese: Vollständige HSC-Funktion mit lymphoider Defizienz; weniger, aber potentere MDSCs; erhöhte Tregs.
- Besonderheit 4 – Vaskularisierung: Dreiarteriell System mit unabhängigen Domänen; höhere VEGF-Expression und angiogene Potenz der Stromazellen.
- Besonderheit 5 – Sekretom, Exosomen und RANTES: MOBs: höhere Proliferation, mehr angiogene/osteogene Faktoren, stärkere M2-Makrophagen-Polarisierung, distinkte Osteoklasten-Induktion. RNA-beladene Exosomen als parakrines Signalsystem. DPP4 auf BMAT-Adipozyten prozessiert RANTES zu einer Variante mit verändertem Rezeptorprofil (CCR3 $\uparrow$ / CCR5 $\downarrow$).
- Besonderheit 6 – Trigemini-BMAT-Achse: Einziger Knochen mit Hirnnerv-Passage durch den Markraum. CGRP reguliert Osteogenese via Wnt, hemmt Adipogenese und supprimiert Knochenresorption. Bidirek-

tionale ZNS-Kopplung.

- Besonderheit 7 – Mikrobielle Grenzfläche: Einziger permanent unsteriler Knochen; einziges BMAT, das von zwei Seiten mikrobiell beeinflusst wird: über das Oraliom (Triade aus Mikrobiom, Wirt und Artefakten) und über das Pulpabiom (kumulatives Expobiom der Pulpa). PAD4-vermittelte Citrullinierung in Neutrophilen-NETs moduliert die RANTES-GAG-Interaktion. BMAT-Entfernung erklärt temporäre Rebound-Phänomene. 2023 nachgewiesene Lymphgefäße im Knochenmark eröffnen eine neue Dimension der BMAT-Regulation via lymphangiokrine CXCL12-Signale.
- Besonderheit 8 – Mechanische Belastung, Hormesis, Metabolismus und RANTES-Oligomerisierung: Höchste Belastungsfrequenz und Remodellierungsrate; Piezo1/2-Co-Abhängigkeit spezifisch in Neuralleistenzellen; Wnt-vermittelte Adipogenese-Suppression überwiegt hormonelle Einflüsse; BMAT als mobilisierbare Energiereserve (Raumfahrt-evidenzbasiert); Adiponectin-Paradoxie; sexueller Dimorphismus. Das Prinzip der kontextabhängigen Hormesis-Inversion – demonstriert an der RANTES-Achse im Tumor und am NAM-HBOT-Paradox – zeigt, dass hormetische Kurven je nach Gewebemilieu ihre Richtung wechseln. Die GAG-reiche Knochenmarkmatrix macht den Kieferknochen zum RANTES-Oligomerisierungs-Hotspot – die kontextabhängige Dichotomie (protektive Quarantäne versus pathologische Akkumulation) determiniert die biologische Bedeutung. Monomeres RANTES rekrutiert Osteoklasten und Osteoblasten beim mechanischen Knochen-Remodeling – bei Zahnverlust fällt diese Funktion weg.

12.2 Schlussfolgerung

Extrapolationen von BMAT-Daten aus Röhrenknochen, Wirbelsäule oder Becken auf den Kieferknochen sind wissenschaftlich unzulässig. Von 43 verglichenen Parametern zeigen 41 qualitative oder quantitative Unterschiede. Jede Bewertung von BMAT-reichen Arealen im Kieferknochen bedarf einer eigenständigen, kieferspezifischen Evidenzbasis [69].

Die acht Besonderheiten erklären, warum BMAT-reiches Gewebe im Kieferknochen histopathologisch als „fettig-degenerative Osteonekrose“ (FDOJ/NICO) fehlinterpretiert werden kann, obwohl es physiologisches BMAT repräsentiert. Die immuntoleranzfördernde Nische (Kapitel 4, 6, 8), die konstitutive RANTES-Produktion mit protektiver Oligomerisierung (Abschnitt 9.6), das tolerogene Adipokin-Profil (Abschnitt 6.3) und die Resistenz gegen alters- und hormoninduzierte BMAT-Expansion (Abschnitt 3.1) konstituieren ein Gewebe, dessen physiologische Eigenschaften mit den Merkmalen übereinstimmen, die klinisch als FDOJ/

NICO diagnostiziert werden. Die Differenzierung zwischen physiologischem Kieferknochen-BMAT und tatsächlicher Pathologie ist die zentrale diagnostische Herausforderung und wird in Teil 3 dieser Schriftenreihe aufgearbeitet.

BMAT ist dabei kein passiver Platzhalter, sondern ein aktiv protektives Organ: BMAT-Adipozyten sezernieren konstitutiv Adiponectin (kardiovaskulär und metabolisch protektiv, Abschnitt 9.5), unterhalten über SCF die hämatopoetische Stammzellnische (Abschnitt 6.3), dämpfen über die anti-inflammatorische IL-1 β -Hemmung durch den CCL5/CCR1/iPLA2/nAChR-Signalweg überschießende Immunantworten (Abschnitt 9.6) und stellen über die lokale Energieversorgung via Fettsäure- β -Oxidation die letzte metabolische Reserve des Knochenmarks sicher (Abschnitt 1.2). Über die Stammzell-Versorgung hinaus erstreckt sich diese metabolische Funktion auch auf residente Immunzellen: BMAT-Adipozyten liefern Palmitoleat (C16:1) und Oleat (C18:1), die von CD8-positiven T-Zellen für die oxidative Phosphorylierung genutzt werden und deren mitochondriale Fitness aufrechterhalten. CCL5-Signaling synergisiert mit dieser Fettsäure-Aufnahme – die Kombination aus Chemokin-vermittelter Rekrutierung und metabolischer Versorgung verhindert T-Zell-Exhaustion und sichert nachhaltige lokale Immunüberwachung. Die Entfernung dieses Gewebes beseitigt daher nicht eine Pathologie, sondern ein aktives endokrines, immunregulatorisches und immunometabolisches Organ – eine Konsequenz, die therapeutische Entscheidungen grundlegend beeinflusst.

12.3 Ausblick auf Teil 1 und Teil 3

Teil 1 dieser Schriftenreihe [70] behandelt die molekulare Heterogenität von CCL5/RANTES und deren Konsequenzen für die labordiagnostische Bewertung – das molekulare Fundament, auf dem die hier dargestellte BMAT-spezifische Oligomer-Biologie aufbaut (Abschnitt 9.6). Die in Abschnitt 9.3 dargestellte phasenspezifische RANTES-Regulation nach Zahnextraktion und die PAD4-vermittelte Citrullinierung an der mikrobiellen Grenzfläche (Abschnitt 8.2) bieten weitere Ansatzpunkte für klinische Translation. Teil 3 wird die aus Teil 1 und Teil 2 resultierenden klinischen Konsequenzen für Diagnostik und Therapie aufarbeiten – insbesondere die Differenzierung zwischen physiologischem BMAT-RANTES und tatsächlicher Pathologie. Die drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde-Systematik – Neurobiologie, Anatomie und Metabolismus [35] – finden in den acht Besonderheiten des mandibulären BMAT ihr biologisches Substrat: Die Trigemini-Achse repräsentiert die neurobiologische, die Neuralleisten-Anatomie die anatomische und die Piezo-CGRP-Wnt-Kaskade die metabolische Dimension [69].

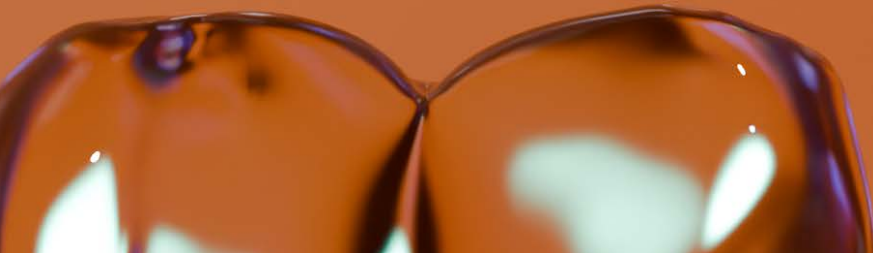
Die experimentelle Validierung der in dieser Arbeit und in Teil 1 [70] dargestellten Hypothesen erfordert vier Ansätze: (1) In-situ-Quantifizierung der RANTES-Monomer/Oligomer-Ratio mittels Size-Exclusion-Chromatographie von Kieferknochen-Biopsien im Vergleich zu Femur-BMAT, gesundem Kieferknochen und akut entzündetem Gewebe – der entscheidende Test für die Oligomer-Dichotomie-Hypothese. (2) BMAT-spezifische konditionelle RANTES-Deletion (Adiponectin-Cre × CCL5-flox) im Mausmodell mit Langzeit-Follow-up für Immunsurveillance, Tumorzinzidenz und Knochenintegrität – die Prüfung, ob BMAT-RANTES protektiv oder redundant ist. (3) Interventionelle De-Oligomerisierung durch pH-Modulation oder Heparinase-Behandlung im Explantmodell – die Klärung, ob De-Oligomerisierung den Immunphänotyp verändert (protektive Hypothese: Hyperinflammation; pathologische Hypothese: Immunrestauration). (4) Kieferspezifische Exosom-Charakterisierung mittels RNA-Sequenzierung mandibularer BMAT-Exosomen versus Femur-BMAT-Exosomen zur Identifizierung eines distinkt mandibulären Exosom-Repertoires.

Abschließende Kernaussage

BMAT im Kieferknochen ist eine biologische Besonderheit: Neuralleisten-deriviert, mit einzigartigen Stammzellpopulationen, erhöhter Mitochondriendichte und schlafendem braunem Potenzial, in einer der hypoxischsten Nischen des Körpers operierend, mit überlegener angiogener Potenz, distinktem Sekretom und Exosom-Repertoire, direkter Trigeminus-Innervation im Markraum, bidirektional durch Oraliom und Pulpabiom geformtem Immunmilieu, mechanisch maximal belastet, als Energiereserve mobilisierbar, paradoxerweise Hauptquelle systemischen Adiponektins unter Stress und als GAG-reicher Oligomerisierungs-Hotspot für RANTES mit kontextabhängiger Dichotomie zwischen protektiver Quarantäne und pathologischer Akkumulation. Die Wundheilungs-spezifische RANTES-Phasenregulation, die PAD4-vermittelte Immun-Umschaltung und die Proudfoot-Gradientenfunktion erweitern das Repertoire kieferspezifischer Besonderheiten. Die Behandlung dieses Gewebes als „normales Knochenfett“ verkennet seine biologische Komplexität.

13. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Scheller EL, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. *Nat Commun.* 2015;6:7808.
- [2] Lecka-Czernik B. Marrow fat metabolism is linked to the systemic energy metabolism. *Bone.* 2012;50(2):534–539.
- [3] Ambrosi TH, Schulz TJ. The emerging role of bone marrow adipose tissue in bone health and dysfunction. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(12):1291–1301.
- [4] Aaron N, et al. The implications of bone marrow adipose tissue on inflammaging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:853765.
- [5] Hardouin P, Rharass T, Lucas S. Bone marrow adipose tissue: to be or not to be a typical adipose tissue? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:85.
- [6] Marinelli Busilacchi E, Morsia E, Poloni A. Bone marrow adipose tissue. *Cells.* 2024;13(9):724.
- [7] Bedez M, During A, Olejnik C. The forgotten fat: A systematic review of mandibular adipose content. *Bone.* 2025;201:117636. doi:10.1016/j.bone.2025.117636.
- [8] Coutel X, et al. A novel microCT method for bone and marrow adipose tissue alignment identifies key differences between mandible and tibia in rats. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(2):189–197.
- [9] Jiang N, et al. Hematopoietic stem cells in neural-crest derived bone marrow. *Sci Rep.* 2016;6:36411.
- [10] Craft CS, et al. Bone marrow adipose tissue does not express UCP1 during development or adrenergic-induced remodeling. *Sci Rep.* 2019;9(1):17427.
- [11] Horowitz MC, et al. Bone marrow adipocytes. *Adipocyte.* 2017;6(3):193–204.



- [12] Chai Y, et al. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development*. 2000;127(8):1671–1679.
- [13] Wang Z, Wang K, Yu Y, et al. Identification of human cranio-maxillofacial skeletal stem cells for mandibular development. *Sci Adv*. 2025;11:eado7852. doi:10.1126/sciadv.ado7852.
- [14] Soares AP, et al. Uncovering the unique characteristics of the mandible to improve clinical approaches to mandibular regeneration. *Front Physiol*. 2023;14:1152301.
- [15] Sivaraj KK, Adams RH. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis. *Nat Commun*. 2016;7:13601. Ramasamy SK, et al. Biology of bone: the vasculature of the skeletal system. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a031559.
- [16] Lin W, et al. Mapping the immune microenvironment for mandibular alveolar bone homeostasis at single-cell resolution. *Bone Res*. 2021;9:17.
- [17] Yamaza T, et al. Mouse mandible contains distinctive mesenchymal stem cells. *J Dent Res*. 2011;90(3):317–324.
- [18] Aghaloo TL, et al. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *J Dent Res*. 2010;89(11):1293–1298.
- [19] Hauser S, et al. Isolation of novel multipotent neural crest-derived stem cells from adult human inferior turbinate. *Stem Cells Dev*. 2012;21(5):742–756.
- [20] Dupin E, Sommer L. Neural crest progenitors and stem cells: from early development to adulthood. *Dev Biol*. 2012;366(1):83–95.
- [21] Coutel X, et al. Mandibular bone is protected against microarchitectural alterations and bone marrow adipose conversion in ovariectomized rats. *Bone*. 2019;127:343–352.

- [22] Piotrowska K, Tarnowski M. Bone marrow adipocytes: role in physiology and various nutritional conditions. *Nutrients*. 2021;13(5):1412.
- [23] Yamada M, et al. Normal age-related conversion of bone marrow in the mandible: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(5):1223–1228.
- [24] Kaneda T, et al. Magnetic resonance appearance of bone marrow in the mandible at different ages. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1996;82(2):229–233.
- [25] Kwack KH, et al. Discovering myeloid cell heterogeneity in mandibular bone – cell by cell analysis. *Front Physiol*. 2021;12:731549.
- [26] Sivaraj KK, Adams RH. Bone vasculature and bone marrow vascular niches in health and disease. *J Bone Miner Res*. 2020;35(11):2103–2120.
- [27] Akintoye SO, et al. Skeletal site-specific characterization of orofacial and iliac crest human bone marrow stromal cells in same individuals. *Bone*. 2006;38(6):758–768.
- [28] Li W, et al. Comparison between mandibular and femur derived BMSCs: osteogenic and angiogenic potentials in vitro and bone repairing ability in vivo. *RSC Adv*. 2017;7:56174–56183.
- [29] Du F, et al. Unique angiogenic properties of mandibular bone marrow stromal cells are related to high bFGF expression. *Int J Oral Sci*. 2016;8(3):169–176.
- [30] Aghaloo TL, et al. Diverse osteoclastogenesis of bone marrow from mandible versus long bone. *J Dent Res*. 2014;93(7 Suppl):74S–81S.
- [31] Zhou BO, et al. Bone marrow adipocytes promote regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF. *Nat Cell Biol*. 2017;19(8):891–903.
- [32] Hernandez CJ. Links between the microbiome and bone. *J Bone Miner Res*. 2016;31(9):1638–1646.

- [33] Li C, et al. Interaction between immuno-stem dual lineages in jaw bone formation and injury repair. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1359295.
- [34] McGrath C, et al. Exercise degrades bone in caloric restriction, despite suppression of marrow adipose tissue (MAT). *J Bone Miner Res.* 2020;35(1):106–115.
- [35] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde. *NAM-Journal* 2025 Aug 25. doi:10.64447/2025nam0007.
- [36] Fritsch G. Galvanische Untersuchungen an dentalen Materialien. Dissertationsschrift. 1945.
- [37] Calabrese EJ, Osakabe N, et al., Fritsch T, et al. Hormesis defines limits of lifespan. *Ageing Res Rev.* 2023;91:102074.
- [38] Veldhuis-Vlug AG, Rosen CJ. Clinical implications of bone marrow adiposity. *J Intern Med.* 2018;283(2):121–139.
- [39] Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes at MR imaging. *Radiology.* 1990;175(1):219–223.
- [40] Muraoka H, et al. Quantitative assessment of age-related changes in mandibular bone marrow using ADC value. *Oral Radiol.* 2021;37:566–572.
- [41] Suchacki KJ, et al. Bone marrow adipose tissue is a unique adipose subtype with distinct roles in glucose homeostasis. *Nat Commun.* 2020;11:3097. Cawthorn WP, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab.* 2014;20(2):368–375.
- [42] Baglio SR, et al. Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:127.

- [43] Choudhry H, Harris AL. Advances in hypoxia-inducible factor biology. *Cell Metab.* 2018;27(2):281–298. *Haematologica.* 2018;103(3):382–390.
- [44] Li J, et al. Bone marrow adipose tissue: roles in the bone microenvironment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1152672.
- [45] StatPearls. Neuroanatomy, Cranial Nerve 5 (Trigeminal). 2024. StatPearls. Anatomy, Head and Neck, Mandibular Nerve. 2023.
- [46] Tomlinson RE, et al. NGF-TrkA signaling by sensory nerves coordinates the vascularization and ossification of developing endochondral bone. *Cell Rep.* 2016;16(10):2723–2735.
- [47] Pi S, et al. Neural regulation of mesenchymal stem cells in craniofacial bone: development, homeostasis and repair. *Front Physiol.* 2024;15:1423539.
- [48] Velickovic K, et al. Low temperature exposure induces browning of bone marrow stem cell derived adipocytes in vitro. *Sci Rep.* 2018;8:4974.
- [49] Lee YH, et al. ECM microenvironment unlocks brown adipogenic potential of adult human bone marrow-derived MSCs. *Sci Rep.* 2016;6:21173.
- [50] Spencer JA, et al. The science behind the hypoxic niche of hematopoietic stem and progenitors. *Hematology ASH Educ Program.* 2014;2014(1):542–547. Rosen CJ, et al. Mechanisms of marrow adiposity and its implications for skeletal health. *Metabolism.* 2017;67:106–114.
- [51] Olmsted-Davis E, et al. Bone marrow adipocyte developmental origin and biology. *Curr Mol Biol Rep.* 2018;4:1–10.
- [52] Trudel G, et al. Bone marrow adiposity modulation after long duration spaceflight in astronauts. *Nat Commun.* 2023;14:4799.

- [53] Trudel G, et al. Artificial gravity protects bone and prevents bone marrow adipose tissue accumulation in humans during 60 d of bed rest. *J Bone Miner Res*. 2025;zjaf119.
- [54] Cawthorn WP, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab*. 2014;20(2):368–375. Laharrague P, et al. Bone marrow adipose tissue: to be or not to be a typical adipose tissue? *Front Endocrinol*. 2016;7:85.
- [55] Wang B, et al. Piezo1 activation suppresses bone marrow adipogenesis to prevent osteoporosis by inhibiting a mechanoinflammatory autocrine loop. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):357. doi:10.1038/s41392-025-02455-w.
- [56] Zhou T, et al. Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- β -catenin. *eLife*. 2020;9:e52779.
- [57] Nie X, Abbasi Y, Chung MK. Piezo1 and Piezo2 collectively regulate jawbone development. *Development*. 2024;151(9):dev202386. doi:10.1242/dev.202386.
- [58] Biswas L, et al. Lymphatic vessels in bone support regeneration after injury. *Cell*. 2023;186(2):382–397.e24.
- [59] Bai J, et al. Low level laser therapy promotes bone regeneration by coupling angiogenesis and osteogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:432.
- [60] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. Das Pulpabiom: Konzept eines mikrobiellen Expobioms der dentalen Pulpa. *NAM-Journal*. 2025. doi:10.64447/2025nam0006.
- [61] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. Das Oraliom. *NAM-Journal*. 2025 Aug 26. doi:10.64447/2025nam0008.
- [62] Tan MCB, et al. Disruption of CCR5-dependent homing of regulatory T cells inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer. *J Immunol*. 2009;182(3):1746–1755.

- [63] Halama N, et al. Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients. *Cancer Cell*. 2016;29(4):587–601.
- [64] Oravecz T, et al. Regulation of the receptor specificity and function of the chemokine RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) by dipeptidyl peptidase IV (CD26)-mediated cleavage. *J Exp Med*. 1997;186(11):1865–1872.
- [65] Ignatov A, et al. RANTES stimulates Ca^{2+} mobilization and inositol trisphosphate accumulation via activation of the orphan receptor GPR75 in human intracranial artery smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2006;149(5):490–497.
- [66] Dedoni S, et al. The orphan G-protein-coupled receptor 75 signaling is activated by the chemokine CCL5. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;497(1):192–198.
- [67] Proudfoot AEI, et al. Glycosaminoglycan binding and oligomerization are essential for the in vivo activity of certain chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(4):1885–1890.
- [68] Nibbs RJB, Graham GJ. Immune regulation by atypical chemokine receptors. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(11):815–829.
- [69] Fritsch T. Kieferknochen-BMAT als NAM-Paradigma: Neurobiologie, Anatomie und Metabolismus des mandibulären Fettmarks. *NAM-Journal*. 2025. doi:10.64447/2025nam0009.
- [70] 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.
- [71] Calabrese V, Wenzel U, Piccoli T, Jacob U, Nicolosi L, Fazzolari G, Failla G, Fritsch T, Osakabe N, Calabrese EJ. Investigating hormesis, aging, and neurodegeneration: From bench to clinics. *Open Med*. 2024;19(1):20240986. doi:10.1515/med-2024-0986.

[72] Craft CS, Scheller EL. Evolution of the marrow adipose tissue microenvironment. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(5):461–475. doi:10.1007/s00223-016-0168-9.

AUTORENANGABEN

Korrespondenz: Prof. Dr. Dr. Tilman Fritsch, NAM-Institut Salzburg
Präsident ÖGSZM | Präsident SBMC

Interessenkonflikte: Keine.

Ende Teil 2