

# Kieferherd und systemische Entzündungen

## Literaturrecherche zu RANTES-Publikationen

Johann Lechner, Volker von Baehr

Seit Jahrzehnten werden Phänomene wie „Kieferostitis“ und „NICO“ als sogenannte „Herde“ mit Allgemeinerkrankungen in kausale Verbindung gebracht. Auch Energieleitbahnen der chinesischen Akupunkturlehre dienen bislang als ganzheitliche Funktions- und Erklärungsmodelle. Die Forschungen der Autoren zeigen mit modernen Labormethoden, dass überaktivierte Signaltransduktionskaskaden speziell des Chemokins RANTES in osteolytischen Veränderungen des Kieferknochens in Verbindung mit RANTES-Wirkungen bei komplexen chronischen Erkrankungen stehen können. Wir legen dadurch ein erweitertes Erklärungsmodell der sogenannten „Störfeldwirkung“ aus dem Zahn-Kiefer-Bereich vor und fördern so komplementär und integrativ ausgerichtetes Denken in Medizin und Zahnmedizin. Dem modernen Wissenszugewinn über die pathophysiologische Rolle des Chemokins RANTES stehen allerdings bei einer entsprechenden Literaturrecherche minimale Treffer in Bezug auf Osteopathien des Kieferknochens gegenüber. Dieses extreme Ungleichgewicht wird dargestellt und kritisch hinterfragt.

*Schlüsselwörter: Chemokin RANTES, Google-Scholar, fettig-degenerative Osteolyse des Kieferknochens, immunologische Systemerkrankungen*  
*Keywords: chemokine RANTES, google-scholar, greasy-degenerative osteolysis of jawbone, immunological systemic disorder*

Chronische Erkrankungen liegen unter der Oberfläche versteckt als Folge eines Immunsystems, das ständig von Zytokin-Überschüssen aktiviert wird. Diese stimulieren auch unterschiedliche Signalwege, deren Expression wir auch im Kieferknochen nachweisen konnten (LECHNER, VON BAEHR 2013). Das bemerkenswerteste Ergebnis dieser Analyse ist die extreme Überexpression des Chemokins RANTES in den Medullarräumen des Kieferknochens. Der Nachweis der Überexpression dieses weitverbreiteten entzündlichen Botenstoffs im Kiefer ist ein echter Fortschritt für komplementär und integrativ denkende Therapeuten und Zahnärzte. Die röntgenologische Darstellung dieser chronisch-entzündlichen Prozesse bereitet in der Praxis allerdings Probleme, was dessen geringe Anerkennung in der „Schulzahnmedizin“ zur Folge hat (LECHNER 2015).

### Was ist RANTES?

RANTES (= **R**egulated **A**nd **N**ormal **T**-cell **E**xpressed and **S**ecreted) ist ein Chemokin mit chemotaktischer Wirkung. Eine in der Literatur synonym verwendete Bezeichnung ist CCL-5. RANTES/CCL5 wird von zytotoxischen T-Lymphozyten (CD28+/CD8+) sowie neutrophilen und eosinophilen Granulozyten produziert und nach Aktivierung sezerniert. Chemotaxis und Immunaktivierung sind die wichtigsten Funktionen von RANTES: RANTES ist chemotaktisch wirksam, d.h. es induziert die gezielte Anlockung von NK-Zellen, Granulozyten, Monozyten und Makrophagen in ein bestehendes Entzündungsgebiet. Es wirkt auf diese Zellen über die Bindung an Oberflächenrezeptoren wie CCR3, CCR5 und CCR1 (CCR = Chemokin-Rezeptor). RANTES ist somit an vielen Krankheitsbildern beteiligt, bei denen entzündliche Prozesse auftreten. RANTES bewirkt aber gemeinsam mit Interleukin-2 (IL-2) und Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) auch die Aktivierung von NK-Zellen und regt diese zur Proliferation an.

### RANTES-Überexpression bei aseptischen fettig-degenerativen Osteonekrosen im Kiefer/FDOK („Kieferrestostitis“, „NICO“)

Unsere Studien (LECHNER, VON BAEHR 2013) weisen auf eine unmittelbare Bedeutung von RANTES bei Patienten mit FDOK-Entzündungsreaktionen im Medullarraum hin, und zwar mit einem völlig eigenen Zytokinprofil: Wir konnten nachweisen, dass in dem fettig-osteolytischen Operationsgewebe bei FDOK in allen untersuchten Fällen sehr hohe lokale RANTES-Spiegel messbar waren – mit bis zu 35-facher Überexpression von RANTES. Dagegen waren die Markerzytokine einer akuten Entzündung wie TNF- $\alpha$  oder IL-6 weniger stark exprimiert als im gesunden Vergleichskieferknochen (siehe Abbildung 1).

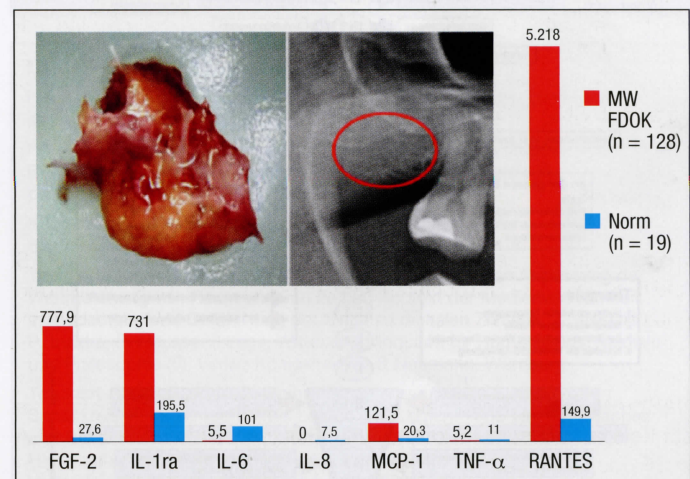


Abb. 1: Vergleich von 7 Zytokinexpressionen im gesunden Kieferknochen (n = 19 / blaue Säulen) und im fettig-degenerativ veränderten Kieferknochen (n = 128 / rote Säulen)



Woher kommt diese RANTES-Überexpression? Fettgewebe bildet Zytokine und RANTES: Neuerdings gibt es zunehmende Hinweise, dass der dominante Zelltyp des Fettgewebes, der Adipozyt, proentzündliche Faktoren wie TNF- $\alpha$ , IL-6, Faktoren des Komplementsystems, Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmoleküle bildet (MOHAMMED-ALI 1998, BURTON 2004). Die Wirkung der Adipozytokine auf chronisch-entzündliche Erkrankungen gehört derzeit zu den spannendsten Themen in der Rheumatologie, der Gastroenterologie und der Endokrinologie und wird aufgrund der Pluripotenz der Adipokine von zunehmend mehr Forschergruppen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die Mehrheit dieser Substanzen spielt eine Rolle in der Pathophysiologie der Begleit- und Folgeerkrankungen der Adipositas (GAILLARD 2007). Fettzellen und ihre Produkte sind Auslöser der *silent inflammation*, denn nicht nur Immunzellen, sondern auch Fettzellen bilden Botenstoffe der Entzündung (KERN 1995). Auch Chemokine wie MCP-1 und RANTES werden zunehmend den Adipokinen zugeordnet, da sie im Wechselspiel von Insulin und Adipozyten hochreguliert werden (MELLONI 2013). Die Verbindung von Osteonekrose, Störung des Fettstoffwechsels und überaktiver RANTES-Expression finden wir beispielhaft bei Morbus Gaucher, einer Erbkrankheit des Fettstoffwechsels. Dabei kommt es zur Freisetzung von Zytokinen mit entzündlicher Zerstörung am Skelett in Form einer avaskulären Nekrose. Zahlreiche Serumzytokine sind bei Morbus Gaucher erhöht. Dabei ist das Chemokin RANTES ein potentieller Biomarker der Osteonekrose (PAVLOVA 2011). Offensichtlich gibt es hier eine wesentliche Übereinstimmung von Morbus Gaucher und FDOK: In beiden Systemerkrankungen mit Fettstoffwechselstörungen spielt überaktiviertes RANTES die Hauptrolle. Die damit möglicherweise vergesellschafteten Erkrankungen werden durch diese chronischen Stressstimuli mit einem systemischen Entzündungsstatus assoziiert. Dabei wird von Autoren der Begriff der „Metainflammation“ gebraucht (HOTAMISLIGIL 2008).

### Die Rolle von RANTES/CCL5 bei Systemerkrankungen

Überexprimierte RANTES-Zellsignale können in vielen Organsystemen eine Kaskade dysregulierter Physiologie induzieren, wodurch sich Multisystembeschwerden mit unterschiedlichsten Formen entwickeln (GENUIS 2010). Ein Ungleichgewicht zwischen den Zytokinen und deren jeweiligen Inhibitoren ist ein Merkmal bei chronischen entzündlichen Zuständen. Zytokine sind eingebunden in das Auslösen der Immunantwort, in die Induktion von akut entzündlichen Ereignissen und in den Übergang oder in die Persistenz der chronischen Entzündung. Dies bedeutet, dass zur Wahrung gesunder Bedingungen die zytokinproduzierenden Mechanismen kontrolliert werden müssen (HAPPEL), denn zahlreiche Krankheiten sind mit der Freisetzung eines Sturms bioaktiver Verbindungen verbunden, auch repräsentiert durch pro-inflammatorische Zytokine wie RANTES (BREVINI 2005).

### Klinischer Einzelfall mit Gelenksbeschwerden

Weitere Studien zeigen, dass durch die Expression von RANTES und IL-8 synoviale Fibroblasten möglicherweise am fortschreitenden Entzündungsprozess einer Rheumatoiden Arthritis (RA) partizipieren (VOLIN 1998). Hohe RANTES-Spiegel im Serum bei Patienten mit RA bestätigen die Rolle von RANTES in der RA-Pathogenese (RATHANASWAMI 1993). Rheumatoide Synovialflüssigkeit (SF) besitzt eine starke chemotaktische Potenz für Leukozyten. RANTES wird bei RA in SF überexprimiert und ist ein potentieller Mediator, der die Intensität und Zusammensetzung der zellulären Infiltration in Gelenken beeinflusst, die von RA betroffen sind (CHICHEPORTICHE 2002). RANTES wird in der Synovia (Gelenkinnenhaut) abgesondert und ist

in einem fortschreitend entzündlichen Prozess bei RA hochgradig beteiligt (ALAAEDDINE 2001). RANTES ist ein Schlüsselmolekül in der Pathogenese aller Onset-Gruppen von juveniler RA, während MCP-1 besonders wichtig ist bei der systemischen juvenilen RA. Serumspiegel dieser CC-Chemokine repräsentieren höher empfindliche Marker der Krankheitsaktivität als herkömmliche Marker der Entzündung (YAO 2006). Der vorgestellte Patient mit zahnloser retromolarer Kieferstrecke bei regio 18/19 leidet seit zwei Jahren unter Schulterbeschwerden, mit schmerzhaft reflektorischer Bewegungseinschränkung. Die intraartikulären Steroidbehandlungen können die fortgesetzten Remissionen nicht verhindern. Unmittelbar nach kieferchirurgischer Bereinigung der FDOK bei regio 18/19 sistieren die Gelenkschmerzen an der Schulter links auf Dauer. Die Multiplexanalyse der dort entnommenen FDOK-Proben zeigt eine circa 25-fache Überexpression von RANTES, dessen proinflammatorische Wirkung auf das „Zielorgan Schulter“ sich offensichtlich nach Stilllegung der RANTES-Quelle bis zur Reizlosigkeit mindert. Die oben zitierten Publikationen belegen den Zusammenhang wissenschaftlich.

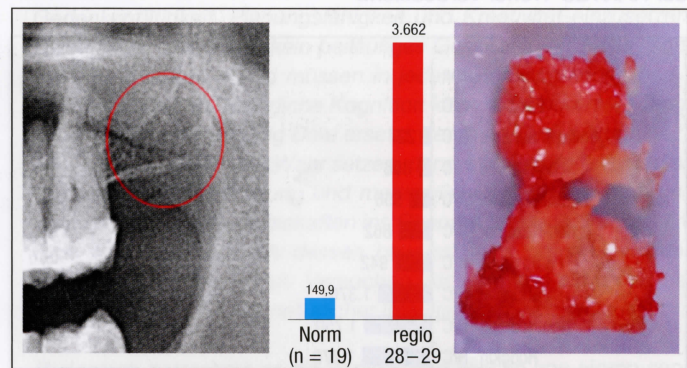


Abb. 2: Klinisches Beispiel eines röntgenologisch unauffälligen FDOK-Areals mit circa 25-facher Überexpression von RANTES. Die pathohistologische Begutachtung zeigt nur Fettgewebe, ohne Entzündungszeichen.

### Methode der Literaturrecherche

Vor diesem Hintergrund war es von Interesse, in wissenschaftlichen Suchmaschinen Publikationen und Literatur zu RANTES und damit verbundenen Krankheiten zu sichten. Wir beschränken uns hier mit der Recherche auf Google-Scholar (GS). GS ist eine allgemeinwissenschaftliche Suchmaschine, die das Internet nach wissenschaftlichen Literaturhinweisen durchsucht. Vorteile der Suchmaschine sind die sehr große Datenbasis und ein Algorithmus, der zu einer brauchbaren Trefferliste führt. Die Nachteile von GS liegen in der mangelhaften Filterfunktion und der fehlenden intellektuellen Qualitätsprüfung der Trefferliste. Suchergebnisse können nur schwer auf ein spezifisches akademisches Fachgebiet eingeschränkt werden, da die Trefferliste ausschließlich aufgrund von formalen Kriterien maschinell erzeugt wird. Demnach sind die hier für Suchoptionen präsentierten Zahlen nicht sehr belastungsfähig und mit hoher Wahrscheinlichkeit mit zahlreichen Mehrfachbenennungen durchsetzt. Die medizinischen Begrifflichkeiten und Pathologien und Krankheiten wurden in GS mit dem Zusatz „... AND RANTES CCL5“ eingegeben. „AND“ wurde als Boolescher Operator benutzt, um die neuere Bezeichnung des Chemokins CCL5 (C-C motif chemokine ligand 5) und auch die ältere Bezeichnung RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted) in der Suchmaschine zu erfassen. Die Eingaben erfolgten immer in englischsprachiger Terminologie, um die wissenschaftlich indexierten publizierten Arbeiten zu erreichen.



## Ergebnis

Wir haben Stichwörter für 22 Krankheiten und deren Verbindung zu RANTES nach oben genannter Methode in GS eingegeben. Die Bandbreite der Treffer beläuft sich von „Allergy AND RANTES CCL5“ auf 9.500, bei „Cancer Reviews AND RANTES CCL5“ auf 9.410, bei „Rheumatic Arthritis AND RANTES CCL5“ auf 7.310, bei „Colon Cancer usw.“ auf 6.330, bei „Breast Cancer usw.“ auf 5.150, bei „Multiple Sclerosis usw.“ auf 5.140, bei „Pancreas Carcinoma usw.“ auf 4.180, bei „Melanoma usw.“ auf 3.940, bei „Breast Cancer Metastasis usw.“ auf 3.750, bei „Prostate Cancer usw.“ auf 3.480, bei „Depression usw.“ auf 2.440, bei „Alzheimer Disease usw.“ auf 2.190, bei „Thyroid usw.“ auf 1.940, bei „Thyroid usw.“ auf 1.940, bei „Hodgkin usw.“ auf 1.770, bei „Non-Hodgkin usw.“ auf 1.750, bei „Parkinson Disease usw.“ auf 1.370, bei „Parodontitis usw.“ auf 942, bei „Opioid-Rezeptor usw.“ auf 862, bei „ALS usw.“ auf 556, bei „Lichen Planus usw.“ auf 356, bei „Trigeminal Neuralgia usw.“ auf 227, bei „Jawbone usw.“ auf 32. Die numerischen Ergebnisse hierzu führen wir in der Grafik in Abbildung 3 auf, was die Relation der RANTES-Treffer verdeutlicht.

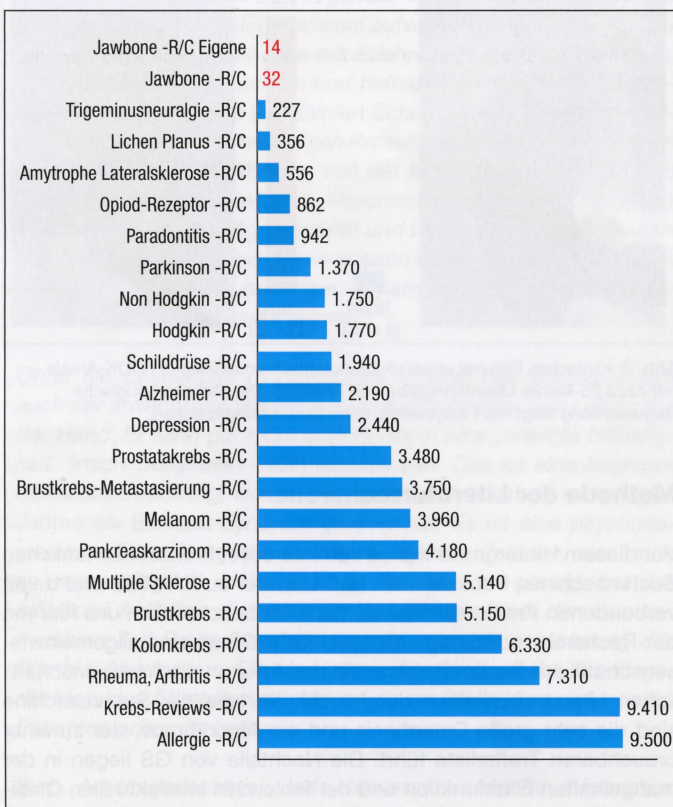


Abb. 3: Grafische Darstellung der Treffer in GS-Suche nach RANTES-Verbindung bei verschiedenen immunologischen Systemerkrankungen

## Diskussion

Die Quantität der Suchergebnisse soll die Bedeutung und medizinische Relevanz des Chemokins RANTES für viele Systemerkrankungen und den intensiven aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand hierüber dokumentieren: RANTES steht offensichtlich in zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen im Zentrum des Interesses und gleichzeitig in zahlreichen Organsystemen im Zentrum pathogenetischer Prozesse, wie einzelne Forscher mit ausgewählten Publikationen zeigen: Venkatesha, Rampura T. et al.: „Distinct

regulation of C3a-induced MCP-1/CCL2 and RANTES/CCL5 production in human mast cells by extracellular signal regulated kinase and PI3 kinase.“ *Molecular immunology* 42.5 (2005): 581-587; Karnoub, Antoine E. et al.: „Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis.“ *Nature* 449.7162 (2007): 557-563; Vaday, G.G., Peehl, Kadam, P.A., Lawrence, D.M.: „Expression of CCL5 (RANTES) and CCR5 in prostate cancer.“ *Prostate* (2006); Bartosik-Psujek, H., and Stelmasiak, Z.: „The levels of chemokines CXCL8, CCL2 and CCL5 in multiple sclerosis patients are linked to the activity of the disease.“ *European journal of neurology* 12.1 (2005): 49-54.

Einerseits wird RANTES in über 72.000 GS-Treffern für die 22 untersuchten Krankheitsbilder als mögliches Schlüsselement einer Signalkaskade angesprochen. Andererseits ist die extrem niedrige Zahl an RANTES-Forschungen an der von uns untersuchten Organpathologie der Osteonekrosen/Osteolysen des Kieferknochens besonders auffällig: Mit 32 Treffern in GS offenbart sich das mangelnde wissenschaftliche oder auch klinische Interesse an den kavitätenbildenden Osteolysen und Osteonekrosen im Medullarraum der Kieferknochen. Es offenbart sich dadurch ein bemerkenswertes Defizit: Bis heute sind diese Osteopathien nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen als solche und auch nicht in Bezug auf ihre Beteiligung an systemischer Metainflammation über immunologische RANTES-Signalwege. Von den 32 Treffern unter „Jawbone and RANTES CCL5“ beziehen sich 14 auf Publikationen der Autoren selbst. Insgesamt belaufen sich die 32 „Jawbone-RANTES“-Zitate auf nur 0,04 % aller krankheitsrelevanten RANTES-Zitate.

## Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass künftig in komplementärmedizinischer Betrachtung verstärktes Gewicht auf die von uns erstmalige labortechnische Aufdeckung dieses Entzündungsbotenstoffs im Kieferknochen gelegt werden sollte. RANTES-Analysen von FDOC-Proben können zum Nachweis einer ganzheitlich-systemischen Signalwirkung aus dem Kieferbereich mit modernen immunologischen Methoden dienen. Die in der vorgelegten Literaturrecherche dokumentierten Ungleichgewichte belegen einen weiteren Forschungsbedarf in den RANTES-basierten Beziehungen von *silent inflammation* im Kieferbereich und Systemerkrankungen. Über verstärkte Interdisziplinarität und Kommunikation der spezifischen Fachbereiche untereinander könnte die Qualität in der Behandlung chronischer Erkrankungen verbessert werden.

### Korrespondierender Autor:

Dr. (PhD-UCN) Dr. med. dent. Johann Lechner  
Leiter der Praxisklinik Ganzheitliche ZahnMedizin  
Gruenwalder Str. 10A  
81547 München  
Tel.: 089-697 00 55  
Fax: 089-692 58 30  
E-Mail: drlechner@aol.com  
www.dr-lechner.de

### Koautor:

Dr. med. Volker von Baehr  
Medizinischer Leiter Abteilung für Immunologie und Allergologie  
beim Institut für Medizinische Diagnostik im MVZ GbR.  
Nicolaistraße 22  
12247 Berlin  
Tel.: 030-77001-220  
Fax: 030-77001-236  
E-Mail: vbaehr@imd-berlin.de  
www.imd-berlin.de



## Literatur

- Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M (2001): Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis & Rheumatism*, 44: 1633–1643. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1633::AID-ART286>3.0.CO;2-Z.
- Brevini TA, Zanetto SB, Cillo F (2005): Effects of endocrine disruptors on developmental and reproductive functions. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*;5(1):1–10.
- Burton GR, Nagarajan R, Peterson CA, McGehee RE (2004): Microarray analysis of differentiation-specific gene expression during 3T3-L1 adipogenesis. *Gene* 329:167–85.
- Chicheportiche Y et al. (2002): Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Research* 4(2): 126–133.
- Gaillard RC (2007): Adipozyten: endokrine Hochleistungsfabriken, *Kardiologische Medizin*;10:163–167.
- Genus SJ (2010): Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ*;408(24):6047–61.
- Happel C, Steele AD, Finley MJ, Kutzler MA, Rogers TJ (2008): DAMGO-induced expression of chemokines and chemokine receptors: the role of TGF- $\beta$ 1. *Journal of Leukocyte Biology*; vol. 83 no. 4; 956–963.
- Hotamisligil GS, Erbay E (2008): Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *IMat Rev Immunol*;8:923–934.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB (1995): The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 95: 2111–2119.
- Lechner J (2011): Neuralgie induzierende Hohlraumbildende Osteonekrosen (NICO) – Immunmediatoren und Systementgleisungen, *UMG* 2/2011.
- Lechner J (2011): Kavitätenbildende Osteolysen des Kieferknochens, ISBN: 978-3-931351-19-9, 276 Seiten.
- Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? HYPERLINK „http://www.dovepress.com/international-journal-of-general-medicine-journal“ \o „Back to Dovepress Journal: International Journal of General Medicine“ *Int. Jour. of General Medicine*; 2013:6 Pages 277 – 290, DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S43852>
- Lechner J (2015): Zytokin RANTES zur Validierung zahnärztlicher Röntgendiagnostik bei „silent inflammation“ im Kieferknochen – Klinischer Vergleich von Röntgen und Zytokinprofil bei chronischen Osteolysen des Kieferknochens. *ZWR Das Deutsche Zahnärzteblatt*; 124 (5), 216–221.
- Melloni E, Zauli G, Celeghini C, Volpi I, Secchiero P (2013): Release of a specific set of proinflammatory adipokines by differentiating 3T3-L1 cells. *Nutrition*.2013 Jan;29(1):332-7.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW (1998): Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22: 1145–1158.
- Pavlova EV et al. (2011): Potential biomarkers of osteonecrosis in Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. Volume 46, Issue 1, 15 January, Pages 27–33.
- Rathanaswami P et al (1993): Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES and interleukin-8 genes by inflammatory cytokines. *Journal of Biological Chemistry* 268(8): 5834–5839.
- Volin MV et al. (1998): RANTES Expression and Contribution to Monocyte Chemotaxis in Arthritis. *Clinical Immunology and Immunopathology* Volume 89, Issue 1, October, Pages 44–53).
- Yao T-C, Kuo M-L, See L-C, Ou L-S, Lee W-I, Chan C-K, Huang J-L (2006): RANTES and monocyte chemoattractant protein 1 as sensitive markers of disease activity in patients with juvenile rheumatoid arthritis: A six-year longitudinal study. *Arthritis & Rheumatism*, 54: 2585–2593. doi: 10.1002/art.21962).