

Hyperaktivierte RANTES-Expression im Kieferknochen und systemische Erkrankungen

HP Dr. Dr. (PhD-UCN) Johann Lechner (München)

*Dieser Artikel basiert auf dem anlässlich des 1. Internationalen Kongresses für
Mikroimmuntherapie (ICoMI) im Mai 2017 gehaltenen Vortrag.
Auf Wunsch kann der Original-Vortrag auf der Webseite des
ICoMI-Kongresses abgerufen werden
(<http://icomi2017.org/plenary-sessions/>)*

Einleitung

Die Entstehung und das Fortschreiten systemischer, immun-mediierter Erkrankungen (engl. *SID - Systemic Immune-Mediated Diseases*), wie Autoimmunerkrankungen, neurologische Krankheiten und sogar Krebs werden mit chronischen Entzündungen in Verbindung gebracht. Langjährige Forschungsarbeiten, die in meiner Klinik für ganzheitliche Zahnmedizin durchgeführt wurden, zeigen mittels moderner Labortechnik, dass auch von den sogenannten fettig-degenerativen Osteolysen/Osteonekrosen des Kieferknochens (FDOK) systemisch-inflammatorische Stimuli ausgehen, die sich negativ auf den Verlauf der zuvor genannten Erkrankungen auswirken können. Bevor auf diese Wirkmechanismen näher eingegangen wird, sollen zunächst die wichtigsten Merkmale der FDOK kurz erläutert werden.

FDOK: Definition und Charakteristika

Wie der Name bereits sagt, handelt es sich bei der FDOK (auch genannt „chronische Kieferostitis“, „NICO - engl. *Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis*“) um eine fettige Veränderung bzw. Osteonekrose des Spongiosaanteils des Kieferknochens, wobei eine Erweichung der normalen festen Knochenstrukturen sowie die Ausbildung von Hohlräumen (Kavitäten) im Medullarraum festzustellen sind. Die Degeneration der Spongiosa ist häufig in zahnlosen Retromolar-/Weisheitszahngebieten anzutreffen und reicht in vielen Fällen apikal über den Kanal des *N. infraalveolaris* hinaus. Morphologisch stellt sich die FDOK im fortgeschrittenen Stadium als fettige Gewebklumpen dar, die aus dem Markraum des Kieferknochens leicht auszulöffeln sind^{1,2,3,4} (> Abb. 1).

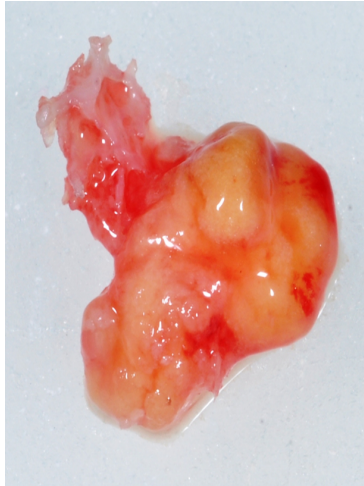


Abb.1: FDOK-Gewebsprobe mit typischer fettiger Umwandlung der Spongiosa

Jedes in meiner Klinik entfernte erweichte Gewebe aus FDOK-Arealen wird histopathologisch untersucht. Die Ergebnisse der mehr als 1000 durchgeführten Histologien können wie folgt zusammengefasst werden^{1,2,3,4}:

- Dieses Phänomen im Kieferknochen ist das Ergebnis einer unzureichenden metabolischen Versorgung, die durch eine chronisch-trophische Störung – d.h. durch ischämische und fibrotische Gewebebedingungen – bedingt ist.
- Regelmäßig sind nekrotische Adipozyten bzw. eine Erhöhung der Fettzellen zu verzeichnen, die “schaumig” verändert sind, was auf eine mukoide Degeneration des Fettgewebes infolge der energetischen Mangelversorgung im Mikrostoffwechsel hindeutet.
- Es sind fast keine akuten und nur sehr wenige chronische Entzündungszellen zu beobachten.

Auf biochemischer Ebene sind ebenfalls für die FDOK charakteristische Merkmale zu verzeichnen. Die Untersuchung der aus osteolytischen Kieferknochen entfernten Fettklumpen auf ihren Zytokin-Gehalt mittels bead-basierter Luminex®-Analyse (>Abb. 2) zeigt durchgehend einen auffällig hohen Gehalt an RANTES (engl. *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) - auch als CCL5 (engl. *Chemokine (C-C motif) ligand 5*) bekannt. Dagegen sind die Markerzytokine einer akuten Entzündung wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6) weniger stark exprimiert als im gesunden Vergleichskieferknochen^{1,2,3,4}. Somit kann die FDOK als ein schleichender, chronisch-immunologischer Prozess im Sinne einer *silent inflammation* angesehen werden.

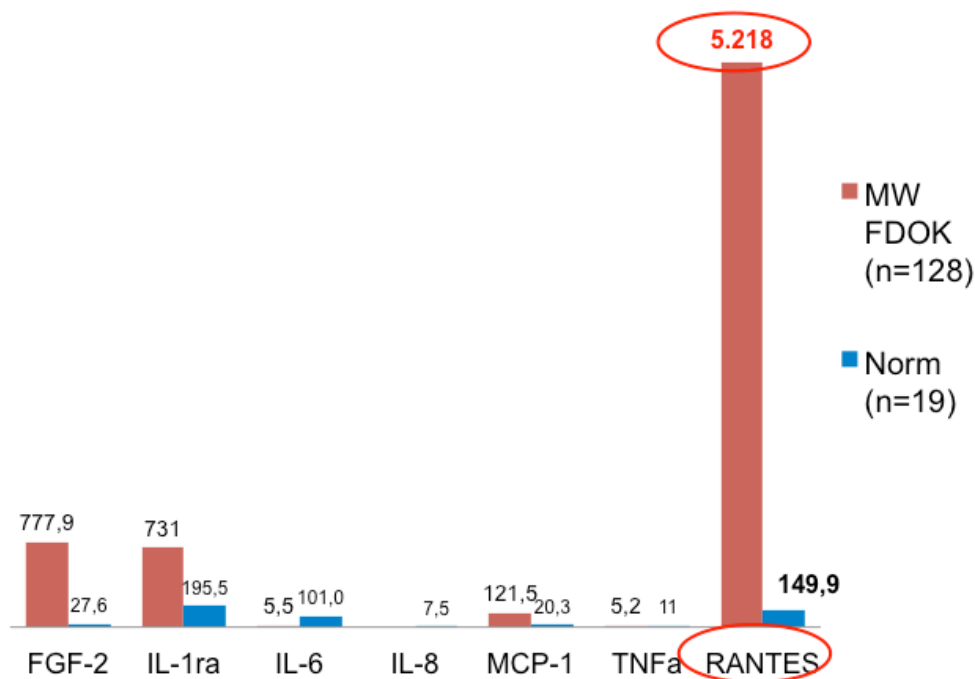


Abb. 2: Spiegel (pg/ml) von 7 mit Entzündungsprozessen assoziierten Zytokinen aus FDOC-Arealen (n = 128, rote Balken) im Vergleich zu Normstichproben gesunder Kieferknochen (n = 19, blaue Balken) in der Multiplex-Analyse. Bei den grafisch dargestellten Werten handelt es sich um Mittelwerte. Folgende Zytokine werden gemessen: FGF-2: Fibroblast Growth Factor 2, IL-1ra: Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, IL-6: Interleukin-6, IL-8: Interleukin-8, MCP-1: Monocyte Chemotactic protein 1, TNFα: Tumornekrosefaktor- α , RANTES: Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted. [Diese Abbildung entspringt der Präsentation von Dr. Lechner auf dem ICoMI-Kongress im Jahr 2017].

Da die FDOC häufig in Operations- und Extraktionsgebieten zu finden ist, kann angenommen werden, dass die damit assoziierten metabolischen und immunologischen Störungen auf eine Wundheilungsstörung zurückzuführen sind, die durch unangemessen durchgeführte zahnärztliche Eingriffe wie Wurzelfüllungen oder die Entfernung von Weisheitszähnen ausgelöst wird. Somit stellen die hohen RANTES-Spiegel die späte Phase einer inkompletten Wundheilung dar und sind Ausdruck des Übergangs von einer akuten zu einer chronischen Entzündung^{5,6}.

Als Quelle der fortlaufenden Expression von RANTES und der damit einhergehenden entzündlichen Aktivität in FDOC-Bereichen können die Adipozyten (Fettzellen) angesehen werden. Es gibt zunehmende Beweise, dass diese Zelltypen Botenstoffe der Entzündung (sogenannte Adipozytokine) – darunter auch RANTES – bilden⁷. Huber et al. fanden eine erhöhte Expression dieses Chemokins im Fettgewebe bei

adipösen Patienten⁸. Im Folgenden werden die Funktionen von RANTES und seine Beteiligung an unterschiedlichen Erkrankungen dargestellt.

RANTES: Ein vielseitiges Chemokin

RANTES ist ein Chemokin mit proinflammatorischer Wirkung. Es wird von unterschiedlichen Zellen, u.a. von T-Lymphozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten sowie Fibroblasten, exprimiert⁹. Dieses Chemokin ist hauptsächlich an der gezielten Rekrutierung von T-Zellen, dendritischen Zellen, NK-Zellen und Granulozyten zum Infektionsort bzw. in ein Entzündungsgebiet beteiligt⁸. Dabei entfaltet es seine Wirkung über die Interaktion mit den CCR1-, CCR3- und insbesondere den CCR5-Rezeptoren. Außerdem induziert es zusammen mit Interleukin 2 (IL-2) und Interferon gamma (INF- γ) die Aktivierung und Vermehrung von bestimmten Natürlichen Killerzellen¹⁰.

RANTES ist somit bei der Bekämpfung von Infektionen von grundlegender Bedeutung. Seine fehlgeleitete Expression wird jedoch mit der Pathophysiologie diverser chronischer Krankheitsbilder in Verbindung gebracht. Die bedeutende medizinische Relevanz, die RANTES beigemessen wird, spiegelt sich in der hohen Quantität an Suchergebnissen wider, die man erhält, wenn man z.B. bei Google Scholar eine Suche nach wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Chemokin und damit verbundenen immunologischen Systemerkrankungen durchführt (>Abb. 3)¹¹. So zum Beispiel zeigen Studien, dass dieses Chemokin eine pro-inflammatorische Schlüsselsubstanz u.a. bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis¹² oder der multiplen Sklerose^{13,14} darstellt. Außerdem wird RANTES auch eine Rolle bei der Induktion bzw. Progression von Krebs zugeschrieben^{9,15}, wobei erhöhte Spiegel dieses Chemokins sowohl im Primärtumor als auch in Metastasen zu finden sind¹⁶.

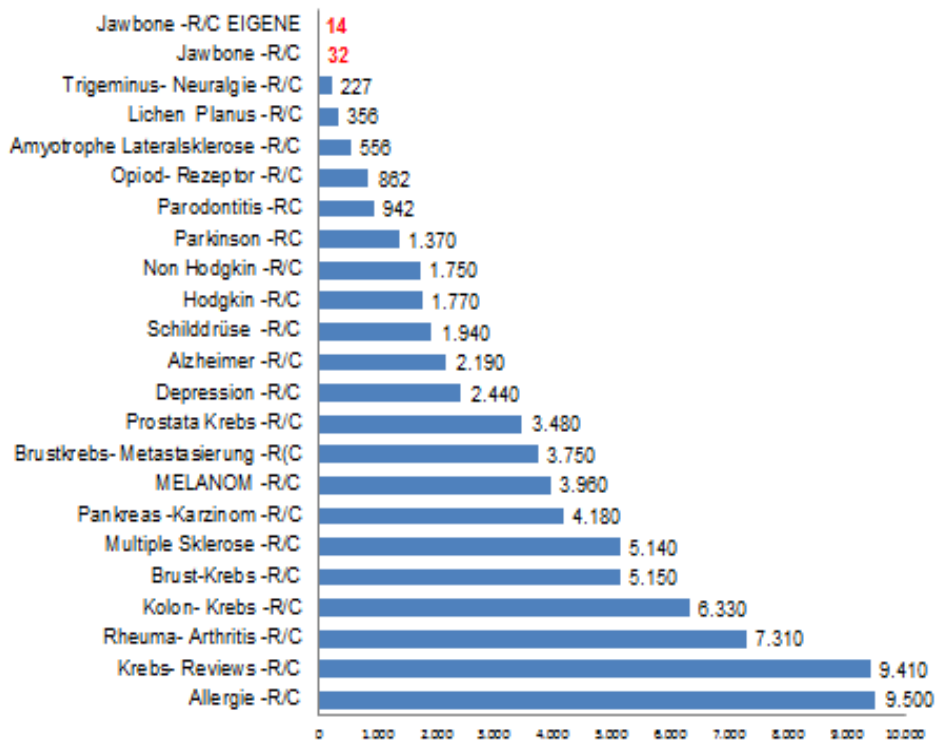


Abb. 3: Verbindung zwischen RANTES und immunologischen Systemerkrankungen: Grafische Darstellung der Treffer im Rahmen der Suche bei Google Scholar

Zusammenhang zwischen FDOK und Systemerkrankungen

Die zuvor dargestellten Aspekte legen nahe, dass existierende FDOK-Areale über hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden von RANTES als systemische Stressfaktoren fungieren und somit an der Pathophysiologie unterschiedlicher chronischer Erkrankungen beteiligt sein können. In diesem Sinne kann die in FDOK-Bereichen über Jahre klinisch unauffällig bestehende Erhöhung der RANTES-Konzentrationen – in Form einer *silent inflammation* - zu einer disloziert gesteigerten Ausbildung von RANTES-Spiegeln führen, was mit entzündlichen und degenerativen Entgleisungen in anderen Organsystemen einhergehen kann. Halten diese Störungen an, treten letztendlich die Krankheitsbilder und Organerkrankungen in Erscheinung.

Leidet der Patient hingegen bereits an einer chronischen Erkrankung, kann durch das Vorliegen der *silent inflammation* im Kieferknochen eine Reihe von pathologischen Bedingungen geschaffen werden, die den Allgemeinzustand beeinträchtigen und zusätzliche Mangelerscheinungen verursachen. Ein Teufelskreis entsteht, der sich negativ auf den Verlauf der Erkrankung auswirken kann^{1,5}.

Um das Gesamtsystem zu entlasten, erscheint es somit von grundlegender Bedeutung – insbesondere bei Patienten mit SID – Entzündungsherde in FDOK-Bereichen zuverlässig zu diagnostizieren und entsprechend zu behandeln.

FDOK: Diagnostik und Behandlung

Zur Verknennung der FDOK als krankmachende Veränderung des Kieferknochens trägt sicher die Problematik ihrer Röntgen-Darstellung bei: Ein konventionelles Röntgenbild zeigt nur sehr begrenzt die tatsächliche Ausdehnung und Lokalisation der Osteolysen¹⁷. Um eine bessere Diagnostik dieses Phänomens zu ermöglichen, wurde ein spezielles, transalveoläres Ultraschallgerät (TAU) konstruiert, wodurch die Knochendichte im Kiefer gemessen werden kann. Dabei handelt es sich um ein nicht-belastendes Zusatzverfahren zur Bewertung der vorausgegangenen Röntgendiagnose¹⁸.

Die derzeitige Behandlung einer FDOK-Läsion besteht in der operativen Eliminierung des betroffenen Bereiches. Das Ziel ist, die Quelle der chronischen RANTES-Expression – die Adipozyten – aus den Hohlräumen im Kieferbereich zu entfernen. Daneben ist die Einnahme des mikroimmuntherapeutischen Einzelmittels RANTES 27CH in *ultra-low doses* zur Unterstützung der FDOK-Sanierung empfehlenswert. Dadurch sollen die von RANTES vermittelten inflammatorischen Signalwege herunterreguliert und die Spiegel dieses Chemokins im Serum verringert werden¹⁹.

Follow-up-Studie: Wirkung der FDOK-Sanierung in Kombination mit der Einnahme von RANTES 27CH

In einer im Januar 2018 im *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* veröffentlichten Follow-up-Studie wurde die Wirkung der chirurgischen Bereinigung der FDOK-Areale zusammen mit der Gabe des mikroimmuntherapeutischen Einzelmittels RANTES 27CH in *ultra-low doses* bei Patienten mit SID (> Tabelle 1: Charakteristika der Patienten) evaluiert¹⁹. An der Studie nahmen 46 Patienten teil, die sich einer FDOK-Sanierung unterzogen, wobei 41 davon mit 1 Kapsel/Tag des zuvor genannten Mikroimmuntherapie-Einzelmittels über die Dauer von einem Monat behandelt wurden. Bei allen Patienten wurden die RANTES-Spiegel vor der Kieferoperation (erster Praxisbesuch, V0) und zwischen 20 bis 526 Tagen danach (Kontrolluntersuchung, V1) serologisch bestimmt.

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten [Diese Tabelle wird mit freundlicher Genehmigung der Autoren der Follow-up-Studie sowie der Fachzeitschrift *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* wiedergegeben.]¹⁹

Variablen	FDOK-Patienten, die nicht mit RANTES 27CH behandelt wurden (n=5)	FDOK-Patienten, die mit RANTES 27CH behandelt wurden (n=41)
Geschlecht	M (n=2); W (n=3)	M (n=16); W (n=25)
Chronisches Müdigkeitssyndrom	M (n=0); W (n=0)	M (n=8); W (n=2)
Brustkrebs	W (n=0)	W (n=5)
Multiple Sklerose	M (n=0); W (n=1)	M (n=1); W (n=3)
Rheumatoide Arthritis	M (n=1); W (n=1)	M (n=4); W (n=4)
Allergie	M (n=1); W (n=0)	M (n=0); W (n=1)
Hashimoto-Thyreoiditis	M (n=0); W (n=0)	M (n=0); W (n=1)
Migräne	M (n=0); W (n=0)	M (n=0); W (n=1)
Trigeminus-Neuralgie	M (n=0); W (n=1)	M (n=3); W (n=4)
Osteoporose	M (n=0); W (n=0)	M (n=0); W (n=1)
Keine SID	M (n=0); W (n=0)	M (n=1); W (n=2)
Tage nach V0 (V1)	35-160	20-526

Die Ergebnisse zeigen, dass bei allen 5 Patienten, die nicht mit RANTES 27CH in *ultra-low doses* nach der FDOK-Sanierung behandelt wurden, erhöhte Serum-Werte dieses Chemokins bei der Kontrolluntersuchung im Vergleich zum ersten Praxisbesuch nachgewiesen werden konnten (Wilcoxon test, $p=0.062$, $n=5$) (>Abb. 4A). Die Patienten, die begleitend zur Kiefer-Operation das mikroimmuntherapeutische Einzelmittel einnahmen, zeigten hingegen tendenziell niedrigere Serum-Werte von RANTES (Wilcoxon test, $p=0.129$, $n=41$) (>Abb. 4B). Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass nur bei jenen Patienten, bei denen die Kontrolluntersuchung (V1) innerhalb von 50 Tagen nach dem ersten Praxisbesuch (V0) stattfand, eine signifikante Verringerung der RANTES-Spiegel zu beobachten war (paired *t*-test, $p=0.034$, $n=15$) (>Abb. 4C). Das deutet darauf hin, dass diese Patienten wie vorhergesehen auf die eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen reagiert haben.

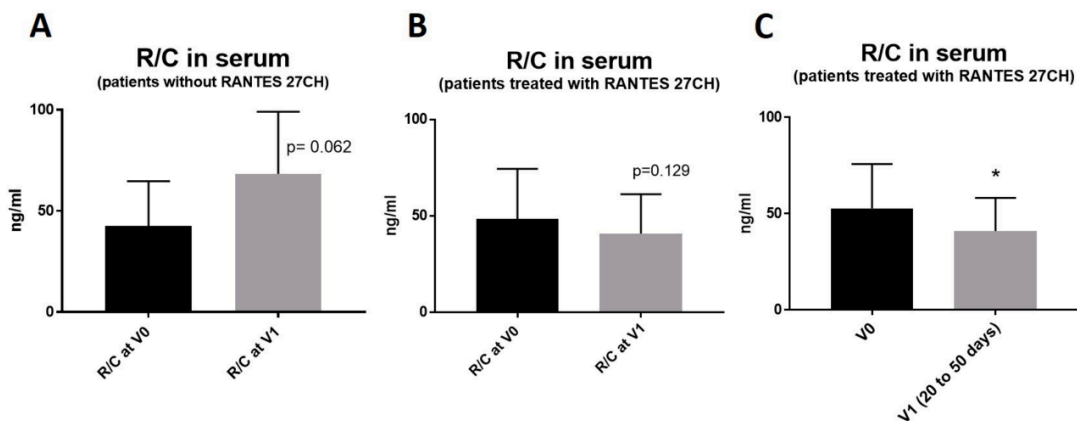


Abb. 4: RANTES-Spiegel (ng/ml) bei Patienten, die mit RANTES 27CH in ultra-low doses behandelt wurden, im Vergleich zu jenen, bei denen diese Behandlung nicht eingesetzt wurde im Rahmen der Erstkonsultation (V0, schwarze Balken) und der Kontrolluntersuchung (V1, graue Balken). Der p-Wert wurde auf 0,05 ($p=0,05$) festgelegt, um die statistische Signifikanz beurteilen zu können. [Diese Abbildung wird mit freundlicher Genehmigung der Autoren der Follow-up-Studie sowie der Fachzeitschrift *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* wiedergegeben.]¹⁹

Außerdem konnte festgestellt werden, dass nur bei jenen Patienten, die RANTES-Werte höher als 40 ng/ml beim ersten Praxisbesuch (V0) aufwiesen, eine Verringerung des Serum-Spiegels im Rahmen der Kontrolluntersuchung (V1) zu verzeichnen war (Wilcoxon test, $p=0.0013$, $n=26$). Daneben wurden auch geschlechtsbedingte Unterschiede hinsichtlich der Ansprechbarkeit auf die eingeleitete Behandlung beobachtet. Nur bei Männern, die RANTES-Konzentrationen über 40 ng/ml bei der ersten Visite (V0) aufwiesen, konnte eine Reduzierung des Spiegels dieses Chemokins im Serum bei der Kontrolluntersuchung (V1) nachgewiesen werden (Wilcoxon test, $p=0.0002$, $n=13$). Es ist zu betonen, dass es sich um vorläufige Resultate handelt, die in einer grösser angelegten Studie zu bestätigen gilt, wobei die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien besser definiert werden müssen.

Link zur Follow-up-Studie in Pubmed:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504363>

Fazit für die Praxis

FDOK-Areale – die als Quelle einer *silent inflammation* gelten – können über hyperaktivierte RANTES-Signalwege zu einem chronischen Belastungsfaktor für den Organismus werden und zur Entstehung bzw. Fortschreiten systemischer, immun-medierter Erkrankungen beitragen. Somit empfiehlt es sich, dieses Phänomen in die Diagnose- und Behandlungsstrategie bei diesen Krankheitsbildern miteinzubeziehen. In diesem Sinne kann mittels der operativen Entfernung dieser erweichten Strukturen im Kieferknochen in Verbindung mit dem Einsatz des mikroimmuntherapeutischen Einzelmittels RANTES 27CH der Gesamtzustand des

Patienten positiv beeinflusst werden. Dadurch soll ein therapeutischer Nutzen nicht nur auf lokaler sondern auch auf systemischer Ebene erzielt werden.

Bibliographie

- ¹ Lechner J, Schuett S, von Baehr V. Aseptic-avascular osteonecrosis: local "silent inflammation" in the jawbone and RANTES/CCL5 overexpression. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2017; 9:99-109.
- ² Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated Signaling Pathways of Chemokine RANTES/CCL5 in Osteopathies of Jawbone in Breast Cancer Patients-Case Report and Research. *Breast Cancer (Auckl)*. 2014; 8:89-96.
- ³ Lechner J, Mayer W. Immune messengers in Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. *Eur J Integr Med* 2010; 2: 71-77.
- ⁴ Lechner J, von Baehr V. RANTES and FGF-2 in Jawbone Cavitations –Triggers for Systemic Disease? *Int J of General Medicine* 2013; 6:277– 290.
- ⁵ Lechner J, von Baehr V. Chemokine RANTES/CCL5 as an unknown link between wound healing in the jawbone and systemic disease: is prediction and tailored treatments in the horizon? *EPMA J*. 2015; 6(1):10.
- ⁶ Lechner J. Der schwierige Patient mit mehrdimensionaler Pathogenese. Beginnt Multimorbidität mit einem Zahn-Kiefer-Störfeld? *CO.med - Fachmagazin für Complementär-Medizin*. 2016; 4:
- ⁷ Stulnig T. Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes. *J Klin Endocrinol Stoff*. 2009; 2(3): 17-21.
- ⁸ Huber J et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(8):3215-3221.
- ⁹ Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol*. 2001; 22(2):83-87.
- ¹⁰ Soria G, Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett*. 2008; 267(2):271-285.
- ¹¹ Lechner J, von Baehr V. Kieferherd und systemische Entzündungen - Literaturrecherche zu RANTES Publikationen. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft*. 2017; 30:38-41 .
- ¹² Rathanaswami P et al. Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES and interleukin-8 genes by inflammatory cytokines. *J Biol Chem*. 1993; 268(8):5834-5839.
- ¹³ Bolin LM et al. Primary sensory neurons migrate in response to the chemokine RANTES. *Journal of Neuroimmunology*. 1998; 81(1-2): 49-57.
- ¹⁴ Sindern E et al. Differential release of beta-chemokines in serum and CSF of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2001; 104(2):88-91.
- ¹⁵ Karnoub AE et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007; 449(7162):557-63.
- ¹⁶ Wigler N et al. Breast carcinoma: a report on the potential usage of the CC chemokine RANTES as a marker for a progressive disease. *Isr Med Assoc J*. 2002; 4(11 Suppl):940-943.
- ¹⁷ Lechner J. Validation of dental X-ray by cytokine RANTES–comparison of X-ray findings with cytokine overexpression in jawbone. *Clin Cosmet Investig Dent* 2014; 6:71-79.

¹⁸ Bouquot J, Margolis M, Shankland W, Imbeau J. Through-transmission alveolar ultra-sonography (tau)—a new technology for evaluation of medullary diseases. Correlation with histopathology of 285 scanned jaw sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:210.

¹⁹ Floris I, Lechner J, Lejeune B. Follow-up of patients with systemic immunological diseases undergoing fatty-degenerative osteolysis of the jawbone surgery and treated with RANTES 27CH. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2018; 32(1):37-45.