

## Das System der Grundregulation (SGR)

Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Hartmut Heine

# Das System der Grundregulation (SGR) – Teil 1

Hartmut Heine

Die antike Säftelehre hat sich über mehr als 2500 Jahre als lebendig erwiesen. Sie hat sich zum System der Grundregulation (SRG) gewandelt. Dadurch hat sich die älteste und effektivste Theorie der Medizingeschichte zu einer Theorie der Ganzheitsmedizin weiter entwickelt, in der Schul- und Komplementärmedizin einen gemeinsamen Nenner finden. Der 1. Teil der Serie zum System der Grundregulation behandelt die historischen Hintergründe von der antiken Säftelehre bis in die Gegenwart.

## Historischer Hintergrund

Mit Entstehen der Hochkulturen in der Achsenzeit (500 v. Chr.) (8) ist die Frage nach dem Werden, dem Fortschreiten von der Möglichkeit zur Wirklichkeit, der zentrale philosophische Bezugspunkt. Ein Verständnis der Natur wird dabei in der griechischen Philosophie aus dem Verhalten natürlicher Gegensätze wie „warm – kalt“, „trocken – feucht“, „hart – weich“ usw. abgeleitet. Während aber z. B. im chinesischen Denken komplementäre Vorgänge auf das Gegensatzpaar Yin-Yang bezogen werden, das sich in unaufhörlichen Prozessen der Umwandlung ständig ergänzt und schließlich zur Harmonie des Ganzen führt, gründet das antike griechische Denken auf der vom Wettkampf abgeleiteten Epikrateia-Vorstellung: In der Auseinandersetzung zweier Antagonisten ist unbedingt dem stärkeren, wirkräftigeren der Vorzug zu geben (4).

In der chinesischen Philosophie entsteht die wirklichkeitsstiftende Yin-Yang-Polarität aus der schöpferischen Urkraft, dem Tao. Analog hatte in der ionischen Naturphilosophie Thales v. Milet (um 600 v. Chr.) den Stoff als Arché, als ein schöpferisches Chaos verstanden. In dessen ungeheurer Dynamik sieht Heraklit (um 440 v. Chr.) den Logos, der allem Geschehen sein Maß verleiht, eine ruhelose Quelle von immer Neuem. Es ist dies jener elementare Muttergrund, den später Paracelsus als Matrix bezeichnet, aus der heraus sich die Fülle der Formen entwickelt. Auch in der indischen und indischen Medizin ist das Denken in Gegensätzen (polares Denken) präsent (4, 5).

## Säftelehre

Sie hat ihren Ursprung im pythagoräischen Denken und bezieht sich auf die beiden polaren Gegensatzpaare „warm-kalt“ und „feucht-trocken“. Damit verbanden die Pythagoräer (genannt sei Empedokles von Agrigent (500 – 430 v. Chr.) eine Entstehung der Welt aus vier Urstoffen (Elementen): Feuer,

Wasser, Luft und Erde (dies gilt auch für die anderen Hochkulturen). In unterschiedlichen Mischungsverhältnissen wären sie am Aufbau aller Dinge beteiligt. Die beiden Gegensatzpaare sind dabei mit je einem Begriff an der qualitativen Beschreibung der vier Urstoffe beteiligt, so dass jedes Element über zwei derartige Primärqualitäten verfügt. Das Wasser ist demnach feucht und kalt, die Luft warm und feucht, das Feuer warm und trocken und die Erde kalt und trocken (2, 14). Man erkennt hier bereits Grundzüge dessen, was heute Regelung oder Kybernetik in energetisch offenen Systemen genannt wird (1, 17). Dieser kybernetische Ansatz stellt eine Komplexitätsreduktion dar, d. h. eine Vereinfachung der Sichtweise der Welt, wie sie erst wieder durch die kopernikanische Wende im 16. Jahrhundert zustande kam. Derartige Komplexitätsreduktionen sind prinzipiell mit durchgreifenden Neuerungen verbunden (5, 15).

Das polare Denken der hippokratischen Ärzte führte dazu, jedem Element eine Körperflüssigkeit zuzuordnen, wodurch eine Erklärung der stofflichen Regelverhältnisse beim Menschen möglich wurde: Mit dem Wasser korrespondiert der „Schleim“ (Phlegma), mit der Luft das „Blut“ (Sanguis), das Feuer mit der „Gelben Galle“ (Cholé) und die Erde mit der „schwarzen Galle“ (Melancholé). Am Aufbau des menschlichen Leibes sind in unterschiedlicher Weise alle diese vier „Säfte“ oder humores beteiligt. Im Ganzen sollte sich ein ausgewogenes, harmonisches Mischungsverhältnis (Temperament) ergeben (kybernetisch der „Sollwert“).

Dies schloss jedoch nicht aus, dass einer der vier Lebenssäfte leicht überwiegen kann („Istwert“). Darauf beruht die noch heute beachtete antike Konstitutionslehre mit ihren vier Typen: Überwiegt das Phlegma wird von einem Phlegmatiker gesprochen; Dominanz des Blutes kennzeichnet den Sanguiniker; der Choliker ist durch die gelbe Galle und der Melancholiker durch die schwarze Galle bestimmt. Diese Konstitutionen äußern sich in körperlichen wie auch psychischen

Merkmale. Wir sprechen z. B. noch heute von „trockenem Humor“ oder „Heißblütigkeit“, wobei in den qualitätsbestimmenden Beiwörtern wie „heiß“ und „trocken“ die Begriffspaare der Primärqualitäten noch erkennbar sind (2, 6, 14).

Der universelle Charakter der polaren Gegensatzpaare ist uns derzeit vor allem aus der Molekularbiologie geläufig: Heterodimere Zellrezeptoren wie die  $\alpha\beta$  T-Zellrezeptoren bestimmen die Funktion des adaptiven Immunsystems; das Verhältnis von Transkription zu Translation des genetischen Materials wird durch das jeweilige Verhältnis von aktivierter DNS zu RNS bestimmt; zu jeder Protease gibt es eine Antiprotease (z.B. Gerinnung) usw. Ganz allgemein ist für die moderne Medizin das Paar „Aktivierung – Hemmung“ von größter Bedeutung (6).

Das Krankheitskonzept der hippokratischen Medizin orientierte sich an der Störung der Harmonie bzw. des Gleichgewichtes der Säfte (Eukrasie bzw. Synkrasie). Jede über eine gewisse Zeit anhaltende Störung hatte als „Dyskrasie“ Krankheit zur Folge. Die ganzheitliche Sicht der hippokratischen Ärzte richtete sich daher „zwangsläufig“ auf die gesamte Lebensführung. Stets war es Ziel, immer wieder ein Gleichmaß in der Lebensführung zu erreichen. Dies wurde unter den Begriff der „diata“ (Stärkung der Lebenskraft) subsumiert. Die angewandten Therapien (Abführ- und Brechmittel, Schwitzen, Harnförderung, Schröpfen, Ernährungsumstellung, Klimawechsel u. a. m.) wurden ganz nach dem Prinzip der Gegensteuerung (contraria contrariis) unter dem Primat der Prognose gesehen und erst in zweiter Linie der Diagnose. Diese bestand im Wesentlichen aus Pulsmessung und Uroskopie (2, 14, 15). In der Sprache der Kybernetik bedeutet Gegensteuerung die bestmögliche Abgleichung von Ist- und Sollwert (22). Die Säftelehre bezieht sich daher auf ständigen Fluss und Wandlung (Pneuma) in und außerhalb des Subjekts, was bereits dem kybernetischen Prinzip der Homöostase (besser Homöodynamik)

entspricht. Auch das Prana der indischen und das Qi der chinesischen Medizin ist hier einzuordnen (7).

## Humoralpathologie

Nach Hippokrates war Galen von Pergamon (etwa 130 – 200 n. Chr.) der bedeutendste Arzt der Antike. Er gelangte aufgrund anatomischer und experimentell physiologischer Untersuchungen an Tieren zu der Überzeugung, dass der Blutstrom mit seinen feinsten Verzweigungen für die Ernährung, aber auch Erkrankungen von Mensch und Tier die führende Rolle spiele. Damit wandelte sich die Säftelehre zur Humoralpathologie, ohne die überlieferten Schriften der hippokratischen Medizin (Corpus Hippokratikum) zu verändern (2, 14). Die Humoralpathologie wurde zur medizinischen Leittheorie für mehr als 1500 Jahre (6).

## Nova scientia (Renaissance, Aufklärung)

Galilei (1564 – 1642) erweiterte das logische Gefüge des Aristoteles (384 – 322 v. Chr.), wonach nur der Schluss vom Allgemeinen auf das Besondere (die Deduktion) folgerichtig und allgemein verbindlich wäre. Galilei überwand diese Hürde durch den völlig neuen Denkrahmen seiner Nova scientia. Ohne das aristotelische Diktat der Deduktion zu verletzen, erkannte Galilei, dass durch Beobachtung, Experiment und Analyse falsche Annahmen erkannt und ausgeschlossen werden könnten. Aufgrund der Entdeckung der Phasen der Venusmonde, mit dem zuvor von Galilei entwickelten Fernrohr, konnte sein Schüler Benedetto Castelli (1610) das 1000 Jahre alte geozentrische Weltbild des Ptolemäus als falsche Hypothese ausschließen und das heliozentrische beweisen (11). Entscheidende Vorarbeit dazu hatte Kopernikus (1473 – 1543) mit dem durch Analyse geführten Nachweis, dass sich die Erde um die Sonne drehe, („kopernikanische Wende“) erbracht (11). In der Medizin ist die Wende durch genaue Analyse des menschlichen Körpers (Andreas Vesalius 1514 – 1564), die Sektion verstorbener Patienten und der Untersuchung ihrer Organe (Giovanni Battista Morgagni 1682 – 1771) gelungen. Morgagni begründete die bis heute in ihren Grundzügen gültige „Solidarpathologie“, d.h. Krankheitssymptome sind bestimmten Organen zuzuordnen. Das lateinische Eigenschaftswort solidus bedeutet fest und wurde von Morgagni als Unterschied zur Humoralpathologie gewählt. Zuvor hatte Harvey (1578–1657) den Blutkreislauf entdeckt und damit die Physiologie neubegründet. Die von Leeuwen-

hoek (1632 – 1723) erstmals gebauten Lichtmikroskope ermöglichten die Darstellung auch der feingeweblichen Gewebsstrukturen. Durch die mikroskopische Untersuchung der Lungenkapillaren konnte der Anatom Malpighi (1628 – 1694) die Entdeckung Harveys mikroskopisch bestätigen (2, 14).

## Aufbruch in die Moderne

Trotz aller wissenschaftlichen Neuerungen wurde die Humoralpathologie auch im Verlauf der Aufklärung nicht einfach „gestürzt“. Denn die Entdeckung des Kreislaufes hatte sie vielmehr gestärkt. Aber auch hier waren es Zweifel an der Autoritätsgläubigkeit gegenüber den tradierten hippokratischen und galenischen Lehren, die Neues bewirkten (11).

Es war vor allem Paracelsus (Theophrast von Hohenheim 1493/94 – 1541), der aufbegehrte und viel Aufmerksamkeit im deutschen Sprachraum erregte. In seiner Vorlesungsankündigung im Jahre 1527 schrieb er: „Wer weiß es denn nicht, dass die meisten Ärzte heutiger Zeit zum größten Schaden der Kranken in übelster Weise daneben gegriffen haben, da sie allzu sklavisch am Worte des Hippokrates, Galenos und Avicenna und anderer geklebt haben“ (zit. nach 2).

Die Hauptwirkung von Paracelsus lag auf dem Gebiet der pharmazeutischen Chemie („Iatrochemie“). Hier brach er mit der hippokratisch-galenischen Arzneikunde. Er kann als Ausgangspunkt der modernen quantifizierenden, klinischen Arzneimittellehre gelten (15).

Die Solidarpathologie Morgagnis beeinflusste alle medizinischen Fakultäten Europas und ist Wegbereiter für die Entwicklung der Zellulopathologie Virchows (1821 – 1902). An der Universität Wien blieb jedoch unter dem Einfluss Gerhard van Swietens (1700 – 1772), dem Leibarzt der österreichischen Kaiserin Maria Theresia, die Humoralpathologie, erweitert durch die Solidarpathologie, erhalten (2, 14).

Die medizinische Fakultät der Universität Wien war zu dieser Zeit führend in Europa. Dort war es der Pathologe Carl von Rokitansky (1804 – 1878), der aus dieser Tradition heraus die Humoralpathologie neu belebte. C. v. Rokitansky (13) konzentrierte sich besonders auf die Rolle des Blutes als Ort des pathologischen Geschehens. Als Zeitgenosse von Virchow (16) standen ihm die gleichen technischen Hilfsmittel wie leistungsfähige Lichtmikroskope, Gewebeeinbettungs-, Färbungs- und Schnitttechniken

zur Verfügung. C. v. Rokitsansky wurde zum großen Gegenspieler Virchows, der nach Entdeckung der Zelle (Schwann und Schleiden 1850), diese als „wahrhafte organische Einheit“ und Ausgangspunkt aller Lebens- und Krankheitserscheinungen bezeichnete (Zellulärpathologie). Virchow ist hier völlig im kausal-analytischen objektivierenden Denken der Aufklärung befangen, das jedoch lediglich für energetisch abgeschlossene Systeme zutrifft. Hier sei der Hinweis erlaubt, dass im anglo-amerikanischen Raum durch die Aufklärung, vor allem unter der Wirkung der Philosophie von Bacon (1561-1626) und seines Hauptwerkes „Novum Organon Scientiarum“ die Humoralpathologie sehr schnell verschwand (2, 14).

Die Ansichten v. Rokitsanskys sind dagegen als kybernetisch einzustufen. Er erkannte, dass das Blut als Transportmittel im Kapillarbereich mit den Zellen in Austausch tritt und dass es daher für die Gewebefunktionen sehr auf die jeweilige Blutmischung ankäme und dem Blut eine entscheidende Bedeutung in der Krankheitsentstehung zukäme (Krasenlehre) (2, 3). Die Kybernetik (17), die Theorie der Lebewesen als energetisch offene Systeme (1, 9) und die fraktale Struktur der Organismen („Chaostheorie“) (10) lagen noch in weiter Ferne.

- Zweifellos ist das, was v. Rokitsansky mit seiner Blutmischungslehre andachte, keineswegs „der letzte wissenschaftliche Versuch einer Wiederbelebung säftepathologischer Vorstellungen“, sondern der erste Versuch das Prinzip einer gestörten Homöostase bzw. Fließgleichgewichtes auf die Krankheitsentstehung anzuwenden (6).

Die Virchowsche Zellulärpathologie (16) blieb davon unberührt und ging mit der pharmakologischen Medizin ein festes Bündnis ein. Erst in jüngster Zeit findet die Zellulärpathologie durch die Erforschung der Grundsubstanz (extrazellulären Matrix, ECM) Anschluss an das von v. Rokitsansky begründete Denken.

An der medizinischen Fakultät der Universität Wien wurde die Bedeutung der Vorstellungen von v. Rokitsansky durch den späteren Ordinarius für Innere Medizin Hans Eppinger (1875 – 1948) (3) modernisiert. In der Einleitung zu seinem 1949 erschienenen Werk „Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn“ schreibt Eppinger: „...gleichgültig, ob man

zum Studium normales oder pathologisch verändertes Gewebe heranzieht, immer stößt man auf dasselbe Gefüge, nämlich die große Betriebsgemeinschaft Blut-Kapillarwand-Interstitium-Gewebszelle-Lymphbahn, ja man kann sogar einen Schritt weitergehen und feststellen, dass die Störung der Kapillarpermeabilität vielfach der ersten Szene im ersten Akt des Dramas „Krankheit“ entspricht. [...] Vieles was sich mir dabei als Neuland erwies, ist schon mehr oder weniger richtig von den Humoralpathologen vorausgesehen worden; jedenfalls steckt in dieser alten Lehre so mancher richtige Kern, weswegen ich es begrüßen würde, wenn sich bald eine bleibende Verbindung zwischen Zellulär- und Humoralpathologie anbahnen ließe, allerdings unter der einzig möglichen Voraussetzung, dass die neue Säftelehre einen ebenso gesunden wissenschaftlichen Unterbau erfährt, wie er für die Zellulärpathologie schon seit langem erfolgreich errichtet wurde, [...]“.

Den nächsten und entscheidenden Schritt in der Vereinigung der durch Eppinger begründeten Permeabilitätspathologie mit der Zellulärpathologie gelang in den 50-iger bis in die 70-iger Jahre dem Wiener Ordinarius für Histologie und Embryologie Alfred Pischinger (1899 – 1982) (12). Pischinger entwickelte, unterstützt von einem Arbeitskreis hochbegabter junger Ärzte und Forscher („Wiener Team“) das „System der Grundregulation“ (SRG). Darin wird erstmals die heute trivial erscheinende Tatsache dediziert genannt:

- „Der Zellbegriff ist genau genommen nur eine morphologische Abstraktion. Biologisch gesehen kann er nicht ohne das Lebensmilieu der Zelle genommen werden“ (12) (Abb. 1).

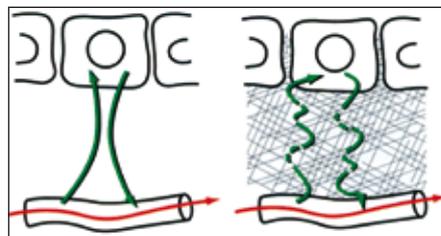


Abb. 1: Zellversorgung. a Konventionelle Darstellung (Virchow). b Grundsubstanz (extrazelluläre Matrix, ECM). Jeder Zelle ist die ECM als Molekülsieb vorgeschaltet (Heine; aus (6).)

Dieses Lebensmilieu, auch Bindegewebe, Grundsubstanz und gegenwärtig als extrazelluläre Matrix (ECM) bezeichnet, dient als

Molekülsieb in der Transitstrecke zwischen Kapillaren und Zellen und umgekehrt (Abb. 1). Pischinger und Mitarbeiter erkannten, dass die ECM „das gemeinsame Wirkfeld der zyto-humoralen, der axo-(neuro-) humoralen und der angio-(hämö) humoralen Regelfunktionen“ wäre (12). Mit anderen Worten, das Molekülsieb der ECM ist mit seinen Zellen sowohl an die Endstrombahn als auch an das Hormon- und Nervensystem angeschlossen. ■

**Lesen Sie in der nächsten Ausgabe:**  
Das System der Grundregulation als nichtlineares und energetisch offenes System.

Autor:  
Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Hartmut Heine  
Privates Forschungsinstitut  
Billerbeckweg 1 – 3  
75242 Neuhausen

**Literatur:**

1. Bertalanffy L. v. General System Theory. New York: Brazziler 1968
2. Eckart W: Geschichte der Medizin. Berlin: Springer 1990
3. Eppinger H. Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn. Wien: Springer 1949
4. Heine H. Struktur und Gestalt, ein Verhältnis von Enthalpie zu Entropie. In: Becker V, Schipperges H. (Hrsg.) Entropie und Pathogenese. Springer; 1993; 12-20
5. Heine H. Von der Säftelehre zur Grundregulation – das bedeutendste wissenschaftliche Kontinuum der Medizingeschichte. Erfahrungsheilkunde 2006; 55: 378-383
6. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates 2007
7. Hsü E: Über die Harmonie der Säfte – von Galen zur Akupunktur. Keller FB (Hrsg.) krank warum? Ostfildern: Cantz; 1995: 313-321
8. Jaspers K. Einführung in die Philosophie. München Pieper 1953
9. Mainzer K. Thinking in Complexity: The Complex Dynamics of Matter, Mind, and Mankind. Heidelberg, New York: Springe, 1994
10. Mandelbrot BB. Die fraktale Geometrie der Natur. Basel: Birkhäuser 1987
11. Pietschmann H. Die Wahrheit liegt nicht in der Mitte. Stuttgart, Wien: Thienemann 1990
12. Pischinger A. Das System der Grundregulation. Heine H (Hrsg.) 11. Aufl. Stuttgart: Haug 2009
13. Rokitsansky v. C. Handbuch der pathologischen Anatomie. Wien: Maudling. 1846
14. Rothschild K: Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart. Stuttgart: Hippokrates, 1978
15. Schipperges H. Paracelsus. Der Mensch im Licht der Natur. Stuttgart: Klett (edition alpha) 1974
16. Virchow R Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. 20 Vorlesungen, gehalten während der Monate Februar, März und April 1858 im pathologischen Institut zu Berlin. Hildesheim: Olms 1966 (Nachdruck der Ausgabe)
17. Wiener N: Kybernetik – Regelung und Nachrichtenübermittlung im Lebewesen und in Maschine. Düsseldorf: Econ 1963

# Das System der Grundregulation (SGR) – Teil 2

## SGR als nichtlineares System – Struktur, Funktion und determiniertes Chaos

Hartmut Heine

Das SGR stellt ein nichtlineares System dar, dessen labile Ordnung als determiniertes Chaos beschrieben wird. Die schnelle Reaktionsfähigkeit des SGR hängt von den Polysacchariden der ECM-Komponenten und der Zelloberfläche (Glykocalyx) ab. Die rasche situationsgerechte Bereitstellung der ECM-Komponenten wird durch Fibroblasten (im ZNS durch Astrozyten) gewährleistet. Von großer Bedeutung ist dabei die an die Zucker gebundene polymere Kieselsäure, die dem Hydrogel der PG/GAGs reversselektive Permeabilitätseigenschaften verleiht, wodurch große und kleine Moleküle etwa gleichschnell die ECM passieren können. Aufgrund der Halbleitereigenschaften von Silicium in der Kieselsäure stehen in der ECM genügend Elektronen zur Verfügung, um die bei den Stoffwechselfvorgängen in die ECM gelangenden Radikale zu neutralisieren. Schwermetallionen können Silicium verdrängen, wodurch sich schwere Störungen im SGR, mit Entwicklung chronischer Krankheiten, entwickeln können.

### Struktur und Funktion

Unser Organismus weist einen in die Zukunft gerichteten Zeitpfeil mit genetisch bedingter Strukturbildung und davon weitgehend unabhängigen Strukturwandel auf. Dies hängt von einer passenden Energiezufuhr ab (z. B. Sauerstoff, Nahrung, Licht und Wärme) (Übersicht bei [8]). Das SGR als Funktionsprinzip mehrzelliger Organismen ist ein energetisch offenes System und daher in der Lage, mit seiner Umgebung Energie und Materie auszutauschen. Dabei unterliegt es einem rhythmischen Fließgleichgewicht aus positiven und negativen Rückkopplungen seiner Bestandteile. Die dabei auftretenden Ordnungszustände sind nicht stabil, d. h. sie stehen nicht in einem thermodynamischen Gleichgewicht, dadurch ist eine Rückkehr zum jeweiligen Ausgangszustand nicht möglich („Nichtlinearität“) [1].

Rückkopplungen haben biologisch gesehen den Vorteil, dass die Funktionszustände nicht fest fixiert werden müssen, sondern spontan selbstorganisatorisch zum Ausgangspunkt immer neuer Entwicklungen werden können. Spontanität aufgrund hoher Vernetzung der Einzelstrukturen sowie die Abhängigkeit von den Randbedingungen sind charakteristisch für nichtlineare, dynamische Systeme. Eine Vorhersage für Anfangs- und Endzustände oder zukünftiges Verhalten sind dabei nicht möglich [14].

Damit gilt auch für das SGR, dass kleine Änderungen im gegenwärtigen Zustand große Veränderungen in der Zukunft hervorrufen können. Dies ermöglicht Anpassungsprozesse (genauso wie einmal aufgetretene Ungenauigkeiten nicht eliminiert, sondern bereits bestehenden zugeschlagen werden) [8].

Nichtlineare Prozesse haben ein für die klinische Medizin fundamentale Eigenschaft: Gleiche Prozesse müssen nicht immer die gleichen Folgen haben, weil die Vorgeschichte eine wichtige Rolle spielt [7, 13].

Wird einem nichtlinearen System – das einfachste Beispiel sind viele durch Federn verbundene Pendel – geeignete Energie zugeführt, verteilt sich diese über das ganze System. Dabei können in einzelnen Teilbereichen Resonanzen auftreten, wodurch zeitlich begrenzte Ordnunginseln entstehen. Dadurch werden in der Nachbarschaft weitere Teilgebiete beeinflusst [7].

Auch ein Organismus verhält sich wie gekoppelte Pendel. Fehlt aber über eine gewisse Zeit eine Zufuhr an geeigneter Energie, kommt es zunächst zu reversiblen Schäden, erst danach zu irreversiblen. Denn in einem Organismus kann die Funktion eines nicht ausreichend versorgten Teilbereiches auf Zeit oder Dauer durch andere Teilbereiche übernommen werden (Redundanz), bis durch eine eigene oder therapeutische Hilfe die Funktion wiederhergestellt oder eine Erhaltungstherapie notwendig wird. Der Preis dafür ist jedoch eine bestimmte dauerhafte Änderung im Ordnungsgefüge der ECM. Durch Redundanz und Reversibilität aller auf molekularer Ebene ablaufenden Prozesse sind Krankheiten bis zu einem irreversiblen Stadium durch Zufuhr geeigneter Energie prinzipiell heilbar. Jedoch bleibt aufgrund der durch die manifeste Minimalstörung verursachten „Erinnerung“ die Gefahr, dass sich bei Wiederholung einer vergleichbaren Situation die Krankheit schneller wieder einstellt [8].

Biologische Systeme als determiniertes Chaos

Aus hochgradig geordneten und stabilen Systemen (wie etwa Kristallen) kann sich nichts wirklich Neues entwickeln. Genauso wenig aus chaotischen Systemen wie Gasen, bei denen Zufall in den molekularen Kollisionen herrscht. Dynamische Ordnung bei hoher Komplexität wie bei Lebewesen, Staaten, Galaxien usw. treten stets an der Grenze zwischen starrer Ordnung und Zufall auf [13].

Dieser „Ordnungsrand“ des Chaos wird als „determiniertes Chaos“ bezeichnet und ist durch Selbstähnlichkeit gekennzeichnet, wie dies untereinander Menschen, Tier- und Pflanzenarten eindrucksvoll zeigen. Das Maß für Selbstähnlichkeit sind gebrochene Dimensionen („Fraktale“). Die Vermessung biologischer Systeme zeigt, dass sie eine Dimension zwischen der 2. und der 3. Potenz haben. Die Oberfläche eines Lebewesens wird in Quadratzahlen ( $D^2$ ), sein Volumen in Kubikzahlen ( $V^3$ ) ausgedrückt.

Es hat sich nachweisen lassen, dass ein optimal gebauter Organismus etwa 2,22-dimensional ist. Dies hängt u. a. mit der stoffwechselbedingten Wärmeerzeugung eines Lebewesens zusammen. Während Wärmeerzeugung proportional dem Volumen ist, hängt die Wärmeabgabe von der Oberfläche ab. Andernfalls müsste ein Elefant überhitzen, eine Maus dagegen erfrieren. Dass dies nicht so ist, ist durch die fraktale Geometrie der Ordnungszustände der Lebewesen bedingt [8,19].

Dem liegt die Eigenschaft fraktaler Strukturen zugrunde, dass sie bei uneingeschränkter Komplexität tatsächlich eine geometrische Regelmäßigkeit aufweisen. Denn bei Analyse fraktaler Dimensionen stößt man immer wieder auf dieselben Grundelemente: Bei Lebewesen sind es z.B. die Zelle oder das Netzwerk der PG/GAGs in der ECM (s. Abb). So ist z. B. die Leberzelle einer Maus genauso groß wie die eines Elefanten. Das Gleiche gilt für alle anderen Zelltypen.

Fraktale Strukturen enthalten die Wiederholung eines Musters (Übersicht bei [8]). Das Muster Zelle enthält bei allen Lebewesen, gespeichert in den Genen, alle Informationen für die Entwicklung eines artgleichen Individuums (wie dies z. B. das Klonen von Säugtieren zeigt). Dies entspricht jedoch nicht dem holographischen Prinzip eines optischen Informationsspeichers, der in jedem seiner Teile die Gesamtinformation enthält (sogenannte Hologramme). Ordnung im determinierten Chaos ist zeitlich begrenzt. Sie unterliegt einer selbstorganisierten Kritizität [9].

Dies lässt sich sehr gut an einem Sandhaufen demonstrieren: Bei seiner Aufschüttung wird es ab einem bestimmten Schüttungsgrad, abhängig von der Qualität des Sandes, Untergrund, Temperatur, Feuchtigkeit, Höhe u. a. m. zum Abgang von Sandlawinen kommen bis der Sandhaufen in eine andere stabile selbstähnliche Form übergeht, worauf sich der Vorgang wiederholen kann [7].

In lebenden Systemen erfolgt die Aufschüttung durch autokatalytische Prozesse und nicht zufällig. Nur dadurch konnten sich Gene und ihre Transkription entwickeln, letztlich die Evolution der Lebewesen [8]. Autokatalyse (Autopoiese) am Rande von Chaos enthält keine Zufälligkeit, sondern führt zu Selbstähnlichkeiten (Typen, Muster, Arten). Damit ist eine Schwäche der Darwinschen Evolutionstheorie offensichtlich, die nur zufällige Mutationen und Selektion kennt [8, 9].

Die Autopoiese bedingt auch die Anpassung (Adaptation) an innere und äußere Milieufaktoren (Epigenetik) wie auch an unphysiologische Prozesse mit Entwicklung von Krankheiten.

Zelle und umgebendes Milieu

Als kleinster gemeinsamer funktioneller Nenner eines Organismus ist nicht, wie Virchow meinte, die Zelle zu sehen, sondern die Zelle mit dem sie umgebenden Milieu, über das sie ver- und entsorgt wird. Selbst einzellige Lebewesen brauchen eine für sie zuträgliche Umgebung. Ursprünglich scheint dies das Meerwasser gewesen zu sein, denn das Gewebswasser hat nahezu die gleiche Zusammensetzung [7].

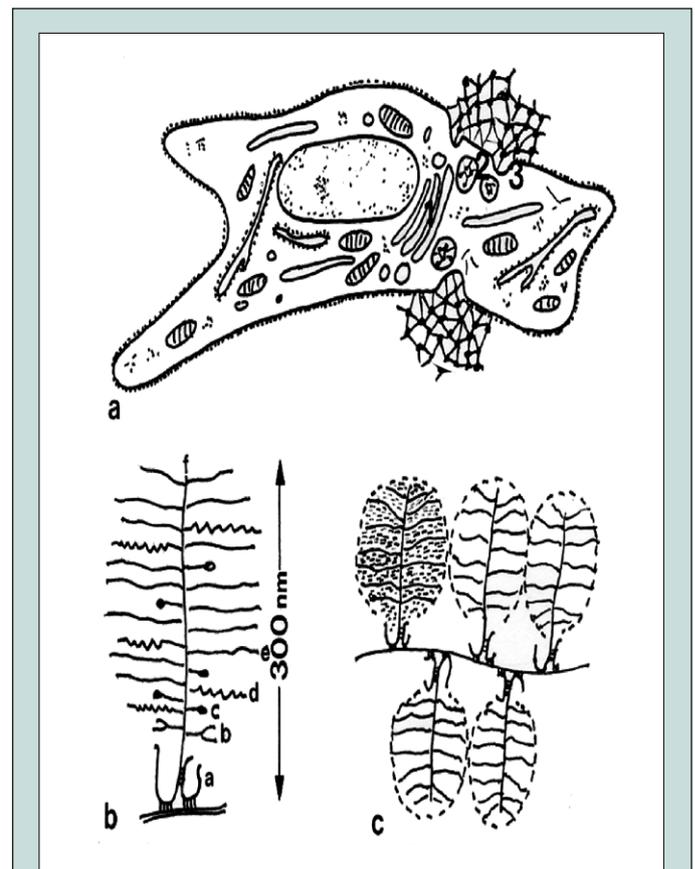


Abb. 1: Struktur und Synthese der PG/GAGs.

- a) Schema eines PG/GAG synthetisierenden Fibroblasten. 1 Golgi-Apparat, 2 Golgi-Vesikel mit PG/GAGs, 3 Freisetzung der PG/GAGs in die ECM. b Schema eines PGs, das über links (Verbindungs) Proteine (a) an Hyaluronsäure (Doppellinie) bindet; b) Dermatan-sulfat, c Keratan-sulfat, d Heparan-sulfat, e Chondroitin-sulfat. b-e gebunden an das Proteinrückgrat.
- c) Schema der flüssig-kristallinen Wasserbindung (feingestrichelte) zwischen den GAG-Ketten und Wasserdomäne (grob gestrichelte Hülle) der PGs sowie ihre Bindung an Hyaluronsäure (feingestrichelte) zwischen den GAG-Ketten und Wasserdomäne (grob gestrichelte Hülle) der PGs sowie ihre Bindung an Hyaluronsäure.

Die ECM und die Zelloberfläche müssen bestimmte physikochemische Eigenschaften aufweisen (Molekülgröße und -ladung, onkotischer Druck, pH- und rH-Gradienten u.a.m.), um ihre Funktionen koordinieren zu können. Es muss nämlich sicher gestellt sein, dass der „innere Kreislauf“ (bei 75kg Körpergewicht ca. 15 – 18 Liter Gewebwasser) im Sinne eines aktiven Stoffwechsels stets in Bewegung bleibt [4]. Das Gewebwasser stellt ein eiweißreiches Ultrafiltrat des arteriellen Kapillarblutes dar. Dessen Abfluss erfolgt als Rückresorbat über den venösen Kapillarschenkel, ein geringer Anteil fließt über das Lymphsystem ab [4]. Jede Kapillarschädigung ist mit einer Permeabilitätsänderung verbunden und gefährdet die Ver- und Entsorgung der nachgeschalteten Zellen. Der „innere Kreislauf“ ist insbesondere von der Undurchlässigkeit der Kapillaren für großmolekulare Proteine abhängig. Es gibt keine Erkrankung, an der der „innere Kreislauf“ nicht beteiligt wäre.

Dabei ist zu beachten, dass das Gewebwasser nicht frei in der ECM fließt, sondern aufgrund ihres Aufbaues aus wasserbindenden Polysaccharidhaltigen Makromolekülen hydrogelartig organisiert ist (Abb. 1). Bei Flüssigkeitsverlust kann das Gel das eingelagerte Wasser stärker festhalten als dies das Plasmaalbumin in den Kapillaren vermag. Dadurch wird der für den „innere Kreislauf“ wichtige kolloidosmotische (onkotische) Druck zwischen intra- und extravalem Raum aufrechterhalten. Bei Überwässerung quillt das Hydrogel, ein weiterer Überschuss wird dann über das Lymphgefäßsystem abgeführt. Erst wenn auch diese Möglichkeit überfordert wird, kommt es als erstes Krankheitszeichen zum perikapillären Ödem, mit Übertritt von Plasmaproteinen in die ECM, mit proinflammatorischer Störung des „inneren Kreislaufes“ [4, 8]. ■

### Lesen Sie in der nächsten Ausgabe:

#### SGR als nichtlineares System – Strukturkomponente der ECM

Autor:

Prof. Dr. Hartmut Heine

Privates Forschungsinstitut

Billerbeckweg 1 – 3, D-75242 Neuhausen

#### Literatur:

1. Bertalanffy Lv. Perspectives of General System Theory. New York: Braziller; 1975
2. Bayerl WP. Ein fast vergessener Star unter den Spurenelementen. Geriatrie J 2004; Heft 4: 35-38
3. Ding Z, Quinn BM, Haran SK et al. Electrochemistry and electrogenerated chemiluminescence from silicon nanocrystal quantum dots. Science 2002; 296: 1293-1296
4. Eppinger H. Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn. Wien: Springer 1949
5. Grinnell F. Cellular adhesiveness and extracellular substrata. Int Rev Cytol 1978; 53: 65-144
6. Hauss, W. H. Die unspezifische Mesenchymreaktion (UMR). Das essentielle Ereignis der in den Industriestaaten häufigsten Erkrankungen. Perfusion 1994; 9: 312-322
7. Heine H. Grundregulation – Eine Synthese medizinischen Denkens. Dtsch Ztschr f Akup 2004; 47: 6-19
8. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates 2007
9. Hogan I. Komplexität in der Krise. Spektrum der Wissenschaft. 1995; Heft 9: 58-64
10. Hupp JT, Poepelmeier RK. Better living through nanopore chemistry. Science 2005; 309: 2008-09
11. Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. Science 2009; 326: 1216-19
12. Lennarz WJ (Ed.). The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans. Plenum Press, New York and London. 1981
13. Lewin R. Die Komplexitätstheorie: Wissenschaft nach der Chaosforschung. Hamburg: Hoffmann und Campe; 1993
14. Merkel TC, Freeman BD, Spontak RJ et al. Ultraparpermeable, reverse-selective nanocomposite membranes. Science. 2002; 296:519-522

# Das System der Grundregulation (SGR) – Teil 3

## SGR als nichtlineares System – Strukturkomponente der ECM

Hartmut Heine

Die antike Säftelehre hat sich über einen langen Zeitraum zum System der Grundregulation (SRG) gewandelt. Damit ist die älteste und effektivste Theorie der Medizingeschichte zu einer Theorie der Ganzheitsmedizin weiterentwickelt worden, in der Schul- und Komplementärmedizin einen gemeinsamen Nenner finden. Nach der Behandlung der historischen Hintergründe (Teil 1) und der Einführung in die Darstellung des SGR als nichtlineares System (Teil 2) folgt in diesem Teil die strukturelle Analyse der extrazellulären Matrix (ECM).

### Funktionelle Struktur der ECM

Die wichtigsten Strukturkomponenten sind die Zuckerpolymeren Proteoglykane und Glykosaminoglykane (PG/GAGs), Strukturglykoproteine (verschiedene Kollagentypen, Elastin) sowie Vernetzungsglykoproteine (u. a. Fibronectin und Lektine) (Abb. 2). Dazu kommt der membranständige Zuckerflächenfilm der Zellen (Glykocalyx), der die individuellen Zelleistungen steuert und die Verbindung zu den ECM-Komponenten übernimmt. Die Glykocalyx stellt die Gesamtheit aller Zellrezeptoren dar und vermittelt zwischen den Zellen epithelialer Zellverbände und deren Basalmembran (Abb. 2).

Zuckerpolymeren sind in der Natur aufgrund ihrer hohen Diversität unübertroffen effiziente Träger von Informationen. So können z. B. vier verschiedene Einfachzucker bereits theoretisch 35.560 unterschiedliche Tetrasaccharide bilden; vier verschiedene Aminosäuren (von Proteinen) können dagegen, weil es für sie nur eine Verknüpfungsweise gibt, nicht mehr als 24 Tetrapeptide bilden [20]. Zuckerpolymeren gewährleisten daher die Aufrechterhaltung der Homöostase (oder besser: der Homöodynamik), weil sich durch ihre hohe Diversität und Kopplungsmöglichkeiten die Grundregulation sehr schnell auf komplexe Veränderungen einstellen kann [8].

Die Abb. 2 veranschaulicht wie die Komponenten der ECM und der Zellen zusammenarbeiten. Das aktive Zentrum ist dabei außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS), der Fibroblast. Auf alle informativen Eingänge reagiert er in Minutenschnelle mit der dazu passenden Synthese von ECM-Komponenten (Übersicht bei [8]). Für das Krankheitsgeschehen ist es von außerordentlicher Bedeutung, dass der Fibroblast dabei nicht zwischen „guter“ und „schlechter“ Information unterscheidet. An das ZNS ist der Fibroblast über terminale vegetative Nervenfasern und über die Kapillaren an das Endokrinium angeschlossen. Im ZNS übernimmt der Astrozyt die Aufgaben des Fibroblasten.

Das Netzwerk der PG/GAGs wird von den bürstenförmigen PGs und den sie verbindenden GAG-Molekülen gebildet (vgl. Abb. 1 in Die Naturheilkunde 01/2010). Es handelt sich durchweg um die stark negativ geladene Hyaluronsäure (HA), die daher auch gestreckt vorliegt. Sie wird von alternierenden Disaccharideinheiten von Hexosamin und Uronäure gebildet. HA bildet das ubiquitäre Trägermolekül für PGs im Körper. Rein kommt sie nur in der Synovia und dem Glaskörper des Auges vor (Übersicht bei [8]). Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes ( $10^6 - 10^7$  Dalton) mit ca. 25.000 sich wiederholenden Disacchariduntereinheiten kann ein Molekül HA eine Länge von ca. 25µm erreichen [5]. HA beeinflusst sämtliche Funktionen der ECM. Sie wirkt mitogen, differenzierungshemmend, kontrolliert das Gewebewachstum und die Zellmigration, aktiviert die Gefäßneubildung bei Entzündungen sowie Granulozyten und Makrophagen. Aufgrund ihrer hohen Wasserbindungseigenschaften bestimmt sie

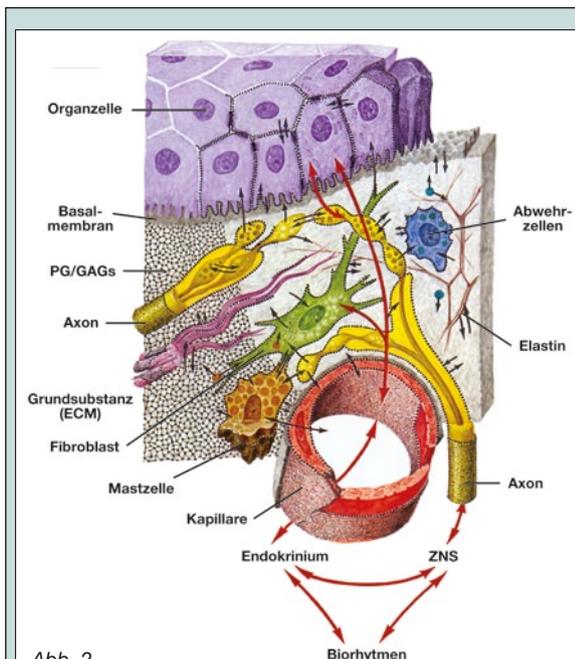


Abb. 2

Abb. 2: Schema der Grundregulation. Wechselseitige Beziehungen (Pfeile) zwischen Endstrombahn (Kapillaren, Lymphgefäße), ECM (Grundsubstanz), terminalen vegetativen Axonen, Bindegewebszellen (Mastzellen, Abwehrzellen, Fibroblasten usw.) und Organparenchymzellen. Epitheliale und endotheliale Zellverbände sind von einer zur ECM vermittelnden Basalmembran unterlagert. Jede Zelloberfläche trägt einen Zuckerflächenfilm (Glykocalyx; gepunktete Linien), der zur ECM vermittelt. Die ECM ist über die Endstrombahn an das Endokrinium, über die Axone an das ZNS angeschlossen. Der Fibroblast ist das stoffwechselaktive Zentrum in der Peripherie (nach Heine 1979).

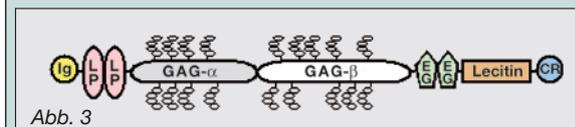


Abb. 3

Abb. 3: Versican (Hyalectan, Chondroitinsulfatproteoglykan). Von links nach rechts: Ig Immunglobulintyp-Modul; LP Link Protein-Modul (Bindung an Hyaluronsäure); GAG Glykaminoglykan-bindende Domäne ( $\alpha$  und  $\beta$  stellen alternative Spleissvarianten verschiedener Exone dar); EG Epithelialer Wachstumsfaktor-Modul; Lektin, Lektinbindendes Modul; CR Complement regulatorisches Protein. Glykosaminoglykanseitenketten sind durch Ketten mit Ellipsen dargestellt (nach [8]).

wesentlich die Viskosität der ECM. Die Halbwertszeit von HA beträgt 2 – 7 Tage. Der Abbau erfolgt im Wesentlichen über Hyaluronidase aus Mastzellen („spreading factor“); auch A-Streptokokken verfügen über Hyaluronidase (Übersicht bei [8]).

Die PGs stellen den Hauptanteil der ECM dar. Alle Abkömmlinge der embryonalen Mesenchymzelle wie Fibroblasten, glatte Gefäßwandmuskulzellen, Osteoblasten und Chondroblasten sind zur ECM-Synthese befähigt. Die Mesenchymzelle ist auch die Stammzelle des zur Phagozytose befähigten Retikulo-Histiozytären Zellsystems (RHS), der hämatopoietischen Stammzellen im Knochenmark sowie der dendritischen Zellen in den lymphatischen Organen [8].

Die PGs tragen an einem bis zu 300 nm langen Proteinerückgrat büstenartig angeordnet bis über hundert sulfatierte GAG-Ketten (Tab. 1, vgl. auch Abb. 1 in Die Naturheilkunde 01/2010). Die Masse des Proteinerückgrates beträgt lediglich 5 – 10 % der totalen Masse eines PG-Moleküls [12,17]. Allerdings wird das Proteinerückgrat durch Proteinmodule („motifs“) aufgebaut, die wichtige Regulationsfunktionen auf die ECM und angeschlossenen Zellen haben [11]. Vor allem die Bindung von Wachstumsfaktoren, aber auch Immunglobulinen und Komplementfaktoren bilden ein latentes Reservoir von Zellbotenstoffen, das in Abstimmung von äußeren Einflüssen und inneren Bedingungen für die Grundregulation zur Verfügung stehen (Abb. 3). Die Abfolge der Module im Proteinerückgrat der PGs und der Vernetzungsglykoproteine (u. a. Fibronektin, Laminin, Thrombospondin) kann bei Bildung des Rückgrates durch alternatives Spleißen individuell verändert werden (sogenannte Isoformen). Durch die latente bedarfsbedingte Freisetzung der genannten Faktoren in die ECM entstehen Mediatorgradienten, die wesentlichen Einfluss auf die Grundregulation und die raum-zeitliche Einpassung des Organismus in seine In- und Umwelt haben [8, 11].

Die PGs lassen sich verschieden gruppieren (Tab. 1): In solche die an Hyaluronsäure gebunden sind (Chondroitinsulfat-PGs, Hyaluronate), in die im wesentlichen an Zellmembranen gebundenen Heparansulfat-PGs und die zwischen beiden Gruppen vermittelnd eingeschalteten „kleinen“ Leucin-reichen PGs (Tab. 1). Auch intrazellulär treten GAGs auf (z. B. Heparin in Mastzellen) oder die in den chromaffinen paraneuronalen Zellen der Schleimhäute und den neurosekretorischen Zellen des Gehirns gebildeten Chondroitinsulfat-PG haltigen Granine (Übersicht bei [8]). Neben HA ist Heparin das einzige nicht proteingebundene GAG der ECM. Heparin hat nicht nur antithrombotische Eigenschaften, sondern ist auch an der Aktivierung von etwa 50 Enzymen beteiligt. Heparin steigert die Freisetzung von Thyroxin, aktiviert Parathormon, vermindert die Synthese von Somatotropin, Aldosteron, ACTH und Angiotensin. Heparin ist am Translations- und Transkriptionsmechanismus des Erbmaterials beteiligt. Weiter aktiviert es die Lipoproteinlipase („Klärfaktor“) im Blut, die Tyrosinasen (u. a. Bildung von Adrenalin und Thyroxin) und die Histaminase der Darmwand [8]. PG/GAGs können somit funktionell zwischen ECM, Zytoplasma und Zellkern vermitteln.

### Die ECM als ultrapermeable Membran

Die PG/GAGs haben Ionenaustauscherfähigkeiten und sind zusammen mit ihrer Wasserbindungsfähigkeit die Garanten für Isoionie, Isotonie und Isoosmie in der ECM [6]. Betrachtet man die ECM als poröses Polysaccharidgel, so ergibt sich für das Gel eine ungeheuer

große Oberfläche. Analog zu Untersuchungen an nanoporösen Mineralien (z. B. Zeolithe) könnte ein Gramm PG/GAGs eine Oberfläche von ca. 1000m<sup>2</sup> haben (Übersicht bei [10]). In der ECM ist dadurch eine höchst intensive Verflechtung von festen und flüssigen Phasen gegeben. Da in biologischen Systemen chemische Reaktionen entweder an Oberflächen oder in Zellen ablaufen, ergeben sich für die ECM außerordentlich vielfältige Möglichkeiten zur Bildung chemischer Verbindungen.

Da jedoch alle Reaktionen im Körper in wässrigem Milieu sowie bei niedrigem Druck und Temperatur ablaufen, liegen dafür so ungünstige energetische Bedingungen vor, dass alle biochemischen Reaktionen enzymatisch oder nichtenzymatisch (u. a. Spurenelemente, Vitamine) katalysiert werden müssen. Dabei entstehen elektromagnetisch ungesättigte Radikale, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen enthalten. Wenn sie auch nur Halbwertszeiten im Nanosekundenbereich haben, können sie jedoch jedes biologische Material angreifen. Daneben treten Radikale mit längeren Halbwertszeiten auf (z. B. Wasserstoffperoxid), die extrazellulär über weite Strecken diffundieren können [16]. Das Zytoplasma ist aufgrund von Enzymausstattung, Spurenelementen und Vitaminen gegen Radikale gut geschützt. Aber auch die ECM selbst ist zum Radikalfang befähigt. Diese Aufgabe übernimmt Kieselsäure (Si), die an die Zuckerpolymeren aller ECM-Komponenten binden kann [8]. Si liegt stets in seiner polymeren Form  $m\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  vor und wird wie die

Spurenelemente über die Nahrung aufgenommen. Im Unterschied zu den Spurenelementen ist bei oraler Aufnahme von Si keine Toxizität bekannt. Si ist intrazellulär für die Bildung von ATP in der mitochondrialen Atmungskette unerlässlich [2]. Schwermetallionen (z. B. Cadmium, Blei, Quecksilber) können Si aus seinen Bindungen verdrängen und die Funktionen der ECM schwerst stören [8]. Si hat Halbleitereigenschaften, wodurch an seiner Moleküloberfläche ständig ein gewisses Quantum an Elektronen „vagabundiert“. Diese sind in der Lage Radikale sofort zu neutralisieren (Einzelheiten bei [8]). Da bei der Neutralisierung von extra- und intrazellulären Radikalen Wärme entsteht, ist dieser Vorgang entscheidend wichtig für die Aufrechterhaltung unserer Körperwärme [8].

Die ECM als Polysaccharidgel hat ultrapermeable Membraneigenschaften, dadurch besteht das Problem der Selektivität. Denn üblicherweise sind derartige Membranen größenselektiv, d. h. kleinere Moleküle werden eher durchgelassen als große [3, 14]. Dies ist mit der Homeodynamik eines Organismus nicht vereinbar: Große und kleine Moleküle müssen gleichschnell permeieren können [8]. Es hat sich gezeigt, dass die Zugabe bestimmter anorganischer Moleküle im Nanometerbereich wie Si („Nanospacer“) die Polymerketten der ECM so zu einander distanzieren können, dass größere Moleküle etwa gleich schnell wie kleine durchgelassen werden (reversselektive Permeabilitätseigenschaften). Als günstige Nanospacer haben sich Si-Aggregate mit ca. 13 nm Durchmesser erwiesen [14].

Die an die Polysaccharidketten gebundenen Si-Moleküle bilden Cluster im Nanometerbereich mit einer dazu vergleichsweise großen porösen Oberfläche. Dort können sich feinstverteilte Stoffe anlagern, die aufgrund der Feinverteilung energetisch stark aufgeladen werden. Dadurch können viele Reaktionen katalysiert werden, die sonst nicht möglich wären [14, 19].

Für die Aktivierung der PG/GAG-Si-Nanospacer spielen Wassermoleküle eine entscheidende Rolle, da sie diese mit einem wenige Moleküle messenden Film überziehen. Wassermoleküle stellen Dipole dar, die untereinander so zusammenhängen, dass sich eine gewisse Spannung im Wasserfilm an der Oberfläche der Nanospacer ergibt. Diese wird durch die elementaren Vibrationen der Kohlenstoff-, Wasserstoff-, Sauerstoff- und Siliciumatome noch erhöht. Der Wasserfilm erhält dadurch einen Energiestatus („stretched water“), der zusätzlich viele Katalysen ermöglicht [3, 18, 21].

**Lesen Sie in der nächsten Ausgabe:**  
 Räumliche Struktur der ECM und Stofftransport innerhalb des Systems

Autor:  
 Prof. Dr. Hartmut Heine  
 Privates Forschungsinstitut  
 Billerbeckweg 1-3  
 75242 Neuhausen

| Proteoglykan  | Art und Zahl der GAG-Seitenketten   | Molekulargewicht (kDa) | Gewebe, Zellen   | Topographie                      |
|---|---|------------------------|--|----------------------------------|
| <b>Chondroitinsulfat-Proteoglykane (ChSPGs, Hyalectane)</b> |   |                        |  |                                  |
| Versican  | Chondroitinsulfat (ca. 20 – 25)<br>Dermatansulfat (ca. 10)                            | ~ 1000                 | bindet an Hyaluronsäure, Kollagenfibrillen und Lektine | ECM, Wand von Blutgefäßen        |
| Aggrecan  | Chondroitinsulfat (ca. 100)<br>Keratansulfat (ca. 30)                                 | > 2500                 | bindet an Hyaluronsäure, Kollagenfibrillen und Lektine | Knorpel (50 mg/cm <sup>3</sup> ) |
| Neurocan  | Chondroitinsulfat (3 – 7)   | ca. 1000               | bindet an Hyaluronsäure                                | Zentralnervensystem              |
| Brevican  | Chondroitinsulfat (1 – 3)   | ca. 700                | bindet an Haluronsäure                                 | Zentralnervensystem              |
| Appican   | Chondroitinsulfat (2)   | ca. 500                | bindet an Hyaluronsäure                                | Zentralnervensystem              |
| <b>Heparansulfat-Proteoglykane (HSPGs)</b>                  |   |                        |  |                                  |
| Syndecan  | Heparansulfat (3)<br>Keratansulfat (1)<br>Dermatansulfat (1)<br>Chondroitinsulfat (1) | ca. 600                | Zelloberfläche<br>Verbindung zum Zytoskelett           | Zellmembran<br>Basalmembran      |
| Pertecan  | Heparan/<br>Chondroitinsulfat (3)   | 400 – 500              | bindet Laminin und Kollagen Typ IV                     | Basalmembran                     |
| Glypican  | Heparansulfat (4)   | ca. 480                | Zelloberflächen PG                                     | Zellmembran von Fibroblasten     |
| Agrin   | Heparansulfat (3)   | ca. 250                | Synaptischer Spalt                                     | Synapsen                         |
| <b>Kleine Leucin - reiche Proteoglykane</b>                 |   |                        |  |                                  |
| Decorin   | Chondroitin /<br>Dermatansulfat (1)   | 100 – 350              | bindet Laminin und Kollagen Typ IV                     | ECM                              |
| Biglycan  | Chondroitinsulfat (2)<br>Dermatansulfat (2)<br>Keratansulfat (2)                      | 200 – 350              | Zelloberfläche   | Verbindung Zelle zu ECM          |

Tab. 1: Übersicht über die wichtigsten Proteoglykane (nach verschiedenen Autoren)

**Literatur:**

- Bertalanffy Lv. Perspectives of General System Theory. New York: Braziller; 1975
- Bayerl WP. Ein fast vergessener Star unter den Spurenelementen. Geriatrie J 2004; Heft 4: 35-38
- Ding Z, Quinn BM, Haran SK et al. Electrochemistry and electrogenerated chemiluminescence from silicon nanocrystal quantum dots. Science 2002; 296: 1293-1296
- Eppinger H. Permeabilitätspathologie als die Lehre vom Krankheitsbeginn. Wien: Springer 1949
- Grinnell F. Cellular adhesiveness and extracellular substrata. Int Rev Cytol 1978; 53: 65-144
- Hauss, W. H. Die unspezifische Mesenchymreaktion (UMR). Das essentielle Ereignis der in den Industriestaaten häufigsten Erkrankungen. Perfusion 1994; 9: 312-322
- Heine H. Grundregulation – Eine Synthese medizinischen Denkens. Dtsch Ztschr f Akup 2004; 47: 6-19
- Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates 2007
- Hogan I. Komplexität in der Krise. Spektrum der Wissenschaft. 1995; Heft 9: 58-64
- Hupp JT, Poeppelmeier RK. Better living through nanopore chemistry. Science 2005; 309: 2008-09
- Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. Science 2009; 326: 1216-19
- Lennarz WJ (Ed.). The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans. Plenum Press, New York and London. 1981
- Lewin R. Die Komplexitätstheorie: Wissenschaft nach der Chaosforschung. Hamburg: Hoffmann und Campe; 1993
- Merkel TC, Freeman BD, Spontak RJ et al. Ultrapermeable, reverse-selective nanocomposite membranes. Science. 2002; 296:519-522
- Nicolis G, Prigogine I. Die Erforschung der Komplexe. München und Zürich: Piper; 1987
- Ohlenschläger G, Berger I. Wie frei sind »freie« Radikale in lebenden Systemen? Erfahrungsheilkunde 1988; 37: 55-70
- Rodén, L. Structure and metabolism of connective tissue proteoglycans. In: WJ Lennarz (Ed.): The Biochemistry of Glycoproteins and proteoglycans. Plenum Press, New York 1981
- Schatz GL: Stretched water is more reactive. Science 2000; 290: 950-951
- Sernetz M. Die fraktale Geometrie des Lebendigen. Spektrum Wissenschaften. 2000; Heft 6: 72-79
- Sharon N, Lis H. Kohlenhydrate und Zellerkennung. Spektrum der Wissenschaft, Heft 3 1993; 66-74
- Wang Z, Shen D, Parsons OW et al. Mutational analysis of the tyrosine phosphatase in colorectal cancers. Science 2004; 304: 1164-1166

## Das System der Grundregulation (SGR) – Teil 4

# Räumliche Struktur der ECM und Stofftransport innerhalb des Systems

Hartmut Heine

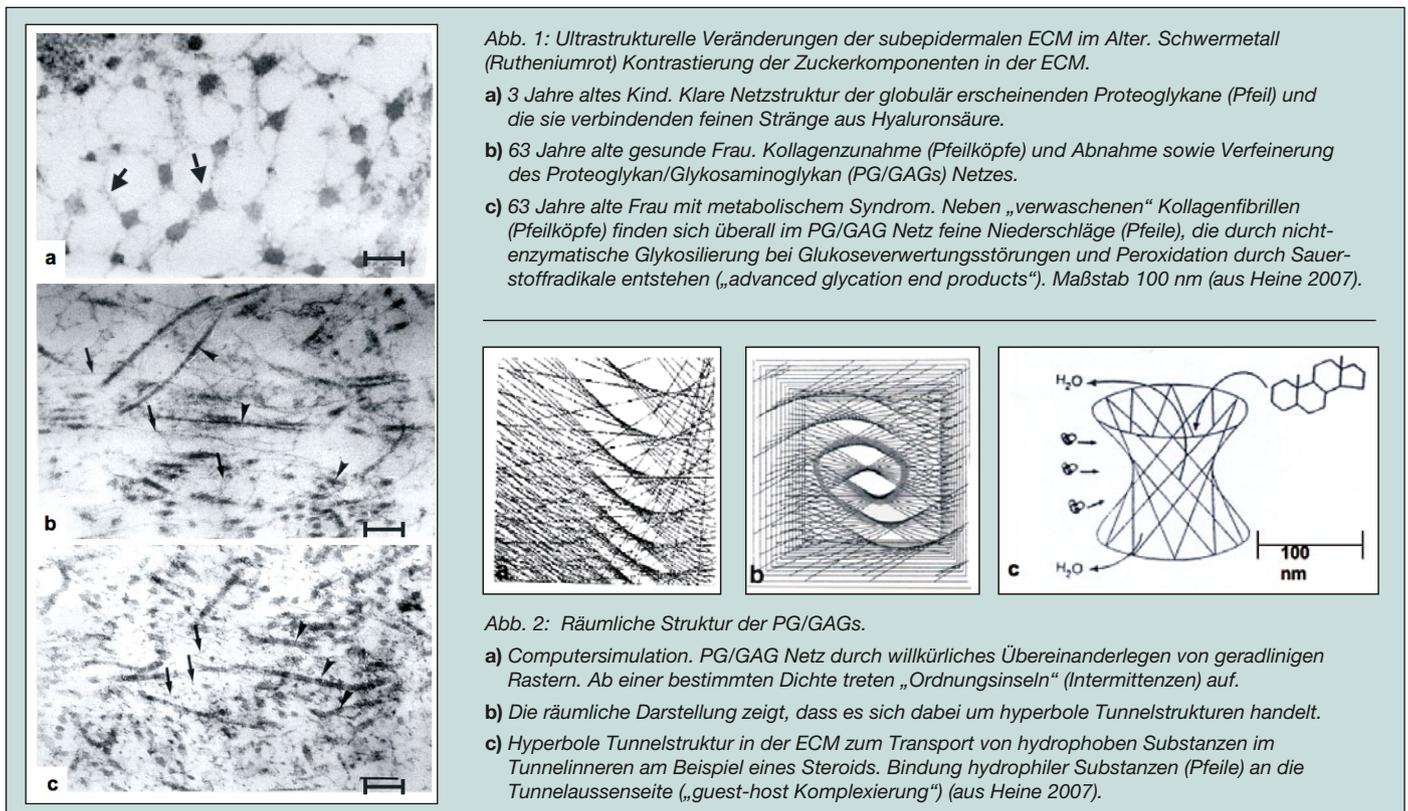
Über einen langen Zeitraum hinweg hat sich die antike Säftelehre zum System der Grundregulation (SRG) gewandelt. Die älteste und effektivste Theorie der Medizingeschichte wurde so zu einer Theorie der Ganzheitsmedizin. Schul- und Komplementärmedizin finden hier einen gemeinsamen Nenner. Nach der Behandlung der historischen Hintergründe (Teil 1) und der Einführung in die Darstellung des SGR als nichtlineares System (Teil 2 und 3) wird in diesem Teil die strukturelle Analyse der extrazellulären Matrix unter den Aspekten der räumlichen Struktur und des Stofftransports innerhalb des Systems fortgesetzt.

Die große Reaktionsfähigkeit der Grundregulation ist an ihre dynamischen, hyperboloiden Tunnelstrukturen in der extrazellulären Matrix (ECM) gebunden. Die PG/GAG Hyperboloide sind zur Bildung von Einschlusskomplexen befähigt: Hydrophobe Substanzen werden im Inneren transportiert, hydrophile an die Außenseite gebunden. Auf diese Weise können beide Substanzklassen gleichzeitig transportiert werden.

Alle Zellen sind über Rezeptoren an die ECM-Komponenten gebunden. Dadurch entsteht ein Zug- und Drucksystem (Tensegrität) zwischen Zellen und ECM, das zur Aufrechterhaltung der Homöodynamik von entscheidender Bedeutung ist – auch im Krankheitsfall. Eine besondere Wächter- und Informationsfunktion kommt dabei den Zytokinen zu.

### Räumliche Struktur der ECM

In der Natur herrscht das Prinzip der Raumfüllung durch selbstähnliche Strukturen vor. Selbstähnlichkeit heißt, dass z. B. alle Menschen ähnlich aussehen ebenso ihre Organe, Organstrukturen, Zellen und genetisches Material. Selbstähnlichkeit ist, wie in Teil 2 näher ausgeführt wurde, Kennzeichen von determiniertem Chaos. Damit werden labile Ordnungssysteme am Rande von Chaos beschrieben, die sich autopoietisch, entfernt von einem thermischen Gleichgewicht, erhalten. Dies gilt selbstverständlich auch für die ECM. Dessen Molekularsieb wird wesentlich von den PG/GAGs gebildet. Wird Gewebe konventionell für die Elektronenmikroskopie aufgearbeitet, stellt sich die ECM als ein Netzwerk aus PG/GAGs dar, durchzogen von kollagenen und elastischen Fasern (Abb. 1).



Aus der Abbildung ist sofort ersichtlich, dass die Maschen des Netzwerks nirgendwo kongruent, aber stets selbstähnlich sind.

Die räumliche Organisation des PG/GAG-Netztes lässt sich durch willkürliche Überlagerung von Linienrastern darstellen (Abb. 2). Dabei erkennt man hyperboloid wendelartige Tunnelstrukturen als Suprastruktur der ECM. (Dies gilt auch für die ECM im ZNS) [1]. In die Hyperboloide der ECM schmiegen sich die jeweiligen Organparenchymzellen quasi als Negativ. Die Kraftübertragung zwischen ECM und Organparenchymzellen erfolgt dabei nach dem technischen Prinzip der Übertragung von Drehungen einer Welle auf eine beliebig andere durch zwei interagierende Hyperboloide (Abb. 3) [1].



Abb. 3. Hyperboloide Kraftübertragung. Zwei Hyperboloide vermitteln die Drehungen von einer Welle auf eine beliebige anders gerichtete (aus Heine 2007).

Da die Oberfläche eines Hyperboloids eine energetische Minimalfläche darstellt, kann z. B. auf derartigen Oberflächen ein Elektron mit minimaler Energie, ein Maximum an Bewegung auslösen [2]. Minimal bezieht sich daher nicht auf die Fläche, sondern auf die potenzielle Energie im Bereich jedes kleinsten Flächenabschnittes. Minimalflächen zeigen negative Gaußsche Krümmung, wie bei einem Sattel, Gelenkkondylen, Nase, Ohren u. a. m.. Alle Organe wie auch alle topographischen Regionen der Körperoberfläche sind hyperboloid gestaltet. Dies reicht bis in molekulare Dimensionen, wie die DNS, die aktiven Zentren von Enzymen oder die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Faltung von Proteinen [3].

In der Computersimulation treten bei willkürlichem Übereinanderlegen von gradlinigen Rastern (etwa 20 – 50) Ordnunginseln (Intermittenzen) auf, die ständig neu entstehen und vergehen, wodurch der Eindruck einer sehr schnellen Beweglichkeit der hyperboloiden Tunnelstrukturen entsteht.

Auf die feinstrukturellen Verhältnisse der PG/GAG Netze in der ECM übertragen haben die Tunnel einen Durchmesser entsprechend der Maschenweite der PG/GAGs von etwa 50 – 150 nm (vgl. Abb. 1) und eine Länge, die mindestens einem PG-Molekül (etwa 300 nm) entsprechen muss. Der Zeitfaktor als 4. Dimension ist hier unbedingt zu berücksichtigen, weil nur über den raschen Auf- und Abbau (Bruchteile von Sekunden) und damit Beweglichkeit der Tunnel ein adäquates Anpassungsmoment an die zeitlich länger anhaltenden hyperboloiden Überstrukturen von Organen und Körperoberfläche sowie deren Entwicklung und Alterungsprozessen gegeben ist. Ein gutes Beispiel ist die Herzentwicklung der Säugetiere: Wenn die unseptierte Anlage in der Mitte der dritten Entwicklungswoche zu schlagen beginnt, zeigt sie bereits ein typisches EKG. Die dann erfolgenden Umlagerungen, Torsionen und Septierungen (7. – 8. Entwicklungswoche beim Menschen) erfolgen während des laufenden Betriebes [4].

### Stofftransport in der ECM

Durch die leichte Möglichkeit von Ringschlüssen der PG/GAGs zu hyperboloiden Tunnelstrukturen entstehen dynamische „Molekülkäfige“. In deren Innerem können hydrophobe z. B. fettlösliche organische Substanzen unter Wasser-Verdrängung transportiert werden. Gleichzeitig werden an ihrer Außenwand hydrophile Substanzen „mitgeschleppt“ (Abb. 2). Derartige Einschlusskomplexe (guest-host complexation), wie sie z. B. von den Cyclodextrinen schon lange bekannt sind, werden in der Pharmakologie als Träger für Arzneimittel und Geschmacksstoffe benutzt (Übersicht bei [1]).

Die hyperbole Krümmung der Tunnelwand sorgt gleichzeitig für ein energetisches Minimum der Bindungsenergien der Moleküle an die Tunnelinnen- und Außenwand sowie ihre Positionierung zueinander. Die Komplexierung erfolgt offenbar nichtenzymatisch und kann auch mit mehreren „Gästen“ erfolgen. Die Bioverfügbarkeit hydrophober Substanzen hängt daher entscheidend von der Fähigkeit der ECM ab, hyperbole Tunnel bilden zu können [1]. Die Silicium-abhängigen reversselektiven Permeabilitätseigenschaften des PG/GAG Hydrogels bleiben davon unberührt (sie wurden in Teil 3 beschrieben).

### Das Zytokinnetzwerk der ECM

Zytokine (einschließlich Wachstumsfaktoren und Chemokine) stellen kleinmolekulare zelluläre Botenstoffe dar, die freigesetzt in die ECM

über auto-, para-, juxta- und endokrinen Funktionen auf die Zellen zurück wirken (Abb. 4). Sie können auch interzellulär direkt über gap junctions (Nexus), die feine Kanäle (Durchmesser 2nm) im Bereich von Zellkontakten bilden, ausgetauscht werden. Da Fibroblasten (und Astrozyten) untereinander in dynamische Nexuskontakte treten können, werden dadurch interzellulär präzise Informationen in Abstimmung mit der ECM geleitet. Neben dem Nervensystem, das für schnelle Informationsleitung zum ZNS sorgt, existiert damit ein hochaktives Informationswerk, das für die Feinabstimmung lokaler Phänomene besser geeignet ist als die terminalen Nervenfasern.

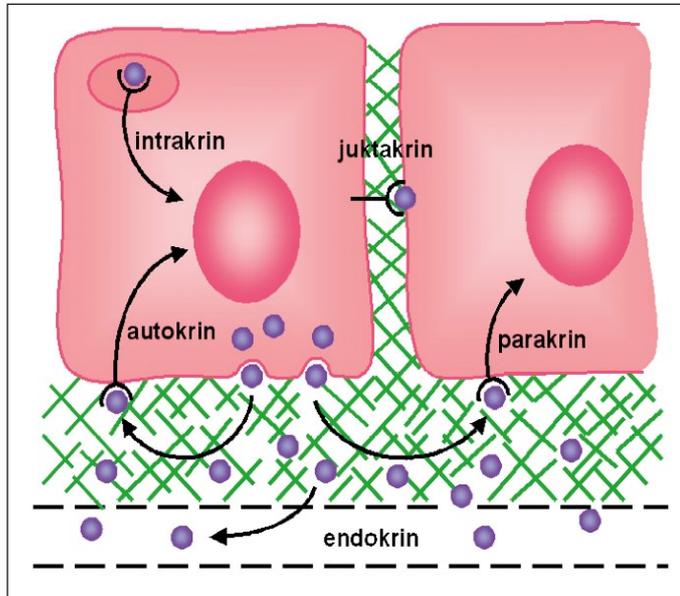


Abb. 4. Wirkungsweise der Zytokine (violette Kugeln). Sie werden von Zellen gebildet und wirken auf diese in verschiedener Weise zurück: Autokrin Rückwirkung auf Rezeptoren der gleichen Zelle; intrakrin Wirkung auf die gleiche Zelle nach endozytotischer Aufnahme des besetzten Rezeptors; parakrin Wirkung auf die Rezeptoren anderer Zellen; juxtakrin Wirkung auf Rezeptoren benachbarter Zellen; endokrin Fernwirkung über Blut- und Lymphbahnen. Die Felderung kennzeichnet die ECM (aus Heine 2007).

Die Zytokine, freigesetzt in die ECM, erlangen ihre volle Funktionsfähigkeit erst durch Bindung an die PG/GAGs. Hier „reift“ ihre Quartärstruktur; d. h. ihre räumliche Struktur, die zur aktiven Form des Moleküls führt (z. B. durch proteolytische Abspaltung aus einer PG-Bindung wie der Transforming Growth Faktor-beta [1]).

Das Zytokinnetz bildet in der ECM raum-zeitliche Informationsmuster, die in die Feinabstimmung aller Funktionen der Zelle-ECM-Beziehung eingeschaltet sind. Die PG/GAGs dienen dabei als Rezeptoren, Protektoren und Speicher. Zytokine sind auch am Auf- und Abbau der PG/GAGs beteiligt (Übersicht bei [1]). Störungen der PG/GAGs (z. B. falsche Ernährung, Stress, Umweltgifte) sind daher mit Funktionsstörungen im Signalnetzwerk der Zytokine verbunden [1]. Dies hat große Bedeutung für die Entwicklung von chronischen Krankheiten bis hin zu Tumoren [5].

Autor:  
 Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Hartmut Heine  
 Privates Forschungsinstitut  
 Billerbeckweg 1 – 3  
 D-75242 Neuhausen

**Lesen Sie in der nächsten Ausgabe:**

Kontakt, Begrenzung und Verschlackung:  
 Zelladhäsion, Basalmembran und Glykosylierung

**Literatur:**

1. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates 2007
2. Kärcher H, Polthier K. Die Geometrie von Minimalflächen. Spektrum der Wissenschaft 1990; Heft 10: 96-107
3. Schnering HG v. Die Krümmung chemischer Strukturen. Nova acta Leopoldina NF; 1991; 65: 89-103
4. Heine H. Stammes- und Entwicklungsgeschichte des Herzens lungenatmender Wirbeltiere. Abh senckenb naturforsch Ges 1976; 535: 1-130
5. Halle M, Berg A, Keul J. Übergewicht als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen und die mögliche Bedeutung als Promotor einer gesteigerten Entzündungsreaktion. Dtsch Med Wochenschr. 1999; 124: 905-909

## Das System der Grundregulation (SGR) – Teil 5

# Kontakt, Begrenzung und Verschlackung: Zelladhäsion, Basalmembran und Glykosilierung

Hartmut Heine

Über einen langen Zeitraum hinweg hat sich die antike Säftelehre zum System der Grundregulation (SRG) gewandelt. Die älteste und effektivste Theorie der Medizingeschichte wurde so zu einer Theorie der Ganzheitsmedizin. Schul- und Komplementärmedizin finden hier einen gemeinsamen Nenner. In den bisherigen Teilen wurden die historischen Hintergründe (Teil 1) erläutert, das SGR als nichtlineares System vorgestellt (Teil 2 und 3) und eine strukturelle Analyse der extrazellulären Matrix (Teil 4) vorgenommen. Die aktuelle Ausgabe widmet sich im Schwerpunkt einem krankheitsfördernden Problem der ECM: der Potenz zur Verschlackung. Dabei steht die Bildung von „glykierten Endprodukten“ (advanced glycation end products, AGEs) im Vordergrund, was auch ein besonderes Licht auf klassische Ausleitverfahren wirft.

### ECM und Zelladhäsion

Um all die bisher genannten funktionellen Beziehungen zwischen Zellen und ECM im Fließgleichgewicht (Homöodynamik) halten zu können, muss eine bestimmte Adhäsivität zwischen den ECM-Komponenten einerseits sowie zwischen ihnen und den Zellen gegeben sein. Adhäsive Interaktionen können von bemerkenswerter Stärke

sein. Nichtkonvalente Interaktionen (d. h. es liegt keine chemische Bindung zwischen den interaktiven Partnern vor) können zwischen zwei Proteoglykanen durch Ausbildung einer gemeinsamen Hydrathülle (homophile Bindung) 1/25 der Bindungskraft einer Kohlenstoff-Kohlenstoff (C-C)-Bindung betragen. Daraus wurde berechnet, dass ein einziges interagierendes Proteoglykan-Paar unter physiologischen Bedingungen das Gewicht von 1600 Zellen halten kann. Da eine Zelle an ihrer Oberfläche wenigstens 1500 solcher Moleküle besitzt, ist die Stärke dieser Wechselwirkungen sehr hoch [3].

Das Konstruktionsprinzip, wodurch sich komplexe mechanische Gebilde unter der Einwirkung äußerer Kräfte selbst stabilisieren können, wird als Tensegrität (engl. tension and integrity) bezeichnet [11]. Wesentlich dabei ist, dass durch Tensegrität Gewebsspannung, Energie und Masse minimiert werden. Dies ist ein Naturprinzip, das sich auf allen Strukturebenen belebter Natur findet [11]. Die ECM stellt somit eine vorgespannte Tensegritätsstruktur dar, in der sich äußere und innere Kräfte die Balance halten. Tensegrität als selbstorganisierende Stabilität benötigt daher eine bestimmte Viskoelastizität („reversible Verschiebeweichheit“), um schockabsorbierend zu wirken, damit alle Reaktanten in der ECM in eine funktionsgerechte molekulare Konformation sowie Lage zueinander gebracht werden können [1]. Zellen reagieren daher eher auf Änderungen dieser Kräftebalance und weniger auf die Stärke extern oder intern auftretender Kräfte. Dadurch können kleine Ursachen sehr große Wirkungen auslösen und umgekehrt [11].

Die Tensegrität als Selbststabilisierung wird daher wesentlich von der Funktionsfähigkeit der ECM bestimmt (Übersicht bei [1]). Wichtig ist dabei die Piezoelektrizität von Kollagenfasern. Diese tritt bei Verdrillung oder Dehnung von Kollagenfasern auf, wobei Feldstärken im Mikro-Teslabereich entstehen, deren Energie ausreicht, um Syntheseleistungen von Zellen zu ändern [2]. Bei unphysiologischen Verhältnissen wird ebenfalls eine angepasste ECM gebildet, die dann durch positive Rückkopplung („Aufschaukeln“) zu Gewebs- und Organschädigung führen kann.

Die Zellmembran hat über spezielle Rezeptoren Kontakt zur ECM. Die wichtigsten sind die Integrine, dehnungssensitive Ionenkanäle und zellmembranständige Heparansulfat-PGs, z. B. das Syndecan. Es reicht durch die Zellmembran und nimmt Kontakt zu den Mikrofilamenten im Zytoplasma auf (Übersicht bei [1]). Auch die Integrine sind Membranglykoproteine. Sie durchsetzen die Zellmembran und

treten ebenfalls mit dem Mikrofilamentsystem in Verbindung. Durch die genannten ECM-Rezeptoren werden zelluläre Kinasen wie die MAP-Kinasen (mitogen-aktivierte Proteinkinasen) aktiviert, die ihrerseits Transkriptionsfaktoren im Zellkern aktivieren, worauf die Transkriptions- und Translationsmaschinerie der DNS und RNS gestartet wird (Mechanostress-Signaltransduktion) [10].

Die Integrin-Familie wird von heterodimeren Glykoproteinen (je eine  $\alpha$ - und  $\beta$ -Peptidkette) der Zellmembran gebildet. Über ihre Bindung an das Zytoskelett sind die Integrine an Zellhaftung, Zellwanderungen, Mitosen, vielen intrazellulären Signalwegen und praktisch an allen biochemischen Zellreaktionen beteiligt [12]. Nur den Erythrozyten fehlen Integrine. Integrine leiten Informationen bidirektional nicht nur in, sondern auch aus der Zelle in die ECM. Dabei werden Rezeptoren in ihren Bindungen zur ECM verändert und damit das Verhalten der ECM [10]. Bisher sind 14 $\alpha$  und 8 $\beta$ -Untereinheiten der Integrine bekannt.

Das  $\alpha_2\beta_1$  bindet an ECM-Komponenten mit RGD-Motiv (Arginin-Glycon-Asparagin) wie Kollagen, Fibronectin, Laminin (in Basalmembranen), Proteinerückgrat der PGs u. a. m. [2, 15]. Dadurch wird ein erheblicher Einfluss auf die Tensegriätät der ECM ausgeübt. Dazu kommt, dass  $\alpha_2\beta_1$  Integrin an Matrixmetalloproteinasen bindet, die von vielen Zelltypen bei proinflammatorischen Prozessen gebildet werden. Dadurch können Kollagen und PGs gespalten und die Zellmotilität erhöht werden. Integrine auf Leukozyten steuern wesentlich deren endotheliale Diapedese, d. h. den Übertritt aus den Kapillaren in den entzündeten Gewebsbezirk (Übersicht bei [1]).

Integrine können auch mit benachbarten Membranglykoproteinen Komplexe bilden (z. B. Zelladhäsionskomplexe), wodurch bestimmte auf der zytoplasmatischen Seite lokalisierten GTP (Guanosintriphosphat)-bindende Proteine (G-Proteine) aktiviert werden können [13]. G-Proteine geben die Signale vieler Hormone, Neurotransmitter (u. a. Noradrenalin, Azetylcholin), von Chemokinen sowie autokrin und parakrin wirkenden Faktoren (z. B. Zytokine) an das intrazelluläre Signalnetzwerk weiter. Dadurch werden z. B. die Rezeptoren metabolischer Enzyme, Ionenkanäle und Membrantransporter kontrolliert und damit u. a. auch Transkription, Zellmotilität, Kontraktilität und Sekretion. Fehlerhafte Integrinsignale liegen vielen Krankheiten von Krebs bis zur Arthritis zugrunde [13].

## Basalmembranen

Die gesamte ECM wird praktisch überall gegen Epithelien und Endothelien von einer Basalmembran begrenzt (Ausnahme ist das Fehlen der Blut-Gehirn-Schranke der zirkumventrikulären Organe des Gehirns) (Abb. 1).

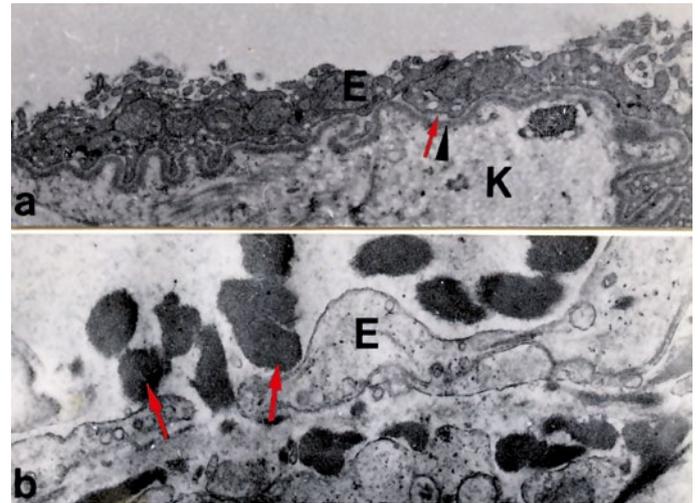


Abb. 1: Basalmembran.

- a) Normale Basalmembran mit heller Lamina rara (Pfeil) und dunkler kollagenreicher Lamina densa (Pfeilkopf) unter Kapillarendothel (E). Querschnittene Kollagenfasern (K) in der ECM. x 9400.
- b) Melanom. Die das ödematöse Kapillarendothel (E) unterlagernde Basalmembran ist weitgehend destruiert. Zwischen den Pfeilen weit eröffnete interendotheliale Lücke mit Durchtritt von Fibrin (Pfeile) in die unterlagernde ECM. Vergr. 94000 fach (aus Heine 2007).

Die Basalmembran besteht aus einer etwa 1 $\mu$ m feinen Schicht aus ECM-Komponenten. Es lässt sich eine Basallamina (rund 0,3 $\mu$ m) und eine Lamina fibroreticularis (rund 0,7 $\mu$ m) unterscheiden. Letztere verankert die Basallamina in der ECM. Die Basallamina weist zwei Schichten auf: Die Lamina rara (20 – 50 $\mu$ m breit), die sich elektronenoptisch hell darstellt. Darauf folgt nach außen die elektronendichte Lamina densa (20 – 300 $\mu$ m breit). Die L. rara wird von PGs, hauptsächlich Heparansulfat-PGs (HSPGs) durchzogen, die einer-

seits die Zellmembran durchsetzen, andererseits bis in die L. densa reichen. In dieser finden sich neben PGs das Vernetzungsglykoprotein Laminin. Strukturbestimmend ist das für die L. densa typische Kollagen-IV-Molekül, das mit benachbarten Molekülen mattenähnlich vernetzt ist. Dadurch entsteht ein elastisch wirkendes Netz, das u. a. das Phänomen der Diapedese, d. h. das Durchwandern von Leukozyten durch das Kapillarendothel ermöglicht. In einigen Organen verschmelzen die Basallaminae des Kapillarendothels und angrenzender Epithelien (Alveolen der Lungen, in den Nierenkörperchen und der Blut-Hirnschranke im ZNS). Dies ist im Sinne eines schnellen effektiven Stoffwechsels zu verstehen.

Die HSPGs ermöglichen Bindungsfähigkeit und Vorratshaltung von Kalziumionen für die Reaktionen der über- und unterlagernden Zellen. Außerdem bildet die Basallamina ein Reservoir für Vitamin C, so dass Radikale aus der stets entzündungsbereiten ECM entschärft werden können, bevor sie die Zellverbände erreichen (Übersicht bei [1]). Jede unphysiologische Veränderung von Basalmembranen hat schwerste Organschädigungen zur Folge (z. B. Schocklunge mit destruierten Basalmembranen, Ablagerungen von Antigen-Antikörperkomplexen und Komplement in den Nierenkörperchen).

Zwischen den Molekülen von Basalmembranen und nachgeschalteten Zellen bestehen informative Rückkopplungen, die für Differenzierung und Funktion der angeschlossenen Zellen entscheidende Bedeutung haben [6]. Die Basalmembran hat nämlich nicht nur wichtige Schranken- und Siebfunktionen bzw. auch „Skelettfunktion“ für Kapillaren, sondern übernimmt auch die Anpassung der Rhythmik der epithelialen- und endothelialen Zellfunktionen mit der ECM. Dieser Effekt, eine Eigenfrequenz an die Schwingungen einer anderen anzupassen oder deren Rhythmik übernehmen zu können, ist von allen energetisch offenen Systemen bekannt und wird als „Entrainment“ bezeichnet [14].

In diesem Zusammenhang ist es von großer Bedeutung, dass es in Tumorgewebe keine regelhaften Basalmembranen gibt (Abb. 1). Das Tumorproblem ist daher ab einem individuellen Zeitpunkt mit einer irreversiblen Störungen des Entrainments zwischen Zellen, ECM und Kapillaren verbunden [7]). Auffällig ist, dass dort, wo sich Tumorzellen einer Basalmembran nähern und dann durchbrechen, kein Vitamin C mehr nachweisbar ist [1]. Offensichtlich ist dies auf die hohe Produktion von Radikalen durch Tumore zurückzuführen. Daher ist bei Tumorpatienten eine tägliche Vitamin C-Zufuhr von mehreren Gramm (per infusionem) durchaus sinnvoll (Übersicht bei [1]).

### Verschlackungsphänomene in der ECM

Wie jedes andere Sieb, kann auch das Molekularsieb der ECM verschlacken. Der Begriff „Verschlackung“ wird von der Schulmedizin abgelehnt, ohne zu wissen, dass das, was sie mit „nichtenzymatischer Glykosylierung“ (advanced glycation endproducts, AGEs) bezeichnet, das Gleiche bedeutet. Daran können auch Schwermetalle und giftige organische Substanzen aus der Umwelt (vor allem polychlorierte Biphenyle, organische Nitroverbindungen und Organohalogenverbindungen) beteiligt sein. Sie können mit AGEs irreversible Bindungen eingehen. AGEs entstehen hauptsächlich durch die Kombination von Stress, Bewegungsarmut und zu hochkalorischer Ernährung (zuviel Weißmehl, weißer Zucker und gesättigte

Fettsäuren). Dadurch erhöht sich der Katabolismus, die Körpertemperatur und die Akutphasenproteine (u. a. C-reaktives Protein, entzündungsfördernde Zytokine und proteolytische Enzyme).

Die sich daraus ergebende proinflammatorische Situation führt zu unphysiologischen Austauschprozessen im Kapillarbereich, Insulinresistenz, Glukoseverwertungsstörungen und vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen (Übersicht bei [1]). Am gefährlichsten ist dabei ein Überschuss an Glukose (Diabetiker). Das Molekül kann sofort an alle Zuckerkomponenten in der ECM und an Zelloberflächen binden. Die ECM reagiert darauf mit Verlust an Puffersubstanzen und vermehrtem Anfall saurer proteolytischer Spaltprodukte im Harn. Dieses „Sauerwerden“ kann über den pH-Wert des Harns gemessen werden (Abb. 2). Dies macht sich zunächst in Befindensstörungen bemerkbar.

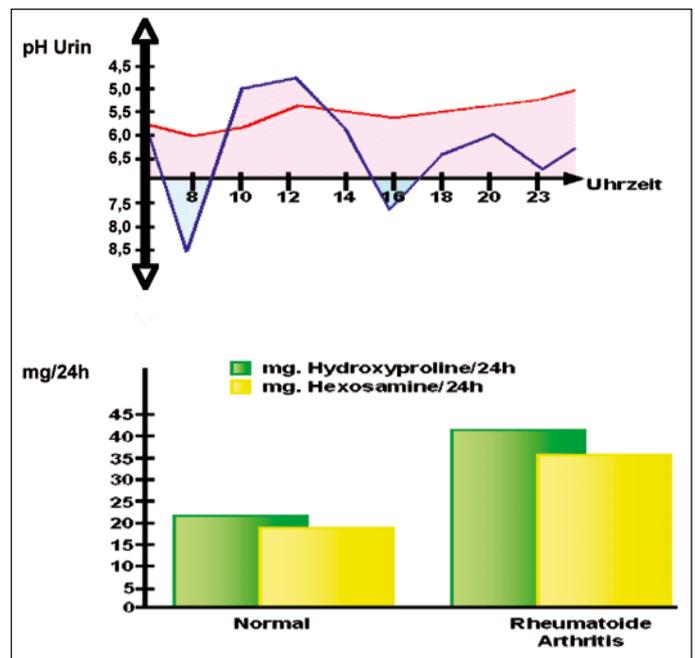


Abb. 2. Säure-Basen Fluten im Harn pH bei Gesunden (blaue Linie) und bei chronischer Erkrankung (rheumatoide Arthritis, rote Linie). Nachweis von Kollagenabbauprodukten (grünes Rechteck) und Proteoglykanspaltprodukten (gelbes Rechteck) bei Gesunden und Patienten (aus Heine 2010).

Schließlich kann sich die zunächst subklinische proinflammatorische Situation zu Organerkrankungen, chronischen Krankheiten und Tumoren weiter entwickeln [4, 9]. AGEs werden zwar ständig in unserem Körper gebildet, können aber durch Makrophagen beherrscht werden. Denn auf Makrophagen, dendritischen Zellen und Endothelzellen findet sich RAGE, der Rezeptor für AGEs (Abb. 3). Bei zu hohem Anfluten von AGEs werden Makrophagen über RAGE zur Freisetzung entzündlicher Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) und proteolytischer Enzyme angeregt. Endothelzellen reagieren über RAGE in einer derartigen Situation u. a. mit Entwicklung eines subendothelialen Ödems [4, 5]. Das bedeutet, dass über RAGE eine Entzündungsreaktion akzentuiert werden kann. Dazu kommt, dass AGEs auch über Nahrungsmittel der ECM zugeführt werden. Denn sie entstehen u. a. beim Lagern von Lebensmitteln sowie in frittierten und gegrillten Lebensmitteln (Übersicht bei [4]). Dies wirft ein besonderes Licht auf die klassischen Ausleitverfahren, die mehr denn je aktuell sind [8].

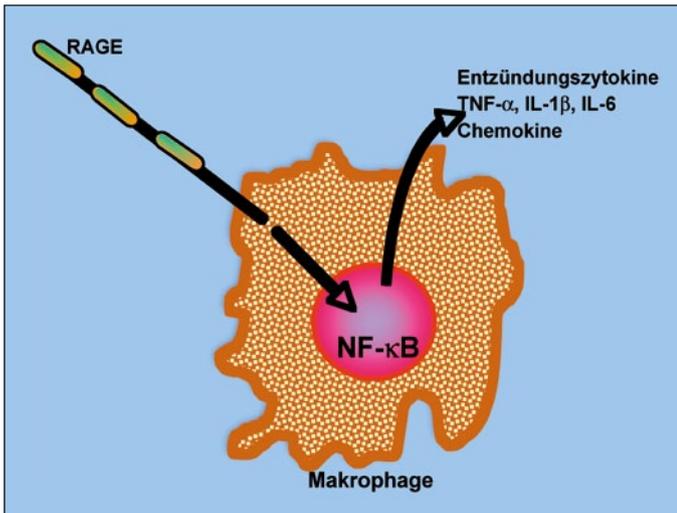


Abb. 3: Makrophage. Bildung entzündungsfördernder Zytokine über den Rezeptor glykylierter Endprodukte (RAGE; receptor of advanced glycation end products). Der Rezeptor stößt eine Signalkaskade an, die zur Aktivierung des nukleären Faktors-kappa B (NF-κB) im Zytoplasma führt. NF-κB wandert in den Zellkern und aktiviert als Transkriptionsfaktor Gene, die für Entzündungszytokine (TNF-α [Tumornekrosefaktor-alpha]) und entsprechende Interleukine (IL-1b, IL-6) sowie Makrophagen taktische Faktoren (Chemokine) kodieren (aus Heine 2010).

### Physiologische Leukozytose

Dieses Phänomen wird stets übersehen, ist aber von außerordentlicher Bedeutung für das SGR (Übersichten bei [7, 1]). Bei Ausschaltung aller Artefaktmöglichkeiten kommen auf 5000 Leukozyten pro mm<sup>3</sup> Blut 300 Lyseformen. Dabei handelt es sich um Zellen, die weder nekrotisch noch apoptisch sind. Sie „opfern“ sich für die Regelung der Homöodynamik. Im Mittelpunkt stehen die neutrophilen Granulozyten. Pro Sekunde scheinen sich unter normalen Verhältnisse etwa 1,2 Millionen Leukozyten aufzulösen. Dabei werden bis zu etwa einem halben Gramm Leukozyteninhaltsstoffe freigesetzt (Zytokine, Wachstumsfaktoren, koloniestimulierende Faktoren, Chemokine, Hitzeschockproteine, DNS, RNS, Histone, Proteasen, Prostaglandine, Leukotriene u. a. m.).

Das breite Spektrum an freigesetzten Immunmodulatoren ist in der Lage, in jede biologische Regelung einzugreifen. Außerdem weben die ausgeschleusten Stoffe feine Gespinste (neutrophile extracellular traps, NETs), die Bakterien und Viren abfangen und durch freigesetzte Neutrophilenelektrolyse vernichten können. DNS im Plasma wirkt außerdem komplementaktivierend. Da die physiologische Leukozytose auch bei pH-, rH-, Ober- und Grenzflächenveränderungen ausgelöst werden kann, ist sie auch von physikochemischen Faktoren bzw. Milieuänderungen abhängig.

Autor:  
 Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Hartmut Heine  
 Privates Forschungsinstitut  
 Billerbeckweg 1 – 3  
 75242 Neuhausen

#### Literatur:

1. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates 2007
2. Chiquet M. Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. Matrix Biology. 1999; 18: 417-426
3. Dammer U, Popescu O, Wagniet P et al. Binding strength between cell adhesion proteoglycans measured by atomic force microscopy. Science 1995; 267: 1173-75
4. Fath R. Wie toxisch sind „glykylierte Endprodukte“ für unseren Körper? Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 396-307
5. Gebhardt Ch, Riehl A, Durchdewald M et al. RAGE signaling sustains inflammation and promotes tumor development. J Exp Med 2008; 205: 275-285
6. Grimaud JA, Lortad-Jacob H. Matrix receptors to cytokines: From concept to control of tissue fibrosis dynamics. Path Res Pract 1994;190:883-890
7. Heine H. Grundregulation – Eine Synthese medizinischen Denkens. Dtsch. Ztschr. f Akup. 2004; 47: 6-19
8. Heine H. Brauchen wir heute noch die klassischen Ausleitverfahren der Naturheilkunde? CO'MED 2010 (im Druck)
9. Heine H, Heine E. Befindensstörungen-Chronische Krankheiten-Altern. CO'MED Verlagsgesellschaft, Hochheim 2009
10. Hynes R. Integrins. bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 2002; 110: 673-87
11. Ingber DE. Architektur des Lebens. Spektrum Wissenschaft 1998; Heft 3: 32-40
12. Martin KH, Slack JK, Boerner SA. Integrin connections map: to infinity and beyond. Science 2002; 296: 1652-1653
13. Neves SR, Ram PT, Lyengar RG. Protein pathways. Science 2002; 296: 1636-39
14. Nicolis G, Prigogine I. Die Erforschung der Komplexe. München und Zürich: Piper; 1987
15. Schmidt RE, Burkhardt HE. Bindegewebe. In: Siegenthaler W. (Hrsg): Klinische Pathophysiologie 8. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 2001: 978-1018

## Das System der Grundregulation (SGR) – Teil 6

# Funktionelle Beziehungen der Grundregulation zum Zentralnervensystem

Hartmut Heine

Über einen langen Zeitraum hinweg hat sich die antike Säftelehre zum System der Grundregulation (SRG) gewandelt. Die älteste und effektivste Theorie der Medizingeschichte wurde so zu einer Theorie der Ganzheitsmedizin. Schul- und Komplementärmedizin finden hier einen gemeinsamen Nenner. In den bisherigen Teilen wurden die historischen Hintergründe (Teil 1) erläutert, das SGR als nichtlineares System vorgestellt (Teil 2 und 3), eine strukturelle Analyse der extrazellulären Matrix (Teil 4) vorgenommen und über die Aspekte Zelladhäsion, Basalmembran und Glykosylierung referiert (Teil 5). Die aktuelle Ausgabe widmet sich im Schwerpunkt der Unschärfelogik als Arbeitsprinzip neuronaler Netze sowie der Bedeutung der perineuronalen extrazellulären Matrix für die Lern- und Gedächtnisleistung des Menschen.

*Im ZNS hängen die neuronalen Rückkopplungen rhythmisch mit der perineuronalen extrazellulären Matrix (PECM) zusammen. Da die PG/GAGs der PECM an allen Gehirnaktivitäten beteiligt sind, lässt sich hier besonders deutlich zeigen, dass die Grundregulation nach dem Prinzip der Unschärfelogik „wenn-dann“ (fuzzy Logik) arbeitet und nicht nach der linearen Entscheidungslogik „ja-nein“. Die PECM unterscheidet sich von der peripheren ECM dadurch erheblich, dass sie kein Kollagen und Elastin enthält, stattdessen das Chondroitinsulfat PG Appican. Das Proteinrückgrat dieses PGs bildet das Amyloid Precursor Protein, das nach proteolytischer Spal-*

*tung Amyloid-beta bildet, das pathognomonisch für die Plaques der Alzheimer Demenz (AD) ist. Da den Neuronen wesentliche Enzyme des Zitronen- und Fettsäurestoffwechsels fehlen, werden sie damit von den Astrozyten, die auch die PECM bilden, versorgt („Ammenfunktion“ der Astrozyten). Mit zunehmendem Alter wird diese Ammenfunktion gestört mit erhöhtem Anfall von Ammoniak aufgrund von Glutaminsynthetase-mangel. Dadurch wird die Bildung von Alzheimer-Plaques beschleunigt. Aus therapeutischer Sicht wäre es daher dringend notwendig, bei AD Patienten eine Ammoniak-entgiftung durchzuführen.*

### Unschärfelogik als Arbeitsprinzip neuronaler Netze

In diesem Teil sollen die Besonderheiten der funktionellen Beziehungen der Grundregulation insbesondere zum Zentralnervensystem (ZNS) erläutert werden.

Der Mensch muss von Geburt an lernen, geistig-psychische Prozesse zu beherrschen. Darauf basiert jede Form von Kultur. In jüngster Zeit wird die Beherrschung dieser Prozesse bereits im Kindesalter über Computer erlernt. Dabei wird das Lernen durch Erfahrung zunehmend ausgeblendet, wobei übersehen wird, dass das ZNS nicht nach der Computer-Regel „ja-nein“, sondern „wenn-dann“ arbeitet. Dies wird als Unschärfelogik („fuzzy logic“) bezeichnet [14]. Unschärfe Operationen in einem „fuzzy-Netz“ führen zu erheblich schnellerer Verarbeitung von Informationen als lineare „ja-nein“ Entscheidungen. Vor allem können dadurch Ähnlichkeiten rasch differenziert werden, um dann jeweils verschieden beantwortet zu werden. Dies hat große Bedeutung in der Verarbeitung von Sinnesindrücken im „fuzzy-neuronalen Netz“ des Gehirns. Das energetisch offene System Organismus arbeitet nichtlinear (s. Teil I), daher ist auch die Unschärfelogik in nichtlineare Prozesse eingebunden. Das bedeutet, „wenn-dann“ Operationen müssen rückkoppelnd arbeiten, um Informationen so zu schärfen, dass sie mit bereits vorhandenen verglichen werden können. Nur auf diese Weise entstehen Konvergenzen auf ein bestimmtes Ziel hin und ermöglichen letztlich Entscheidungen. Dies bedarf fördernder (positive) und hemmender (negativer) Rückkopplungsschleifen. Morphologisch sind sie u.a. an aktivierende und hemmende Rezeptoren auf Zellen, z. B. den exzitatorischen und inhibitorischen auf Nervenzellen, gebunden. Jede Veränderung in einem „fuzzy-neuronalen Netz“ kann daher genau in dem Augenblick reguliert werden, in dem sie auftritt [14].

### Bedeutung der perineuronalen extrazellulären Matrix (PECM) für Lern- und Gedächtnisleistungen

Die PECM enthält beim Neugeborenen erheblich mehr Hyaluronsäure (HA) als Chondroitinsulfat (CSPG)- und Heparansulfat- Proteoglykane (HSPG). Gemeinsam stellen diese drei den Hauptanteil der PG/GAGs im ZNS dar (Abb. 1). Im Erwachsenenalter überwiegen dann CSPG und HSPG, die stark wasserbindende HA nimmt ab (bei Mäusen zwischen dem 7. und 10. postnatalen Tag um etwa 50 %) [1]. Im Alter wird die Sulfatierung der PGs reduziert, damit auch ihre funktionellen Eigenschaften (Übersicht bei [1]). Von der Sulfatierung der PGs hängt u. a. die Myelinisierung der Nervenbahnen und damit die Reifung des Gehirns ab. Bei alten Menschen nimmt die PECM-Synthese der Astrozyten und aufgrund erhöhter proteolytischer Aktivitäten im Ganzen ab, da Altern einen proinflammatorischen Prozess darstellt [5, 7].

Eiweißmangelernährung, wie sie vor allem bei Kleinkindern in Entwicklungsländern häufig ist, bewirkt Mangelsulfatierung der Gehirn-PGs mit Störungen der Gehirnentwicklung (Protein-Kalorien-Mangelsyndrom, Kwashiorkor). Genetisch bedingte Störungen liegen den Mucopolysaccharidosen zugrunde die meist mit geistiger Retardierung einhergehen (Übersicht bei [1]).

Die Bedeutung der PECM für das ZNS wird allein schon daraus ersichtlich, dass sie etwa 20 % seines Gesamtvolumens einnimmt. Sie ist zwischen allen nervösen Elementen nach dem nichtlinearen

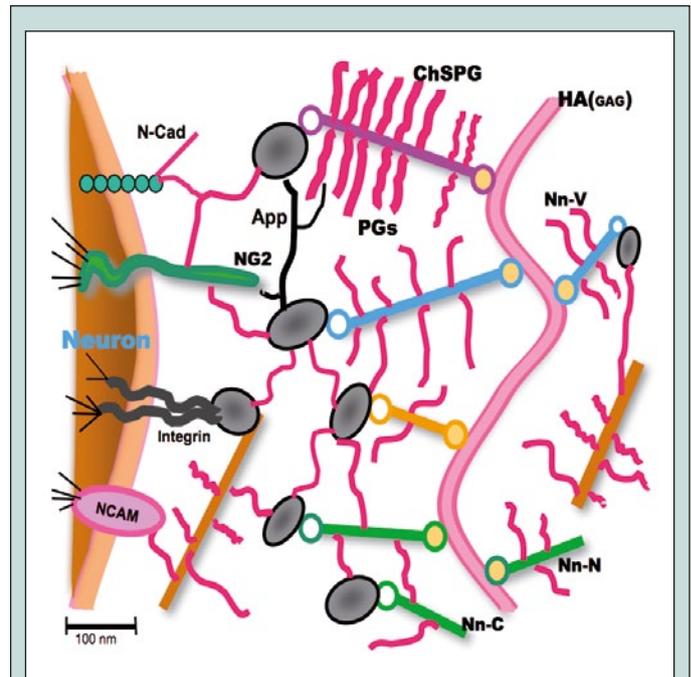


Abb. 1: Perineuronale extrazelluläre Matrix. Die PECM wird von Proteoglykanen (PGs), Glykosaminoglykanen (GAG; Hyaluronsäure HA), Matrix-PGs (u. a. Appican) und Strukturglykoproteinen (schwarze Ellipsen) gebildet.

Der neuronale Zellzuckeroberflächenfilm enthält Heparansulfat PGs (NG2), Integrine und Zelladhäsionsmoleküle (N-Cad N-Cadherin, NCAM neuronales Zelladhäsionsmolekül). Diese Moleküle stehen mit dem Zytoskelett (kurze schwarze Linien) in Verbindung. CSPG Chondroitinsulfatprotein, Nn-C, Nn-N, NnV Spaltprodukte von PGs (aus [9]).

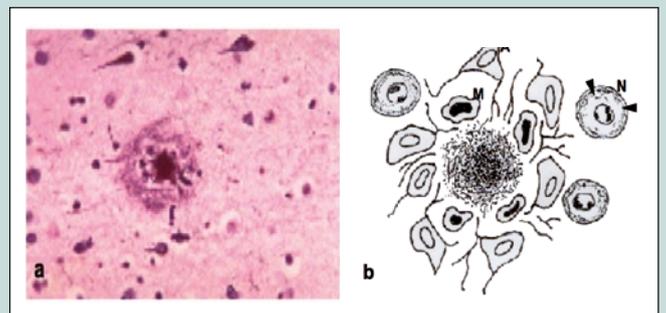


Abb. 2: a) Hirnrinde Mensch. Alzheimer Patient. Postmortale histologische Gewebeaufbereitung. Im Bildzentrum eine Alzheimer-Plaques. Färbung Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 180 fach. b) Lichtmikroskopisches Schema einer Alzheimer-Plaques. Um ein amorphes Zentrum aus Aβ Proteinen und zerstörten PECM-Komponenten liegt ein Hof aus Mikrogliazellen (M), dem nach außen Astrozyten (A) folgen. Dazwischen irreguläre Astrozytenfortsätze.

Peripher liegen im Untergang begriffene Neurone (N) mit intrazellulärer Gespinnst („tangle“) bildung (Pfeilköpfe). Vergr. etwa 500 fach.

Prinzip der Raumbfüllung durch selbstähnliche Strukturen ausgespannt („fraktale Dimensionen“, s. Teil I und II). Für die PECM gelten auch die gleichen funktionellen Bedingungen der Tensegrität (Gewebe spannung), Wasserbindung, Ionenaustausch und Speicherkapazität für biologisch aktive Substanzen wie in der peripheren ECM. In der PECM werden zusätzlich Moleküle vorrätig gehalten, die als Axon(Neuriten)wächterproteine (axon guidance proteins) (u. a. Netrine, Semaphorine, Ephrine, Bone morphogenetic Proteins) die richtige „Verdrahtung“ der Axone steuern [11]. CSPGs und HSPGs halten dabei das Neuritenwachstum so in Schach, dass die Axonwächterproteine ihre Funktion regelrecht erfüllen können [8]. Während die CSPGs stets an HA gebunden sind, sind die HSPGs dagegen in der neuronalen Membran verankert und stehen transmembranös in Kontakt mit dem zytoplasmatischen Mikrofilamentsystem (Abb. 1).

Auf diese Weise werden Informationen aus der ECPM über Signaltransduktionskaskaden mit den passenden Zellreaktionen beantwortet [7, 8]. CSPGs und HSPGs können miteinander homophile Bindungen (gemeinsame Hydrathülle) eingehen, die von besonderer Bedeutung für die Ammenfunktion zwischen Astrozyten und Neuronen sind (s.u.). Die neuronalen Integrine verhalten sich wie die auf peripheren Zellen; auch sie koppeln an das Mikrofilament-system. Nach außen binden sie an PECM-Komponenten, die ein RGD-Motiv (Arginin-Glycin-Asparagin) enthalten (z.B. Fibronectin) (Übersicht bei [8]). Zwischen den CSPGs und HSPGs vermitteln Matrixvernetzungs-glykoproteine wie Appican, Fibronectin und Tenascin (Abb. 1).

Ein auf das ZNS begrenztes praktisch nur von Astrozyten gebildetes CSPG ist das Appican (dessen Proteinrückgrat ist das Amyloid Precursor Protein). Es ist quasi ein Ersatz für Kollagen und Elastin in der peripheren ECM. Denn beide Struktur-glykoproteine können nicht von Astrozyten gebildet werden. Appican ist ein Vernetzungs-CSPG, das zwischen alle Strukturelemente der PECM eingeschaltet ist (Abb. 1). Es stellt ein PG mit einem 695 bis 770 Aminosäure langen Proteinrückgrat dar, das am Serin 637 und 660 je eine polymere Chondroitinsulfatseitenkette trägt. Diese verhindern die Selbstaggregation des Moleküls [10, 12]. Serinbindungen sind außerordentlich empfindlich gegen die Serinprotease Plasmin, die aus PECM gebundenem Plasminogen generiert werden kann [2, 12]. Die dabei abgespaltenen kurzen Bruchstücke des Proteinrückgrats von Appican bilden die amyloidogenen A $\beta$  Proteine der Alzheimer Plaques [6, 7, 8, 12, 13] (Abb. 2).

Die PECM ist an allen Hirnleistungen beteiligt. Beispielhaft kann dies am Erhalt von Erinnerungen an furchtauslösende Ereignisse

durch CSPG belegt werden [4]. Diese fördern von frühester Kindheit an unsere Einordnung in die Gesellschaft und haben wesentlichen Anteil an der Sozialisierung des Menschen, vor allem für emotionale Lernprozesse bei Jugendlichen [3, 4]. Auch die Entwicklung der Plastizität der kognitiven Entwicklung hängt von der Zusammensetzung der PG/GAGs in der PECM ab. Der PECM kommt offenbar eine generelle Bedeutung in der Entwicklung und Veränderung neuronaler Schaltkreise zu (Übersicht bei [4]).

#### Lesen Sie in der nächsten Ausgabe:

Die Grundregulation und der Zirkadianrhythmus  
Die Grundregulation und die Alzheimer Demenz

Autor:  
Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Hartmut Heine  
Privates Forschungsinstitut  
Billerbeckeweg 1 – 3  
75242 Neuhausen

#### Literatur:

1. Bachhawat B K, Das PK. Physiology and pathology of glycosaminoglycans and proteoglycans of the nervous System. In: KS. Varma et al. (Eds): Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Physiological and Pathological Processes of Body Systems. Karger, Basel 1982, pp. 72-96
2. Finch CE, Cohen DM. Aging metabolism, and Alzheimer's disease: review and hypotheses. *Exp Neurol* 1997; 143: 82-102
3. Fröhlich L, Hoyer S. Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt* 2002; 73: 422-427
4. Gogolla N, Caroni P, Lüthi A, Herry C. Perineuronal nets protect fear memories from erasure. *Science* 2009; 325: 1258-61
5. Heine H. Gesundes Altern: Bedeutung der Grundregulation. *Geriatric Journal* 2002; Heft 10: 44-46 und Heft 11: 37-40
6. Heine H. Die Bedeutung der perineuronalen extrazellulären Matrix (PECM) in der Entwicklung der Alzheimer Demenz. *Ärztezeitschr f Naturheilverf* 2004; 45: 687-702
7. Heine H. Die perineuronale Matrix bei Alzheimer-Demenz. Teil 1 u. 2. *Geriatric Journal*. 2004; Heft 1: 31-36; Heft 2: 41-45
8. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates 2007
9. Heine H, Heine E. Befindensstörungen-Chronische Krankheiten-Altern. CO'MED Verlagsgesellschaft, Hochheim 2009
10. Iozzo RV. Perlecan: A gem of proteoglycan. *Matrix Biol* 1994; 14: 203-208
11. Islam S, Shinmyo Y, Okafuji T et al. Draxin, a repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science* 2009; 323: 3888-393
12. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative disease. *Brain Res Rev* 1995; 21: 195-218
13. Saitoh T, Mook-Jung I. Biological function of APP and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Review* 1996; 1: 30-36
14. Zimmermann H.J. Fuzzy - zögernde Anwendung eines sinnreichen Prinzips. *Spektrum der Wissenschaft* 1992; Heft 6: 30-33

## Das System der Grundregulation (SGR) – Teil 7

# Die Grundregulation und der Zirkadianrhythmus

# Die Grundregulation und die Alzheimer Demenz

Hartmut Heine

Über einen langen Zeitraum hinweg hat sich die antike Säftelehre zum System der Grundregulation (SRG) gewandelt. Die älteste und effektivste Theorie der Medizingeschichte wurde so zu einer Theorie der Ganzheitsmedizin. Schul- und Komplementärmedizin finden hier einen gemeinsamen Nenner. In den bisherigen Teilen wurden die historischen Hintergründe (Teil 1) erläutert, das SGR als nichtlineares System vorgestellt (Teil 2 und 3), eine strukturelle Analyse der extrazellulären Matrix (Teil 4) vorgenommen und über die Aspekte Zelladhäsion, Basalmembran und Glykosylierung referiert (Teil 5). Nach der Darstellung des Arbeitsprinzips neuronaler Netze (Unschärfelogik) und einem Ausblick auf die Bedeutung der perineuronalen extrazellulären Matrix für die Lern- und Gedächtnisleistung des Menschen (Teil 6) folgt in diesem abschließenden 7. Teil die Betrachtung des Verhältnisses von Grundregulation zum Zirkadianrhythmus sowie zur Alzheimer Demenz.

### Zirkadianrhythmus und Grundregulation

Wie am Beispiel des Entrainment zwischen Zellverbänden, unterlagernder Basalmembran und daran anschließender ECM geschildert wurde (Teil 3), erfolgt die Abstimmung aller extra-intrazellulären Stoffwechselvorgänge rhythmisch. Periodische Prozesse in biologischen Systemen dienen der zeitlichen und räumlichen Organisation von Lebensvorgängen und erhöhen die Zuverlässigkeit der Informationsübertragung.

Rhythmen sind ordnungsstiftend; daher hängt die Leistungsfähigkeit eines Organismus wesentlich von der Synchronisation seiner Biorhythmen ab. Dies ist auch der wissenschaftliche Hintergrund von Ordnungstherapie, Traditioneller chinesischer Medizin (TCM) und Ayurveda [11].

Wichtig ist die Zweiteilung der Periodendauer rhythmischer Funktionen beim Menschen. Im langwelligen Bereich finden sich die Tages-, Wochen- und Jahresrhythmen, die kurzwelligen Bereiche liegen auf molekularer Ebene. Die funktionelle Klammer zwischen beiden Bereichen bildet das rhythmische System von Kreislauf und Atmung; allgemeiner das von Spannung und Entspannung. Dazu kommt, dass alle Rhythmen eine Sympathikus-gesteuerte Aktivitätsphase tagsüber und eine nächtliche Parasympathikus-gesteuerte Erholungs- und Aufbauphase aufweisen. Ein beeindruckendes Beispiel bildet die Phasenkopplung zwischen Herzrhythmus und arteriellem Puls. Nach 3 Uhr nachts fällt die Kopplung steil ab und erreicht gegen 9.00 Uhr das Tagesminimum. Entsprechend zeigt die Häufigkeitsverteilung von Angina-pectoris-Attacken und Herzinfarkten eine deutliche Häufung in den frühen Morgenstunden (Übersicht bei [11]). Im Nachtschlaf regenerieren die Kopplungen. Der Herzinfarkt setzt daher nicht nur eine organspezifische Störung, sondern auch eine Störung der zirkadianrhythmischen Ordnungsbasis voraus [11].

Der bedeutendste aller ordnungsstiftenden Rhythmen für den Menschen ist der Tag-Nacht Rhythmus (Zirkadianrhythmus) (Abb. 1, 2). Diese innere Uhr bestimmt alle Organfunktionen. Der Zirkadianrhythmus kann sich bei längerem Aufenthalt in anderen Zeitzonen allmählich umstellen. Häufige kurzfristige Tag-Nachtwechsel können jedoch die Organfunktionen in Mitleidenschaft ziehen (u.a. „jet

lag“, Herz-Kreislauf-Störungen und Magen-Darmprobleme) (Übersicht [11]). Tierexperimentell konnte an Ratten gezeigt werden, dass ein häufiger, jeweils 3 Tage anhaltender Licht-Dunkelwechsel den Zirkadianrhythmus erheblich stören kann u. a. mit einem Abbau der Bluteukozytenzahl mit Verminderung der Abwehrleistung [15], (dies könnte die Infektanfälligkeit und andere somatoforme Störungen z. B. bei „jet lag“ erklären). Unter diesen wechselnden Verhältnissen gingen auf Mäuse überimpfte Tumoren besser an als bei den Kontrollen. Melatoningaben konnten dagegen die Wirkungen des experimentellen photoperiodischen Wechsels nahezu aufheben [15].

Dem Zirkadianrhythmus liegt eine autoregulatorische Rückkopplungsschleife zum Hypothalamus als neuro-endokrines Steuerzentrum und zum rhythmischen Taktgeber, dem Nucleus suprachiasmatis zugrunde (Abb. 1). Von hier aus bestehen nicht nur Verbindungen zur Netzhaut (Retina) des Auges (retino-hypothalamisches Bündel), sondern auch zur rhythmischen Aktivität der Uhrproteine (Opsine, „clock proteins“) wie sie sich in allen Zellen finden [2, 5, 11]. Uhrproteine treten in einer tag- und nachtaktiven Form auf und stellen gleichzeitig Transkriptionsfaktoren dar, die die Gene für die Helligkeits- bzw. Dunkelheitsphase anschalten oder abschalten. Beispiele sind das für den Start der morgendlichen Aktivitätsphase notwendige Kortisol mit einem Wirkmaximum morgens um etwa 7.00 Uhr [19] oder die nächtliche Hemmung des Immunsystems [13].

Die nächtliche Bildung von Melatonin in der Zirbeldrüse (Epiphyse) ist von besonderer Bedeutung, da es in alle Funktionen endokriner Drüsen eingreift. Melatonin stimmt externe Stimuli wie Temperatur, Licht, Elektromagnetismus, Immunreaktionen und klimatische mit internen Bedingungen ab (u.a. Schlaf-Wach-Rhythmus, psychogene Reize, Keimdrüsenentwicklung und -funktion, Antioxidation, Alterungsprozesse) [4, 20]. Die Epiphyse hat nicht nur Verbindungen zum optischen, sondern auch zum limbischen System und greift damit in unsere affektive Tönung ein [20]. Zu wenig Licht führt zu vermehrter Melatoninsekretion und damit u. a. zur Drosselung von Serotonin mit entsprechender depressiver Stimmungslage, Lethargie, Konzentrationsschwäche, anfallsartigen Phasen von Esssucht und Übergewicht. In den lichtschwachen Wintermonaten treten diese Befindensstörungen vermehrt auf (Photoperiodismus). Sie sind jedoch, wie sich in den skandinavischen Ländern zeigte einer Lichttherapie zugänglich (Übersicht bei [13]).

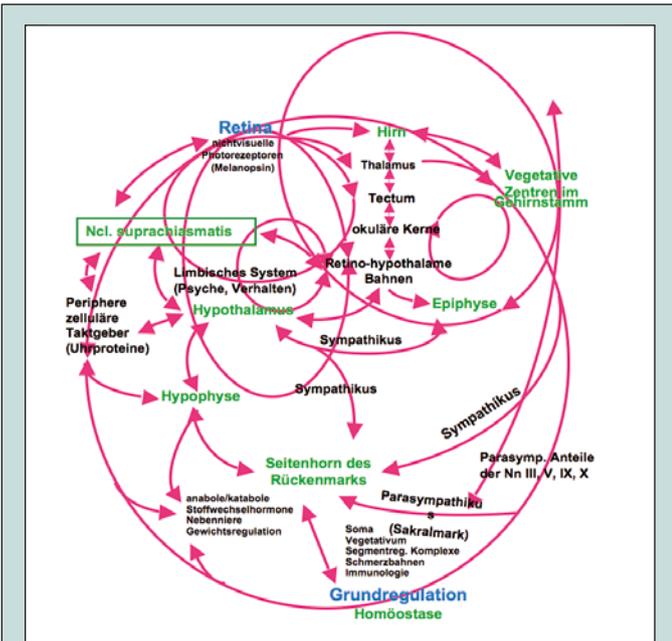


Abb. 1: Der Nucleus suprachiasmatis als Taktgeber aller rhythmisch gesteuerten Stoffwechselforgänge im Körper (aus [11]).

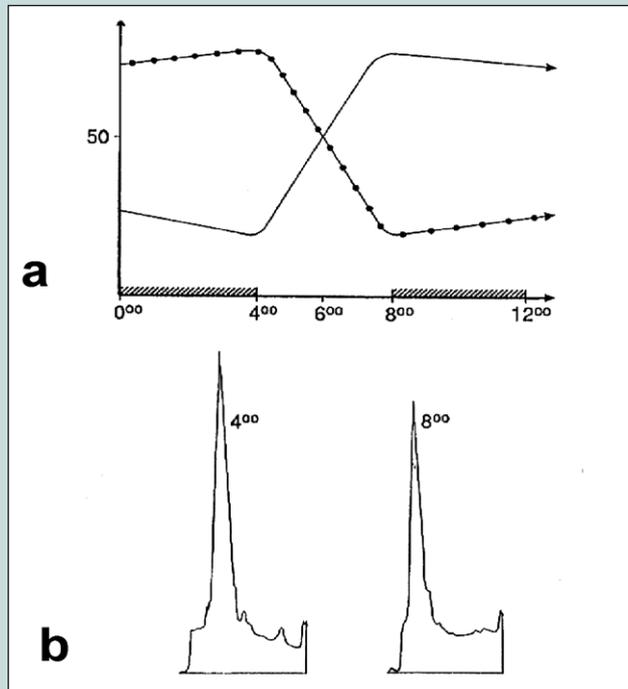


Abb. 2: Biorhythmus der Grundregulation.

- a) Die durchgezogene Linie zeigt den Zirkadianrhythmus der sympathikotonen, ergotropen Leistungsphase. Dieser Linie folgen die Phagozyten, T-Suppressor-Zellen, Katecholamine, Kortisol und der Blutdruck. Die gepunktete Linie verdeutlicht die parasympathische Regenerationsphase. Der Linie folgen die Zellproliferation, Hemmung der NK-Zell-Aktivität, T-Helfer-Zellen, Immunglobuline, Hauttemperatur.
- b) PG/GAGs und ihr Sulfatierungsgrad erreichen gegen 4 Uhr ein Maximum, gegen 8 Uhr ein Minimum, begleitet von Wasser-, Elektrolyt- und Proteinbindung (Densitometriewerte isoelektrischer Fokussierungen von Plasma PG/GAGs gesunder Erwachsener) (aus [8]).

Auch die ECM zeigt in der Qualität und Quantität der PG/GAGs einen ausgeprägten Zirkadianrhythmus (Abb. 2). Die PG/GAGs des Blutplasmas weisen nachts gegen 3 Uhr ein Maximum auf, ebenso im Grad ihrer Sulfatierung und Proteinbindung. Entsprechend sind nachts Wasser- und Elektrolytbindung erhöht. Bis 8 Uhr morgens geht dieses Maximum in ein Minimum über mit einem entsprechenden Maximum an Harnausscheidung. Bereits Quincke (1883) [17] hatte bei Kranken einen umgekehrten Rhythmus beobachtet, was in der Folgezeit bei chronisch Kranken bestätigt wurde (Übersicht bei [14]). Das nächtliche Minimum an Glukokortikoiden (u. a. Kortisol) und Katecholaminen fördert die Synthese und Sulfatierung der PG/GAGs und setzt gleichzeitig die Phagozytoseleistung der Makrophagen, Neutrophilen und des Retikulo-endothelialen Systems herab [8, 18]. Die normale wie karzinogene Zellproliferation ist offenbar mit der Plasmakonzentration an Chondroitinsulfat PG korreliert [19, 21]. Vermehrte nächtliche Sulfatierung der PG/GAGs führt außerdem zu vermehrten Radikalfang, d. h. zu erhöhter Entzündungshemmung [1]. Dies entspricht ganz der nächtlichen parasympathikotonen Regenerationsphase. Die Antikörper (Gamma-Globuline) produzierenden B-Lymphozyten werden offenbar nachts weniger gehemmt. Denn ihr Serumspiegel erreicht gegen 4 Uhr ein Maximum (Abb. 2) (Übersicht bei [11]).

Am zirkadianrhythmischen Geschehen ist ganz maßgeblich der PNIEE (psycho-neuro-immuno-entero-endokrine) Komplex beteiligt [12]. Der Komplex führt bei bio-psycho-sozialem Stress wie individuellen Belastungen (z.B. Beruf, Familie, gesellschaftliche Stellung, Umwelt und Ernährung) zu unspezifischen Reaktionen des Körpers. Somatoform drückt sich vor allem in Störungen der Magen-Darmfunktion (bis hin zu Magengeschwüren und Darmentzündungen) und der Herz-Kreislauffunktion aus (Übersicht bei [13]). Besondere Bedeutung im PNIEE-Komplex haben die Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5HT) bildenden enteroendokrinen („enterochromaffinen“) Zellen des Dünndarmepithels. Serotonin wird aus der in der Nahrung enthaltenen Aminosäure Tryptophan gebildet und greift in eine Vielzahl von Regelkreisen der Darmschleimhaut ein u. a. Darmperistaltik und -durchblutung sowie in deren immunologische Toleranz. In die Blutbahn abgegebenes Serotonin wirkt auf die Regulation von Blutdruck, Körpertemperatur, endokriner Aktivität, Ess- und Sexualverhalten, Erbrechen, Nozizeption und Motorik [15].

Im Gehirn kommen Serotonin-bildende Neurone nur im Bereich des Rhombencephalons vor. Von dort ausgehende Axonbündel erreichen alle Zentren psychischen Erlebens: den Hypothalamus, die Amygdala, das limbische System und die Hirnrinde. Serotoninmangel ist mit Auftreten von Depressionen verbunden [22]. Das serotonerge System verbindet das „Darmhirn“ mit dem ZNS und greift daher ganz wesentlich in die Grundregulation ein.

### Alzheimer Demenz (AD) und Grundregulation

AD ist die verbreitetste neurodegenerative Erkrankung im Alter. Zwei Drittel aller Demenzkranken sind von AD betroffen (Übersicht bei [11]). In der Erforschung der AD steht die erbliche Komponente im Mittelpunkt, die ausschließlich die Neurone als Lieferanten des plaquebildenden Amyloid-beta zulässt. Die erbliche AD macht aber nur etwa 3–5 % der AD Fälle aus [6, 7]. Die dabei gewonnen Erkenntnisse werden einfach auf die nichterbliche („sporadische“) AD angewandt. Dadurch, dass etwa 97 % des plaquebildenden

Amyloid-beta über Appican von Astrozyten gebildet werden, steht bei AD der Astrozyt und nicht das Neuron im Mittelpunkt (vgl. Das System der Grundregulation – Teil 6) [9, 10, 11, 16]! „Das bedeutet, dass die bei erblicher AD gewonnenen Erkenntnisse nicht einfach auf die sporadische AD übertragen werden dürfen“ [13]. Trotz aller Bemühungen gibt es bisher nur symptomatische Therapieansätze [13]. Wie in Teil 6 beschrieben wird in der PECM Kollagen und Elastin durch Appican ersetzt. Da Altern einen proinflammatorischen Prozess darstellt u. a. mit erhöhter Generierung von Plasmin werden von Appican die Chondroitinsulfatseitenketten abgespalten; zurück bleiben die plaquebildenden Amyloid-beta Proteine (A $\beta$ -Proteine). Der nötige Plasminspiegel wird von den Mikrogliazellen bereitgestellt [3, 11, 16].

Mittels Mikrodialyse des Wassers in der ECM hirnerkrankter Menschen wie auch tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die A $\beta$ -Proteine normaler Bestandteil der PECM sind. Sie nehmen erst im proinflammatorischen Alterungsprozess zu. Das Molekül ist offenbar für den Erhalt des normalen onkotischen Drucks in der PECM wichtig. Dieser gewährleistet den Erhalt der „Tensegrität“ (Gewebe-

spannung) der PECM und ist von außerordentlicher Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Ammenfunktion der Astrozyten bezüglich der Neurone. Denn Synapsen zwischen den Neuronen werden von Astrozytenfortsätzen abgeschirmt (Abb. 3). In dem verbleibenden Spaltraum (etwa 20 bis 50 nm) stehen die HSPGs der Astrozyten- und der neuronalen Zellmembran über homophile Bindungen (gemeinsame Hydrathüllen) in Verbindung. Die dadurch gebildeten Mikrodomänen ermöglichen einen shuttle-Verkehr zwischen Astrozyt und Neuron. Den Neuronen werden dadurch wichtige Enzyme des Zitronensäurezyklus, wie die  $\alpha$ -Ketoglutaratdehydrogenase und Glutaminsynthetase, Enzyme des Fettsäurestoffwechsels sowie für den Membranstoffwechsel Cholin zugeführt. Die Neurone sind darauf angewiesen, da ihnen diese Enzyme und Stoffe fehlen, um selbst Membranen oder Neurotransmittersubstanzen bilden zu können. Dabei überschüssig anfallendes zelltoxisches Glutamat und Ammoniak müssen jedoch sofort aus den Neuronen entfernt und zu den Astrozyten zurückgebracht werden. Dort können sie dann wieder zu wichtigen Substanzen regeneriert werden, z. B. kann aus Glutamat unter Verwendung von Ammoniak der Grundstein für die PG/GAG-Synthese, das Glukosamin, gebildet werden. Allen Nervenzellen fehlen die Enzyme des Harnstoffzyklus zur Ammoniakentgiftung [3, 10, 16].

Mit zunehmendem Alter werden aufgrund erhöhter proteolytischer Wirkungen die Proteinketten der PGs kürzer. Bedingt durch Abnahme der Glutaminsynthetase auch die Polysaccharidseitenketten. Die Astrozyten können den aus Neuronen angelieferten Ammoniak letztlich nicht mehr ausreichend entgiften, der dann toxisch auf die Neurone und Mikrodomänen zurückwirkt. Zusammen mit der erhöhten Appicanspaltung entstehen aus Spaltprodukten untergegangener Zellen und A $\beta$ -Proteinen schließlich die Alzheimer-Plaques (Abb. 4). Die Tensegrität der PECM wird dadurch in einem circulus vitiosus immer weiter geschädigt, damit auch die Ammenfunktion der Astrozyten. Insbesondere der dabei zunehmende Ammoniakspiegel kann zusätzlich durch alterungsbedingte Darm- und Leberfunktionsstörungen weiter erhöht werden. Dazu kommen Stoffwechselschwierigkeiten im Bereich der Blut-Hirn Schranke, da sich die Basalmembran zwischen Kapillaren und angrenzenden Astrozytenfortsätzen stark verbreitert (beim 80-jährigen um etwa 50 %) (Übersicht bei [11]).

Alle derzeitigen Therapiebemühungen sind bisher, allerdings ohne Erfolg, ausschließlich auf Erhalt und Verbesserung gestörter Synapsenfunktionen zwischen den Neuronen gerichtet. Es wäre sehr zu empfehlen, der geschilderten Ammoniak-Theorie zu folgen, da es einfache, nebenwirkungsarme Präparate zur Ammoniakentgiftung gibt (Übersicht bei [13]).

Autor:  
 Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Hartmut Heine  
 Privates Forschungsinstitut  
 Billerbeckweg 1 – 3  
 75242 Neuhausen

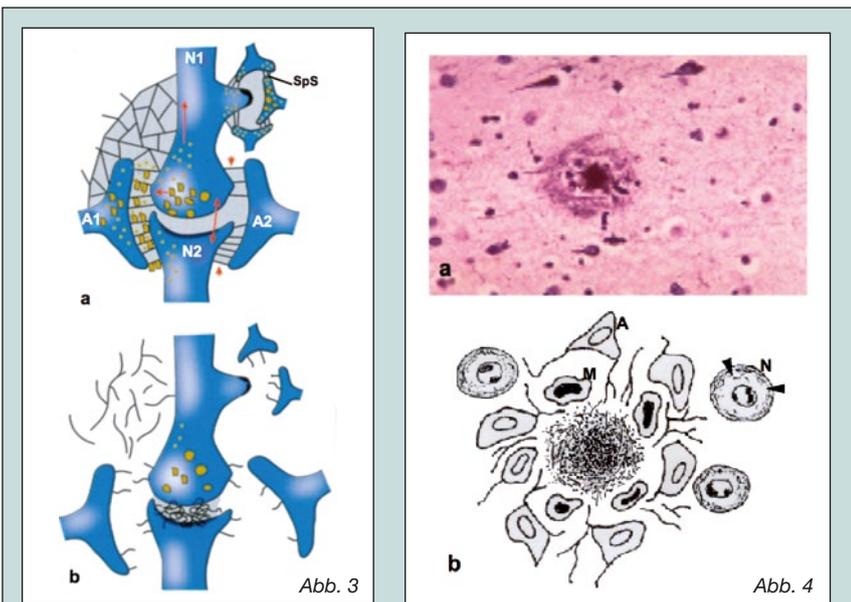


Abb. 3: Schematische Darstellung der Ammenfunktion der Astrozyten an Synapsen.

**a) Normale Funktion.** Die Synapse (Doppelpfeil) zwischen dem Nervenzellfortsatz (Dendrit) (N1) und (N2) wird durch verbreiterte Enden von Astrozyten (A1, A2) mit Mikrodomänenbildung (Pfeilköpfe) stabilisiert. Auf der linken Seite ist der Shuttle-Prozess zwischen Astrozyt und Nervenzellfortsatz dargestellt (Punkte). Der nach links gerichtete Pfeil zeigt den Shuttle-Betrieb zwischen Nervenzellfortsatz und Astrozyten (Quadrate). Der Pfeil in Längsrichtung von N1 weist auf den Transport der aufgenommenen Moleküle in Richtung Zelleib des zugehörigen Neurons. SpS Synapsen an einem Dendritendorn (Spine), abgesichert durch Astrozytenfortsätze mit Mikrodomänen.

**b) Destruierte Mikrodomänen und Synapsen im Bereich einer Alzheimer Plaque (nach [13]).**

Abb. 4: **a)** Hirnrinde Mensch. Alzheimer Patient. Postmortale histologische Gewebeaufbereitung. Im Bildzentrum eine Alzheimer-Plaque. Färbung Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 180 fach.

**b) Lichtmikroskopisches Schema einer Alzheimer Plaque.** Um ein amorphes Zentrum aus A $\beta$  Proteinen und destruierten PECM Komponenten liegt ein Hof aus Mikrogliazellen (M), dem nach außen Astrozyten (A) folgen. Dazwischen irreguläre Astrozytenfortsätze. Peripher liegen im Untergang begriffene Neurone (N) mit intrazellulärer Gespinst („tangle“)bildung (Pfeilköpfe). Vergr. etwa 500 fach.

**Literatur:**

1. Bachhawat B K, Das PK. Physiology and pathology of glycosaminoglycans and proteoglycans of the nervous System. In: KS. Varma et al. (Eds): Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Physiological and Pathological Processes of Body Systems. Karger, Basel 1982, pp. 72-96
2. Barnes JW. Requirement of mammalian timeless circadian rhythmicity. *Science* 2003; 302: 439-442
3. Finch CE, Cohen DM. Aging metabolism, and Alzheimer's disease: review and hypotheses. *Exp Neurol* 1997; 143: 82-102
4. Fontenot JM, Levine SA. Die Bedeutung von Melatoninmangel für die Krebsentstehung und pathologische Alterungsprozesse. *J Orthomol Med* 1995; Heft 2: 87-93
5. Foster RG, Kreitzman L. Rhythms of Life. The Biological Clocks that Control the Daily Lives of Every Living Thing. London: Profile; 2004
6. Fröhlich L, Hoyer S. Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt* 2002; 73: 422-427
7. Golde TE. Inflammation takes on Alzheimer disease. *Nature Medicine* 2002; 8: 936-938
8. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates; 1997; 222-229
9. Heine H. Die Bedeutung der perineuronalen extrazellulären Matrix (PECM) in der Entwicklung der Alzheimer Demenz. *Arztezeitschr f Naturheilverf* 2004; 45: 687-702
10. Heine H. Die perineuronale Matrix bei Alzheimer-Demenz. Teil 1 u. 2. *Geriatric Journal*. 2004; Heft 1: 31-36; Heft 2: 41-45
11. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates 2007
12. Heine H. Der PNIEE-Komplex. Ganzheitliche Aspekte gastroenterologischer Symptomatologie. *Die Naturheilkunde* 2008; 85: 11-13
13. Heine H, Heine E. Befindensstörungen-Chronische Krankheiten-Altern. CO'MED Verlagsgesellschaft, Hochheim 2009
14. Lemmer B: Chronopharmakologie. Tagesrhythmen und Arzneiwirkung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1984
15. Li JC, Xu F. Influence of light-dark shifting on the immune system. Tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of Melatonin. *Biol Sci* 1997; 6: 77-89
16. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative disease. *Brain Res Rev* 1995; 21: 195-218
17. Quincke H. *Arch exp Path Pharmac* 1883; 31 (zit. n. Lemmer 1984)
18. Robert L, Moczar M. Age-related changes of proteoglycans and glycosaminoglycans. In: Varma RS. et al. (Eds.). *Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Physiological and Pathological Processes of Body System*. Basel: Karger 1982: 440-460
19. Schober R. Über die Beteiligung des Mesenchyms bei der experimentellen Erzeugung von Hautkarzinomen der Maus durch Benzpyren. *Z Krebsforsch* 1951/52; 58: 28-35
20. Vollrath L. The pineal organ. *Handb mikr Anat Mensch VI/7*. Berlin Springer 1981
21. Voutilainen A. On regional fluctuations in the mitotic activity of malignant growth. *Acta Pathol. Microbiol. Scand* 1955; 26: 327-341
22. Zilles K, Rehkämper G. *Funktionelle Neuroanatomie*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1998