

# Lehrbuch der biologischen Medizin

Grundlagen und Systematik

---

Hartmut Heine

---

36 Abbildungen, 10 Tabellen



Hippokrates Verlag Stuttgart

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

**Heine, Hartmut:**

Lehrbuch der biologischen Medizin: Grundlagen und Systematik/Hartmut Heine. - Stuttgart: Hippokrates Verl., 1991

ISBN 3-7773-0993-1

**Anschriften des Verfassers:**

Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Hartmut Heine  
Leiter des Anatomischen und klinisch-morphologischen Instituts  
Universität Witten/Herdecke  
Dortmunder Straße 30  
5804 Herdecke

**Wichtiger Hinweis**

Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem **Wissensstand** bei Fertigstellung des Werkes entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt nicht nur bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten, sondern auch bei denjenigen, die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

ISBN 3-7773-0993-1

© Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart 1991

Jeder Nachdruck, jede Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung, auch von Teilen des Werkes oder von Abbildungen, jede Abschrift, auch auf fotomechanischem Wege oder im Magnettonverfahren, in Vortrag, Funk, Fernsehsendung, Telefonübertragung sowie Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bedarf der ausdrücklichen Genehmigung des Verlages.

Printed in Germany 1991

Satz: Fotosatz Sauter, Süßen. Schrift: 9,5/10 Punkt Times (Berthold).

Druck: Schongauer Druckservice GmbH, Schongau

**Heine, Hartmut, Prof. Dr. rer. nat.**, geb. 1941. Studium der vergleichenden Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Pathologie und Zoologie an den Universitäten München, Kiel und der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Nach Promotion Assistent am Anatomischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover. 1975 Habilitation für das Fach Anatomie an der Medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt/Main, 1976 Ernennung zum Professor für Anatomie an der Universität Würzburg. 1982 Berufung zum Leiter des Anatomischen und klinisch-morphologischen Instituts der Universität in freier Trägerschaft Witten/Herdecke. Zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen und Vorträge. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Kreislaufsystem/Beziehungen zwischen Endstrombahn und Zellen; Struktur des Extrazellulärtraumes.

Gemeinsamer Nenner der Biorhythmen ist die Grundregulation. Sie ist Ausdruck der regelhaften Beziehungen zwischen Endstrombahn, Grundsubstanz (Matrix) und Zellen. In der biologischen Medizin wird daher nicht die Zelle als kleinster Baustein des Körpers gesehen, sondern die Beziehungen zwischen Zellen und dem sie umgebenden Milieu. Die sich daraus ergebenden Möglichkeiten des ärztlichen Denkens und Handelns können neue Wege speziell in der Therapie von Befindensstörungen, chronischen Krankheiten und Tumoren eröffnen, sie können aber vor allem Einsicht in die Verantwortung jedes Individuums für seine Gesunderhaltung vermitteln. Das Lehrbuch der biologischen Medizin stellt erstmals die Grundlagen dieser Zusammenhänge dar, unter Beachtung modernster wissenschaftlicher Erkenntnisse. Dadurch wird auch die mißverständliche Trennung von biologischer Medizin und Schulmedizin aufgehoben.

## Vorwort

Zunehmend werden an den medizinischen Fakultäten, zumeist auf Initiative der Studenten, Lehrveranstaltungen in den verschiedenen Bereichen biologischer Medizin durchgeführt. Der Unterricht wird überwiegend von erfahrenen Praktikern erteilt, die aber häufig nicht in ausreichendem Maße dem universitären Anliegen der Theoriebildung entsprechen können. Das vorliegende Buch soll diese Lücke schließen helfen.

Im Mittelpunkt der Ausführungen steht aber nicht, wie sonst üblich, die Zelle als theoretische Basis der Krankheitsentwicklung, sondern der dynamische Zusammenhang zwischen Endstrombahn, Grundsubstanz (Matrix) und Zelle als Voraussetzung zur Gesunderhaltung. Einen besonderen Schwerpunkt bildet dabei die Grundsubstanz als vermittelndes Strukturelement zwischen Zelle und Extrazellulärraum. Dadurch wird der Zellbegriff so erweitert, daß sich die biologischen Verfahren theoretisch begründen lassen. Diese nutzen praktisch die individuellen Fähigkeiten des Organismus zur Regulation, Regeneration, Anpassung und Selbstheilung. Regulation bedeutet dabei »nach einer Regel lebend«, womit keine kybernetisch definierte Norm gemeint ist, sondern jene Lebensregel, die uns als körperlich-seelisch-geistige Einheit in unsere Welt und in den Kosmos einbindet. Dieses individuelle Geschehen ist nicht berechenbar, es stellt eine nichtlineare Bedingung dar, aus der sich immer neue aufeinander bezogene Gegebenheiten entwickeln, die unser individuelles Schicksal bestimmen und

nicht in modellhafter Abstraktion (Doppelblindversuch !) quantifizierbar sind. Damit ist jedes Individuum gefordert, Verantwortung für sein Gesundsein und seine Gesunderhaltung zu übernehmen. Dies verlangt jedoch Therapiefreiheit und Pluralismus in der Medizin.

Dieses Buch wurde erst möglich durch das Sichten von Befunden und Literatur, das Festhalten von Diskussionsbemerkungen und Anregungen; eine mühevoll Kleinarbeit, an der sich zahlreiche, am Entstehen dieses Buches Interessierte beteiligt haben. Ihnen allen gilt mein Dank, ganz besonders meiner Frau *Elke*, Frau *Gertrud Schaeg* (Universitäts-hautklinik Hamburg; Elektronenmikroskopie), Frau *Sylvia Voss* (Anatomisches und Klinisch-morphologisches Institut der Universität Witten/Herdecke; Methoden und Lichtmikroskopie) und Frau *Dorothee Seiz* vom Hippokrates Verlag für ihren Mut und Beständigkeit in der Anregung, Durchführung und Betreuung des Werkes.

Lehrbücher haben den Nachteil, daß bei ihrem Erscheinen die Kenntnisse in vielen Teilbereichen bereits über das Dargebotene hinausgegangen sind. Die Leser werden daher gebeten, mit Hinweisen und förderlicher Kritik zu helfen, der Medizin ganz allgemein ein erweitertes theoretisches Fundament zu ermöglichen.

Herdecke, Februar 1991

*Hartmut Heine*

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort ..... 7

## Teil I Ordnung als medizinischer Begriff

1. Einleitung ..... 11	Anschluß an übergeordnete Zellen ..... 29
2. Mehrdimensionale Logik der Medizin ..... 13	Räumliche Struktur der PG/GAG-Polymeren ..... 31
Wissenschaft und Wissenschafts- dogmatismus ..... 13	Stofftransport in der Grundsubstanz ..... 31
3. Struktur und System ..... 16	»Strukturmacher – Strukturbrecher« ..... 33
Regulation und Norm ..... 17	Dynamische Ordnung der Grundsubstanz .... 33
4. Chronobiologie ..... 19	Konzept der biologisch geschlossenen elektrischen Kreisläufe ..... 34
Rhythmen als Gestaltbildungskräfte ..... 20	Biophysikalische Funktionsdiagnostik ..... 35
Der Zellbegriff, eine Abstraktion ..... 22	7. Basalmembranen ..... 37
5. Organismen als determiniertes Chaos ..... 23	Basalmembranen als Radikalfänger ..... 38
6. Zelle und Grundsubstanz als lebenserhaltendes Prinzip ..... 25	8. Der Zuckermantel der Zelle ..... 39
Vegetativum und Grundsubstanz ..... 25	Glykosphingolipide ..... 39
Mastzellen als »Wächter der Grund- substanz« ..... 28	Ganglioside in Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen ..... 42

## Teil II Strukturkomponenten der Grundsubstanz

1. Proteoglykane und Glykosaminoglykane ..... 45	6. Biosynthese der PG/GAGs ..... 78
Funktionelle Eigenschaften von Heparin ..... 48	Hormonelle Beeinflussung, Epimerisation und Gewebsindividualität der PG/GAGs ..... 80
Intrazelluläre Funktionen der PG/GAGs ..... 49	Abbau der PG ..... 81
Antigenität von Proteoglykanen ..... 50	Nichtenzymatischer Abbau von PG/GAGs durch Radikale ..... 82
Kieselsäure und Grundsubstanz ..... 51	Regulatorische Effekte von Enzymen, Hormonen und Vitaminen auf die PG/GAGs/Enzyme ..... 82
PG/GAGs und Gewebswasser ..... 52	Hormone ..... 84
Struktureigentümlichkeiten des Wassers ..... 54	7. Grundsubstanz und Sauerstoff ..... 86
2. Das biothermodynamische Grundgesetz (Trincher 1981) ..... 56	Bedeutung »aktivierter Elektronen« für den Organismus ..... 86
3. Struktur- und Vernetzungsglykoproteine ..... 58	Spurenelemente und oxidativer Streß ..... 87
Kollagen ..... 58	Antioxidative Wirkung der Grundsubstanz und »respiratory burst« ..... 89
Biosynthese von Kollagen ..... 58	Besondere Bedeutung von Zink und Blei .... 90
»Self-assembly«-Prozesse der Kollagenmoleküle ..... 62	Oszillierende Redox-Zyklen ..... 90
Antigenität von Kollagen ..... 65	Vitamine als Antioxidanzien ..... 90
Piezoelektrizität von Kollagen ..... 65	Antioxidanzien und enzymatische Hydrolyse ..... 91
Elastin ..... 66	8. Entwicklung der Grundsubstanz ..... 93
Vernetzungsglykoproteine/Fibronectin ..... 68	Morphogenese und Grundsubstanz ..... 93
Fibronectin und Blutgerinnung ..... 69	Zuckerprinzip des Lebendigen ..... 95
Laminin/Lektine ..... 70	9. Topographie der Grundsubstanz ..... 96
Funktion der Lektine ..... 70	Grundsubstanz und Akupunkturpunkte ..... 96
Lektine und Immunität ..... 71	
4. Energiefluß in der Grundsubstanz ..... 73	
Entropie und Enthalpie ..... 74	
Spontaneität und Homöopathie ..... 75	
5. Evolution der Grundsubstanz ..... 76	

## Teil III Histophysiologie der Grundsubstanz

1. Einleitung ..... 99	Reaktivität der Grundregulation ..... 104
2. Grundregulation und Immunsystem ..... 101	3. Das gestörte Grundsystem ..... 106
Immunologie und Finalität ..... 101	Herd und Störfeld ..... 108
Abwehrleistungen im System der Grundregulation ..... 102	Gelosen als fokales Phänomen gestörter Grundregulation ..... 109
Zivilisationsbedingte Schädigungen der GrR . 102	Darm und Grundregulation ..... 111

Immunologie des Verdauungstraktes . . . . .	112	Gehirnhemisphären und Immunologie . . . . .	134
Der Darm als Störfeld . . . . .	113	Hormonelle und psychische Wirkungen auf das Abwehrsystem . . . . .	135
Grundregulation und Homotoxine . . . . .	114	Konditionierung von Immun- und Nervenzellen . . . . .	136
4. Humorales und zelluläres Abwehrsystem . . . . .	115	Photoperiodismus, Schlaf-Wach- Rhythmus . . . . .	137
Das unspezifische Immunsystem . . . . .	115	Neuromodulation durch Serotonin und Katecholamine . . . . .	138
Bedeutung von Fibronektin und Komplement . . . . .	115	7. Grundsubstanz und Glykokalyx im ZNS . . . . .	139
Trigger-Mechanismen und Inhibitoren des Komplementsystems . . . . .	116	Histophysiologie der GAGs im ZNS . . . . .	139
Lektinartige Rezeptoren und unspezifische Abwehr . . . . .	118	Glykokalyx der Nervenzellen . . . . .	140
Immunmodulatoren . . . . .	118	Neurales Bindegewebe . . . . .	140
Zirkadianrhythmus der Grundregulation . . . . .	119	Immunkompetenz von Astrozyten . . . . .	143
Leukozyten als Drüsenzellen, Hyaluronsäure als Immunmodulator . . . . .	122	Schwermetallbelastung neuronaler Grundsubstanz . . . . .	143
Physiologische Leukozytolyse . . . . .	123	8. Schmerz und Grundsubstanz . . . . .	144
5. Das spezifische (adaptive) Immunsystem . . . . .	126	Akupunktur und Neuraltherapie als therapeutischer Zugang zur Grundregulation . . . . .	144
Phylognese der Antigenrezeptoren . . . . .	126	9. Phänomene des Alterns . . . . .	146
Die spezifische Immunantwort . . . . .	127	Alternsvorgänge in der Grundsubstanz . . . . .	147
Netzwerk der spezifischen Immunität . . . . .	128	Glukose und Altern . . . . .	147
Die »MHC-Restriktion« . . . . .	129	Alter und Entzündungsgeschehen . . . . .	147
Thymusgewebe als »Schrittmacher« spezifischer Abwehr . . . . .	129	Altern und Immunologie . . . . .	148
Zytotoxische Immunität . . . . .	130	10. Ernährung und Grundsubstanz . . . . .	149
Pathologie von Antigen-Antikörper- komplexen (Immunkomplexe) . . . . .	131	Verschlackungsphänomene . . . . .	149
Autoaggression . . . . .	131	Mesotrophie . . . . .	150
Intoleranzreaktionen . . . . .	131	PG/GAGs als Eiweißspeicher . . . . .	150
6. Neuropsychimmunologie . . . . .	132	Verschlackung der Grundsubstanz durch nichtenzymatische Glykosylierung . . . . .	151
Zirkadianrhythmus, Konstitution und Abwehrlage . . . . .	132	Low-Density-Lipoproteine und Verschlackung der Grundsubstanz . . . . .	153
Topographie neuropsychimmunologischer Reaktionen . . . . .	133		

**Teil IV Grundregulation in der Onkologie – Tumorkrankheit als Allgemeinkrankheit**

1. Einleitung . . . . .	157	Hormonelle Regulation von Tumorzellen . . . . .	170
2. Biographie und Krebskrankheit; Psychoonkologie . . . . .	158	Bedeutung der Tumorzelloberfläche in der Tumorregulation . . . . .	170
Krebs als dynamische Krankheit . . . . .	159	Immunologische Aspekte des Tumor- geschehens und Bedeutung von Lektinen . . . . .	172
Krebs – ein Informationsproblem . . . . .	159	Tumorantigene und Tumormarker . . . . .	173
Form und Funktion . . . . .	160	Tumorzell-Vakzine . . . . .	173
Symmetrie und Symmetriebruch . . . . .	161	Wechselwirkungen zwischen Grundsubstanz und Tumorzellen . . . . .	174
Krebs und funktionale Symmetrie . . . . .	162	Tumorgrundsubstanz und Metastasierung . . . . .	175
Zelle – Grundsubstanz; Epidemiologische Aspekte . . . . .	162	Auto- und parakriner Reifungsprozeß von Tumorzellen . . . . .	175
3. Theorien zur Onkogenese . . . . .	165	Kokarzinogene . . . . .	178
Beschreibung der Wirklichkeit durch Modelle . . . . .	165	Tumorgenese als Addition pathologischer Reize (Reizadditionstheorie) . . . . .	179
Lokalistische Theorien der Krebsentstehung . . . . .	165	4. Zirkadianrhythmus und Eigenverantwortung . . . . .	181
Chromosomen-Mutationstheorie; Onkogene, Anti-Onkogene . . . . .	166	Ausblick . . . . .	183
Plasmagen-Mutationstheorie . . . . .	167		
Regulationstheorien der Krebs- entstehung . . . . .	167		
Biophysikalische Modelle der Tumorentstehung . . . . .	168		
Literatur . . . . .	185		
Sachverzeichnis . . . . .	201		

## 2. Grundregulation und Immunsystem

»Corpora non agunt nisi fixata« (Körper [Antigene] müssen [an Zellen] gebunden werden, um reagieren zu können). Mit diesem Satz hat Paul Ehrlich (1854–1915) das Virchowsche Zellularparadigma für die moderne zytologisch und molekularbiologisch ausgerichtete Immunologie erschlossen. Die Suche nach der Wirkursache, der *Causa efficiens*, tritt in der modernen Immunbiologie ganz in den Vordergrund. Das in der Immunologie entwickelte Schloß-Schlüssel-Denken wird zum erkenntnistheoretischen Wegbereiter des quantifizierenden Denkens gegenwärtiger Medizin.

### Immunologie und Finalität

Die finale Betrachtung, die den harmonisch gestimmten Menschen zum Ziel hatte und sich über die Säftelehre der Antike, der Entienlehre des Paracelsus und im 19. Jahrhundert in der Humoralpathologie und Homöopathie erhalten hatte, wurde zugunsten immer weitergehender zellulärer Abstraktionen verlassen. Die finale, auf den Endzweck gerichtete Betrachtung ist im klassischen Sinne immer auch mit der Verwirklichung einer Idee verbunden. Diese ist aus medizinischer Sicht der harmonisch gestimmte Mensch mit seinen organisch aufeinander abgestimmten Rhythmen.

Der erkenntnistheoretische Ursprung der Immunologie liegt im ideellen Wahrheitsbegriff der Antike begründet, wonach »Gleiches durch Gleiches« erkannt werde. Immunität (*immunitas*, lat. Freiheit von Leistung und Diensten) bedeutete daher auch bis zur kausalanalytischen Wende in der Medizin am Ende des 19. Jahrhunderts, in einer Norm, in einer selbst bestimmten Ordnung zu bleiben. Damit war aus medizinischer Sicht Gesunderhaltung gemeint und nicht Krankheitsbekämpfung.

Da die gegenwärtige kausalanalytisch ausgerichtete Medizin ausschließlich auf die Ursache von Prozeßänderungen ausgerichtet ist, hat sie den gesunden Menschen aus dem Auge verloren.

Ziel der Abwehrleistung eines Organismus

ist es daher, die harmonikalen Verhältnisse aller Körperfunktionen für ein harmonisch gestimmtes Selbst wieder herzustellen. Bereits hier wird der Zusammenhang zwischen Immunologie und Psyche deutlich. Das kausale Instrumentarium dazu ist der Verbund aus spezifischen und unspezifischen Abwehrzellen in einer regulationsfähigen Grundsubstanz. Die zelluläre Abwehrleistung wird daher von der ganzheitlichen Reaktionsfähigkeit der Grundsubstanz bestimmt. Ihre strukturelle Wandlungsfähigkeit als energetisch offenes System erzeugt im Rahmen eines genetisch begrenzten Selbst immer wieder neue Ordnungsstrukturen. Die Grundsubstanz bildet somit den Boden für die Funktionsfähigkeit des zellulären Abwehrsystems. »Gleiches wird durch Gleiches erkannt« kennzeichnet die Fähigkeit des Immunsystems, die Identität der organischen Individualität zu erhalten. Erkennen nach dem Gleichheitsprinzip setzt daher von vornherein auch eine Kooperation eines Selbst mit einem Nichtselbst voraus, wobei zwischen beiden ein erkenntnistiftendes Maß an Identität gegeben sein muß. Ein Nichtselbst kann immer nur durch Vergleich erkannt werden. Biologisches wie geistiges Erkennen ist daher aufgrund seines Auswahl- und Ausschlußcharakters ordnungstiftend. Erst dadurch können Wachstum, Gestaltbildung, Regeneration, Fortpflanzung, seelische und geistige Aktivitäten in funktionelle Zusammenhänge gebracht werden. Morphologischer Träger dieser Prinzipien ist die Grundsubstanz. Sie vermittelt zwischen allen Zellen und bildet damit ein sehr ursprüngliches System des Erkennens und damit der Immunität. Diese Zusammenhänge sind bereits bei den primitivsten Mehrzellern, z.B. den Schwämmen, zu erkennen. Während sich dort bereits die ursprüngliche Mesenchymzelle in Grundsubstanz, synthetisierende Fibroblasten und Makrophagen differenziert, hat sich erst bei Säugetieren das moderne, »lernfähige« lymphozytäre System der B- und T-Lymphozyten mit ihren Subpopulationen voll etabliert. Hand in Hand damit geht eine höhere Komplexität der Grundsubstanzkomponenten. Leistungssteigerung hat ja immer auch eine Steigerung der an der Lei-

**Abb. 24****Messungen der Reaktivität der Grundsubstanz**

- A** Änderung der Leukozytenzahl (l) beim Pischinger-Test 1 bzw. 4 Stunden nach Elpimed®-Injektion.  
**B** Typische Beispiele für Ergebnisse des Dekoder-Dermographen (aus Glaser und Türk 1982).  
**C** Schema der unspezifischen Reaktionsweisen (nach Perger 1989).

stung beteiligten Systeme zur Voraussetzung. Dabei treten oftmals neue funktionelle Eigenschaften auf, die aus der bloßen Summierung der Einzeleigenschaften der beteiligten Komponenten nicht erzielbar wären. Dies betrifft vor allem das im Verlauf der Evolution zunehmende Phänomen der Redundanz. Es bedeutet, daß ein System den Ausfall einzelner Komponenten oder Untersysteme dadurch kompensieren kann, daß andere Komponenten oder Untersysteme ganz oder teilweise auf kurze Zeit oder auf Dauer die Aufgaben eines gestörten Teilsystems bis zur Reparatur übernehmen können. In der Datenverarbeitung wird mit Redundanz der Anteil einer Nachricht beschrieben, der keine Information enthält und daher überflüssig (redundant) erscheint. Von bisher nicht genügend berücksichtigter Tragweite in Medizin und Biologie ist, daß Redundanz zur Fehlererkennung oder -korrektur genutzt werden kann. Minderung der Redundanz im System der Grundregulation ist immer mit erheblichen zellulären Funktionsstörungen verbunden. Bei Verlust der Vielfältigkeit der Grundsubstanzkomponenten, z.B. in malignen Tumoren, erfolgt eine entsprechende Abnahme der Redundanz der Grundsubstanz mit Funktionseinbußen des zellulären Abwehrsystems (Heine 1987). Die Fähigkeit der Immunzellen, zu erkennen, zu Gedächtnisleistungen und des Unschädlichmachens des »Ungleichen« bedarf daher des Zusammenspiels zwischen der phylogenetisch alten Grundsubstanz als Boden und dem evolutiv jüngeren spezifischen zellulären Immunsystem als Überbau.

Es ist daher einseitig, das Immunsystem nur als Abwehrsystem zu klassifizieren. Vielmehr ist es ein einheitliches System des Erkennens und des Kompromisses, der Balance zwischen Selbst und Nichtselbst. Es ist keineswegs auf einseitiges Bekämpfen oder Stärken ausgerichtet, sondern ist auf die Mitte zwischen den Polaritäten Selbst und Nichtselbst ausgerichtet.

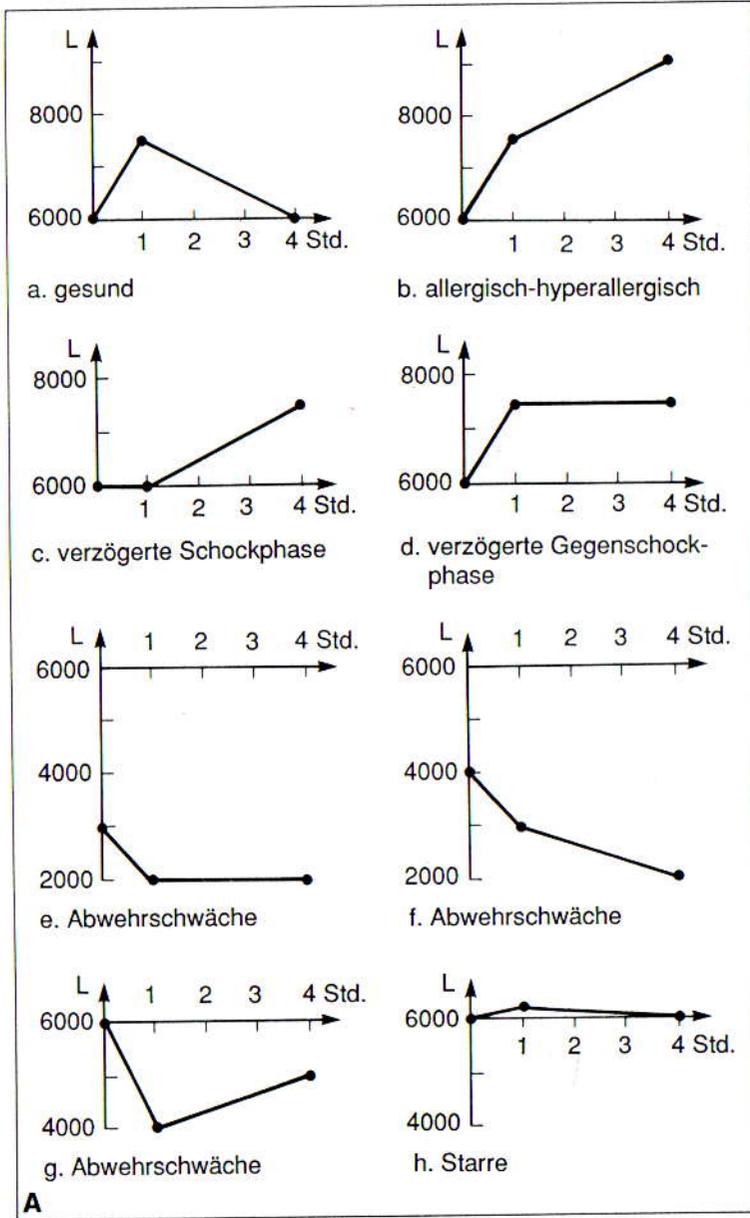
**Abwehrleistungen im System der Grundregulation**

Bevor es zu einer spezifischen zellulär gesteuerten Antigen-Antikörper-Reaktion kommt, reagiert zunächst die Grundsubstanz in einer typischen unspezifischen Weise. Es wird eine »Alarmreaktion« ausgelöst mit Schock-, Gegenschock- und Rekonvaleszenzphase (Selye 1952) (Abb. 24). Dabei treten stets entzündungsrelevante biochemische und biophysikalische Veränderungen der Grundsubstanz auf, wobei deren Wasserbindungs- und Ionenaustauschvermögen sowie viskoelastische Fähigkeiten verändert werden.

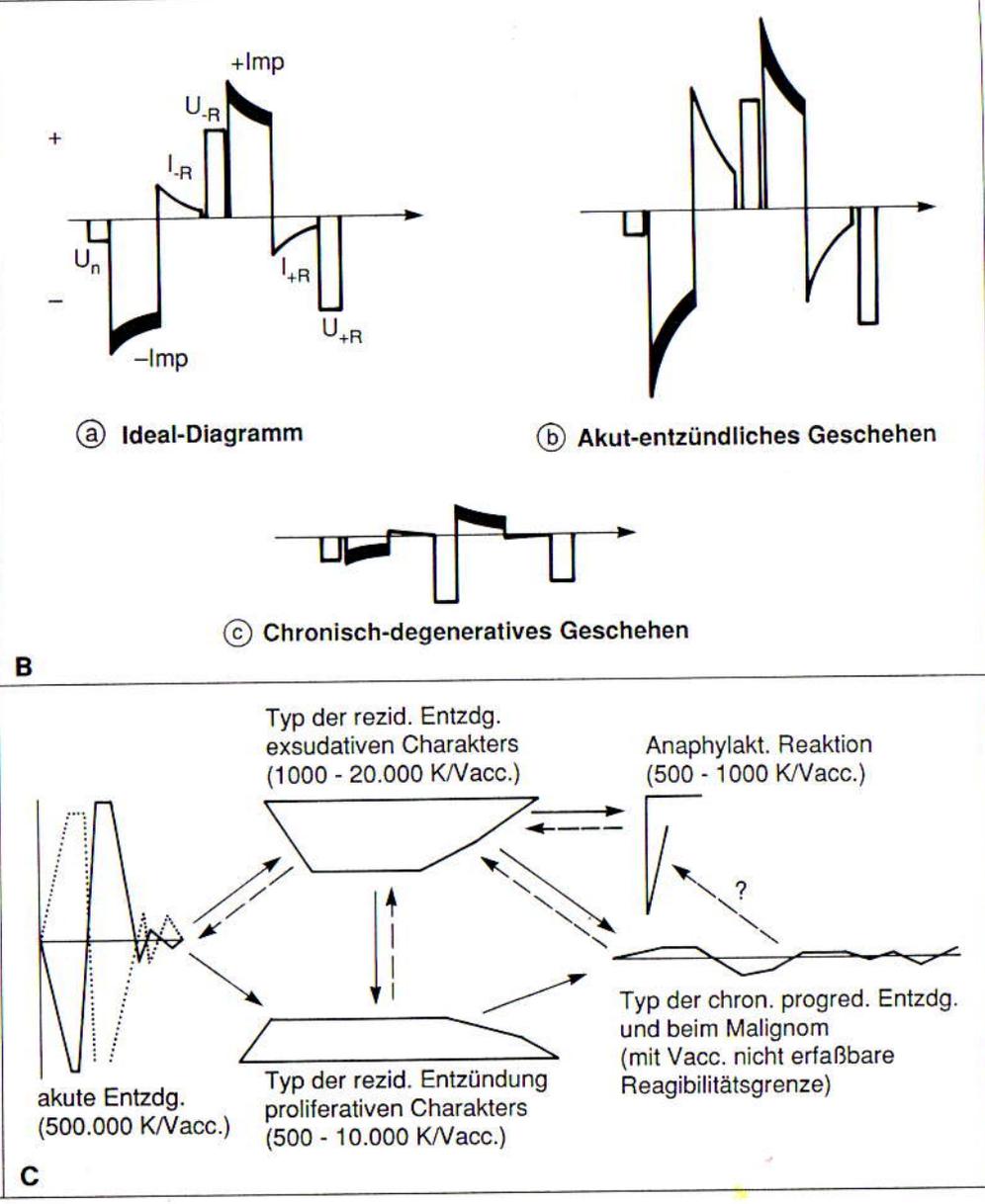
Die Bindegewebszellen reagieren darauf mit einer veränderten Grundsubstanzsynthese, die Organzellen mit spezifischen Syntheseleistungen. Diese rhythmische Reaktionsbereitschaft stellt einen wichtigen Stimulus nicht nur in der Entwicklung des Abwehrsystems, sondern überhaupt der Grundregulation dar. Allgemein ermöglichen Rhythmen eine enorme Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten Gegebenheiten. Dadurch erhält die Grundsubstanz in ihrer Reaktions- und Regulationsfähigkeit eine gewisse Autonomie, die es den Zellen überhaupt erst ermöglicht, ihr genetisches Programm sinnvoll umzusetzen. Es ist evident, daß dieser rhythmusabhängigen Autonomie dann erhebliche Gefahren drohen, wenn es zu Störungen der Mikrozirkulation und der Transitstrecken in der Grundsubstanz kommt. Vor allem Probleme aufgezwungener Rhythmusstörungen können die unspezifische Abwehrleistung der Grundsubstanz soweit schädigen, daß es letztlich zur Entwicklung chronischer Krankheiten, wie auch Tumoren kommen kann.

**Zivilisationsbedingte Schädigungen der Grundregulation**

Besonders Zivilisationsschädigungen, wie falsche Ernährung, Unterdrückung entzündlicher Reaktionen durch Antibiotika, vielfältige streßhafte Belastungen (u.a. frustrane Arbeit,



**Abb. 24**



mangelnde zwischenmenschliche Kontakte, Freizeit), Umwelteinflüsse, Chemotherapien können eine normale Grundregulation in eine chronisch veränderte Reaktionslage bringen. Damit sind immer auch mehr oder weniger ausgeprägte psychische Störungen verbunden, wie es z.B. die ständige Zunahme depressiv verstimmter Patienten zeigt. *Perger* (1989) hat in seinen Untersuchungen zur Schwermetallbelastung der Grundsubstanz und Dysbiosen des Darmes gezeigt, daß man es sich zu einfach macht, wenn man jede psychische Störung nur auf psychische Einflüsse bezieht. Am Beispiel der umwelt- und arbeitsplatz- bedingten toxischen Schwermetallbelastungen (vor allem mit Blei, Kadmium und Quecksilber) kann es zur Depotbildung im ZNS mit schweren psychischen Störungen kommen. In diesen Fällen handelt es sich nicht um psychosomatische Störungen, sondern um somatopsychische. Eine Behandlung mit Psychopharmaka wäre völlig obsolet. Häufig kann erst durch Ausschwemmung dieser Ionendepots (z.B. mit Zinkorotat) eine Besserung der psychischen Alterationen erreicht werden (*Perger* 1989). Es besteht daher bei Nichtbeachtung der Grundregulation permanent die Gefahr, Ursache und Wirkung zu verwechseln. Durch Schwermetallbelastung ist nicht nur die Rhythmik der Grundregulation gefährdet bis hin zur »Erstarrung«, sondern durch Störung intrazellulärer Enzymaktivitäten tritt zusätzlich eine Hemmung zellulärer und humoraler Immunreaktionen auf. Dazu kommt, daß offenbar Spurenelemente, als unentbehrliche Kofaktoren von Enzymen, durch einseitige Bodennutzung, falsche Ernährung sowie Dysbiosen des Darmes nur in vermindertem Maß für Zellfunktionen zur Verfügung stehen. *Perger* (1989) hat dies vor allem für den Serumzink-Spiegel nachweisen können. Zink allein aber ist an der Funktionsfähigkeit von ca. 50 Enzymen beteiligt, zu denen auch die der Immunglobulinsynthese gehören.

### Reaktivität der Grundregulation

An einem großen Patientengut hat sich über langjährige Untersuchungszeiträume zeigen lassen, daß die Reaktionsfähigkeit des Grundsystems sowohl in der Schock- als auch Gegenschockphase steckenbleiben kann (*Abb. 24*). Die Schockphase im akuten entzündli-

chen Geschehen ist sympathikus-gesteuert mit den typischen Entzündungszeichen Rötung, Schwellung und Schmerz. Dies ist ein Hinweis auf die Freisetzung und Entwicklung vasoaktiver Substanzen (u.a. Histamin, Bradykinin, Prostaglandine, Leukotriene) sowie von Grundsubstanz abbauenden proteolytischen und hydrolytischen Enzymen. Daran sind wesentlich Mastzellen beteiligt, die sich sympathikotrop auf die Endigungen sympathischer Nervenfasern zubewegen und auf Katecholamine mit Degranulation reagieren. Das akute Entzündungsgeschehen läuft im sauren Milieu ab, Elektrolyte und Immunglobuline sind verringert. Das Verharren in der Schockphase führt zum Typ der rezidivierenden Entzündung exsudativen Charakters (Dauer der Schübe ca. 6–8 Wochen). Die Grundsubstanz versulzt gelartig, die Gefahr anaphylaktischer und autoaggressiver Reaktionen steigt. Ein Beispiel für dieses chronische Geschehen ist die multiple Sklerose (*Perger* 1989). Diese abbauende Tätigkeit wird anscheinend von starken geistig-psychischen Irritationen mitprovoziert und begleitet.

Die Gegenschockphase ist parasympathikus-gesteuert (*Abb. 24*). Die Entzündungszeichen können zunächst fortbestehen. Im chronischen Verlauf fehlen sie häufig. Sie können in den Typ der rezidivierenden Entzündung proliferativen Charakters (Dauer der Schübe bis zu ca. 6 Monaten) einmünden. Das Geschehen läuft im Alkalischen bei erhöhtem Elektrolyt- und Immunglobulinspiegel ab. Es besteht die Gefahr des Überganges in eine chronisch progrediente Entzündung, u.U. mit Entwicklung maligner Tumoren (*Perger* 1989), ein Beispiel ist die chronische Polyarthrit. Kennzeichnend ist eine überschießende Tätigkeit der Grundsubstanz.

Den chronischen Zuständen geht eine »Blockade« bzw. »Starre« der Grundregulation voraus, d.h., es läßt sich durch Reiz keine typische Schock- und Gegenschockphase mehr auslösen (*Lutz und Pischinger* 1949, *Perger* 1989, dort Lit.). Allerdings muß genau abgeklärt werden, ob nicht eine vorübergehende »Lähmung« vorliegt.

Die Reaktionsmuster der Grundsubstanz sind immer mit Veränderungen der Immunglobuline (IgA, IgM, IgG) korreliert (Übersicht bei *Perger* 1989); ein wichtiger Hinweis auf eine enge Verschaltung spezifischer Immunreaktionen mit der Regulationsfähig-

keit der Grundsubstanz. Daraus ergibt sich als wichtige Schlußfolgerung, daß bei Regulationsblockierung der Grundsubstanz eine Aktivierung immunologischer Funktionen ebenfalls verhindert wird. »Dies geschieht im zentralen Bestreben eines offenen energetischen Systems, wie es der menschliche Organismus ist, das Leben zu erhalten und größere Schäden zu vermeiden. Schätzt ein Organismus eine Aktivierung der Immunvorgänge als

bedrohlich ein, so unterbindet er sie mit allen seinen Möglichkeiten. Diese Vorgänge sind mit einem hohen Energieaufwand verbunden. Jedenfalls ist dieser Aspekt bei den chronischen Erkrankungen ernstlich zu erwägen« (Perger 1989). Dies gilt auch für maligne Tumoren, bei denen ebenfalls Grundsubstanzveränderungen auftreten, die zur Funktions- und Orientierungslosigkeit der Lymphozyten führen.

## 7. Grundsubstanz und Glykokalyx im ZNS

### Histophysiologie der GAGs im ZNS

Damit die Neuromodulation regelhaft ablaufen kann, muß eine entsprechende Grundsubstanz als Molekularsieb zwischen den Nervenzellen und ihren Fortsätzen eingelagert sein. Proteoglykane scheinen nur einen geringen Anteil an der Grundsubstanz des ZNS zu haben (Beteiligung an Synapsen *s.S.* 95), um so mehr jedoch die GAGs (Übersicht bei *Bachhawat* und *Das* 1982). Diese sorgen genauso wie die PG für die Beweglichkeit von Ionen, nichtionisierter Substanzen, Wasser und großen Molekülen. (Auch hier dürften temporäre Ringschlüsse der GAGs mit hydrophober Innen- und hydrophiler Außenseite das entscheidende Transportmittel sein).

GAGs spielen daher eine entscheidende Rolle in der Funktion und Differenzierung des ZNS. Den größten extrazellulären Anteil haben Hyaluronsäure (HA) und Chondroitinsulfat (Ch-S) gefolgt von Heparansulfat (HS), das im wesentlichen an der Oberfläche neuronaler Membranen auftritt. 50% des Ch-S und 20% der HA und HS wurden in Gehirnhomogenaten in löslicher Form gefunden, wobei ein gewisser Anteil auf Zytoplasma, Zellkern und Zellorganellen entfällt. Ch-S tritt praktisch nur in Astrozyten auf. Sie sind im ZNS u.a. zuständig für die Synthese von Grundsubstanz (*Kiang* et al. 1978, *Margolis* et al. 1975). Bei 7 Tage alten Ratten waren 90% der HA mit Wasser extrahierbar, im Unterschied zu 15% bei adulten Tieren. Vom 7. bis 10. postnatalen Tag nahm im Gehirn von Ratten die HA um 50% ab, die anderen GAGs nahmen ebenfalls, aber in geringerem Umfang ab. *Margolis* et al. (1975) folgerten daraus, daß pränatal und im noch jungen Gehirn vor allem die HA die Funktion der Wasserretention habe, um eine leicht zu permeierende Grundsubstanz zu gewährleisten. Dadurch würde nicht nur der Stoffwechsel, sondern auch die Wanderung der Neuronen und Differenzierung des ZNS unterhalten. Es liegt offenbar eine enge Korrelation zwischen Gehirnreifung und GAG-Synthese vor. Denn während der Ontogenese läuft in der Zeit vor der Myelinisierung der Axone (Embryonalphase; beim Menschen bis einschließlich 12. Entwicklungswoche) eine

hohe Synthese sulfatierter GAGs ab. Während der Myelinisierung steht die Sulfatierung und Sialinisierung der in der Zellmembran wurzelnden Glycosphingolipide (Zerebroside und Ganglioside) im Vordergrund. Die GAGs haben eine wichtige Funktion in der Regulation der Myelogenese durch Kontrolle der die Myelinscheiden bildenden Oligodendrozyten (*Bachhawat* und *Das* 1982).

Experimentell konnte an jungen Mäusen nach Entnahme der Schilddrüse gezeigt werden, daß sich die Sulfatierung von ChS verminderte, HS und HA jedoch unverändert blieben. Auch der das energiereiche Sulfat liefernde PAPS-Enzympool und die PAPS-Zerebrosid- und Gangliosid-Sulfotransferasen waren normal. In weiteren Experimenten wurde bei allergischer Enzephalomyelitis ebenfalls eine verminderte Sulfatierung von ChS gefunden (*Vasan* et al. 1971). Bei prä- und postnatalem Proteinmangel kann aufgrund der RNS-Störungen ganz allgemein keine regelhafte Grundsubstanz entwickelt werden. Beim Menschen (Kindern) ist dafür die Proteinmangelkrankung Kwashiorkor ein Beispiel. Dabei tritt u.a. eine Labilisierung der lysosomalen Membranen auf mit erhöhter Freisetzung und Ausscheidung von Arylsulfatase und Sulfat bei gleichzeitig zuwenig ChS mit vermindertem Sulfatierungsgrad. Gegenüber normal entwickelten Kindern konnte nur die Hälfte des Totalbetrages an PG/GAGs nachgewiesen werden, jedoch war HA erhöht. Der niedrige ChS-Anteil und vermehrtes HA weisen auf eine niedrigere Entwicklungsstufe des Gehirns bei dieser Erkrankung (*Bachhawat* und *Das* 1982). Auch bei Vitamin-A-Mangel oder Überschuß ist der Sulfatmetabolismus pathologisch erniedrigt (*Lucy* und *Dingle* 1962, *Mukherje* und *Bachhawat* 1965).

Nach *Pycock* et al. (1975) sind GAG vom Typ des Heparansulfats (HS) an der Speicherung von Katecholaminen in Neurotransmittervesikeln beteiligt. (Dieser Verhalt muß sich auch auf andere Neurotransmittersubstanzen beziehen, da in den präsynaptischen Nervenendigungen gleichzeitig auch Neuropeptide auftreten [Endorphine, Enkephaline, Cholezystokinin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP)] usw.). Dabei soll Heparansulfat durch

Aktivierung des Schlüsselenzyms Tyrosinhydroxylase die Katecholaminsynthese regulieren. Die GAGs in den Neurotransmittervesikeln (Synaptosomen) scheinen an Synapsen mit Azetylcholin als Neurotransmitter (u.a. limbisches System, myoneurale Synapsen) die Azetylcholinesterase im synaptischen Spalt zu stabilisieren (Bon et al. 1978). Bei Funktionsstörungen der Azetylcholinesterase treten verschiedene Formen der Myasthenie auf.

Die große Bedeutung der GAGs in der Funktion des ZNS geht auch daraus hervor, daß bei allen Mukopolysaccharidosen mit Störungen der Gehirn- und Nervenfunktionen vermehrt Heparansulfat auftritt (Bachhawat und Das 1982). Bei der Alzheimer- Demenz wurden extrazelluläre GAG-haltige Plaques beobachtet (Margolis 1953, D'Angelo und De Giacomo 1958). Bei Schizophrenien sind die GAGs in der grauen Substanz und im Hypothalamus vermindert, ebenso der GAG-Spiegel im Urin. Dabei stellt HA ein Drittel der ausgeschiedenen GAGs dar, die bei normalen Kontrollen kaum im Harn erscheinen (Varma et al. 1974).

### **Glykokalyx der Nervenzellen**

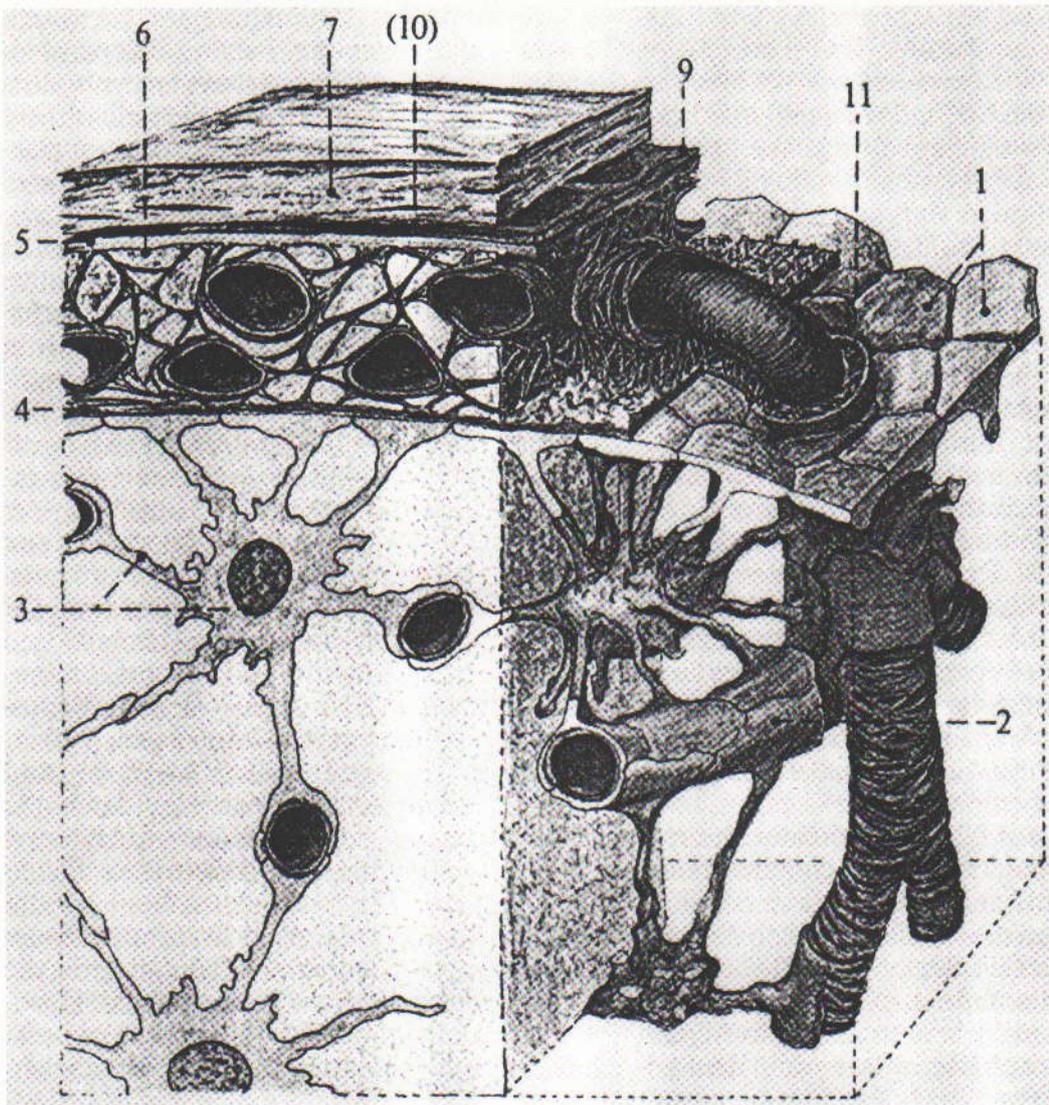
Die Grundsubstanz des ZNS geht direkt in den Zuckeroberflächenfilm (Glykokalyx) der Nervenzellen und ihre Fortsätze (Axone, Dendriten) über (Abb. 32). Gegenüber der Glykokalyx der peripheren Zellen und Gliazellen enthält die der Nervenzellen vermehrt Ganglioside. Diese Substanzgruppe verleiht der nervalen Glykokalyx eine stark negative Ladung, die für die Erregungs- und Ionenkanalbildung, d.h. Depolarisation der Zellmembran, von entscheidender Bedeutung ist (Übersicht bei Hakomori 1986). Entlang der Oberfläche der Axone überwiegen Monosialoganglioside; Polysialoganglioside finden sich vermehrt an den Axonenden. Da Sialinsäurereste alle wesentliche Funktionen einer Zelle beeinflussen, sind die Ganglioside nicht nur ein Strukturglykolipid, sondern sie spielen auch eine dynamische Rolle in der neuronalen Funktion. In vitro hat ein Verlust der Sialinsäurereste von Gehirngewebe (z.B. Sauerstoffmangel) einen Verlust der elektrischen Erregbarkeit der Neuronen zur Folge. Zugabe von Gangliosiden stellt die Funktion wieder her. Dies dürfte wesentlich durch die Bindungs-

und Austauschfähigkeit ein- und zweiwertiger Kationen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) an die Sialinsäurereste gekoppelt sein. Auch Polykationen (z.B. Protamin) werden von Gangliosiden stark gebunden, wodurch die Erregbarkeit eines Neurons unterbrochen werden kann (Übersicht bei Lehninger et al. 1982). Die Glykokalyx der Membranen des die Axone einhüllenden Myelins enthält dagegen überwiegend Glykosphingolipide ohne Sialinsäure. Jedoch tragen die Glykoproteine der Glykokalyx aller Nervenzellen und ihrer Fortsätze endständig an ihren Oligosaccharidketten negativ geladene Sialinsäurereste. Die gesamte neuronale Zelloberfläche trägt somit, wenn auch unterschiedlich stark, eine negative Ladung. Der Zellmembran-Glykokalyx-Komplex weist molekulare Asymmetrie auf, wodurch überhaupt erst vektorielle enzymatische Aktivitäten möglich werden, vor allem der für die Erregungsbildung (Depolarisation) energiegekoppelte extra-intrazelluläre Austausch von Natrium- und Kaliumionen. Dadurch werden membranständige Enzyme (ATPasen) bzw. Enzymkomplexe (G-Proteine, cAMP, c-GMP) aktiviert, die die Informationen ins Zellinnere weiterleiten (Lehninger et al. 1982, Hakomori 1986). Als Proteoglykan stellt Heparansulfat PG ein wichtiges Strukturelement von Synapsen dar, sowohl der beteiligten Membranen wie des synaptischen Spaltes (synaptischer Extrazellulärraum). Hps-PG ist außerdem ein wichtiger Bestandteil der cholinergen synaptischen Vesikel und wird nach Freisetzung z.T. wieder in das Axonende zurückgenommen und neu verwertet. Dabei scheint es wesentlichen Einfluß auf den »Reentry«-Prozeß der im Überschuß freigesetzten Neurotransmitter und Neuropeptidsubstanzen zu haben (Übersicht bei Wight und Mecham 1987).

Der hohe HA- und ChS-Anteil in der Grundsubstanz des ZNS sorgt bereits für einen negativ geladenen elektrostatischen Grundtonus, der im Bereich neuronaler Oberflächen durch Sialinsäure eine zusätzlich negativ geladene Komponente erhält.

### **Neuronales Bindegewebe**

Die Aufgabe der Grundsubstanzsynthese und ihres Abbaues übernehmen im ZNS die Gliazellen (»neuronales Bindegewebe«), von



### Abb. 32 Neuroglia

Oberflächliche und perivaskuläre Gliamembran des ZNS (Membrana gliae limitans superficialis (1) et perivascularis (2).

Die Gliamembranen grenzen die Oberfläche des ZNS und die eindringenden Blutgefäße ab. Zwischen die Astrozyten und ihre Fortsätze (3) sind die anderen nervösen Elemente und Grundsubstanz als Neuropil eingebaut. Der Membrana gliae limitans superficialis liegt außen die Pia mater (4) an. Über ihr liegt die Arachnoidea (5). Beide sind durch feine mit Plattenepithel überzogene Kollagenfasern mit der Pia mater verbunden. Im völlig epithelial ausgekleideten Spatium subarachnoideale (leptomeningicum) (6) verlaufen zahlreiche Blutgefäße, begleitet von feinsten vegetativen Nervenfasern, umspült von Liquor cerebrospinalis. Der Arachnoidea liegt die Dura mater (7) an. Zwischen beiden vermittelt ein plattes, häufig mehrschichtiges subdurales Epithel (9), wodurch bei Präparation der Eindruck eines Subduralraumes (Spatium subdurale 10) entstehen kann. Die in die nervöse Substanz eindringenden Blutgefäße werden eine Strecke weit vom Spatium subarachnoideale begleitet (Virchow-Robinscher Raum) (11). Auf dem Niveau der Kapillaren fehlt diese Bindegewebshülle. Die Kapillaren werden nun direkt von astrozytären Gefäßfüßchen umschlossen, die sich direkt als Membrana gliae limitans perivascularis (2) der Basallamina des Kapillarendothels anlegen (Blut-Hirnschranke).

denen die Astrozyten zahlenmäßig und funktionell am bedeutendsten sind. Sie stellen während der Ontogenese des ZNS eine Art Leitgerüst für die Nervenzellen und ihre Fortsätze dar, die sie außerdem mit Wachstumsfaktoren versorgen. Die Astrozyten bilden mit ihren an den Enden verbreiterten Fortsätzen («Gliafüßchen») sowohl eine Grenzmembran um die Gefäßwände (*Membrana limitans gliae vascularis*) und an der Oberfläche des ZNS (*Membrana limitans gliae superficialis*) (Abb. 32). Die Gliafüßchen sind dabei vom perivaskulären Bindegewebe und Gewebe der weichen Hirnhaut durch eine Basalmembran getrennt. Elektronenoptisch stehen die Gliafüßchen untereinander durch Nexus (gap junctions) in Verbindung, sind also elektrotisch gekoppelt. Durch die ca. 3 nm breiten Interzellularspalten kann der Liquor im Extrazellularräum, d.h. in der Grundsubstanz, mit dem Liquor des Subarachnoidealraumes kommunizieren. Auf diese Weise kommt eine dauernde Liquorbewegung vom Zentralkanal und den Ventrikeln bis in den Subarachnoidealraum zustande.

Die Astrozyten bilden ein dreidimensionales Maschenwerk, das vom Ependym um den Zentralkanal bis an die Oberfläche des ZNS reicht. Sie füllen die Räume zwischen Nervenzellen, anderen Gliaelementen und den Gefäßen so dicht aus, daß die spaltförmigen Extrazellulärräume nicht breiter als 20 nm werden (5–7% des Hirnvolumens). Aufgrund der Synthesefähigkeit von GAGs sind die Astrozyten in der Lage, den Inhalt der extrazellulären Spalträume zu kontrollieren.

Die perivaskulären Astrozytenfortsätze enthalten Primärlysosomen, die bei Störungen im Gefäßsystem mit perivaskulären Veränderungen (z.B. Ödemen), mit einer reaktiven Vermehrung ihrer Primärlysosomen und Anschwellen ihrer Fortsätze reagieren (Hirnödem). Über ihre Dendriten können die Astrozyten Substanzen intrazellulär aufnehmen und verdauen sowie lysosomale Proteasen extrazellulär freisetzen.

Lamellenförmige Astrozytenfortsätze umgeben marklose feine Axonbündel, sie bedecken Synapsen sowie die synapsenfreien Oberflächen von Nervenzellen. Zwischen benachbarten Nervenzellen bilden Astrozytenfortsätze Gliabarrieren, die nur an den Synapsen unterbrochen sind. Die Astrozyten scheinen daher eine Funktion bei der inter-

neuronalen Kontaktaufnahme und Informationsübermittlungen zu haben. Biochemisch unterscheiden sich die Astrozyten von allen anderen Nerven- und Gliazellen durch ein spezifisches fibrilläres saures Protein im plasmatischen Zytoskelet (Übersichten bei Leonhardt 1986; Kimmelberg und Norenberg 1989).

Die Astrozyten setzen über ihre Dendriten nicht nur GAGs frei, sondern auch hochaktive kleine Moleküle (u.a. Nukleotide, Wachstumsfaktoren), über die sie in informativen Kontakt zu ihrer Umgebung treten («Dendritensekretion»). Durch die »Dendritensekretion« sorgen die Astrozyten für ein ganz bestimmtes Ionenmilieu und damit elektrostatischen Grundtonus in der Umgebung der Nervenzellen, wodurch diese überhaupt erst ihre Funktionsfähigkeit erhalten. Astrozyten regulieren somit den Gehirnstoffwechsel. Sie haben eine Schlüsselrolle im Umsatz und Transport von Glutamat und Gamma-Aminobuttersäure (GABA), zwei wichtigen Neurotransmittern. Astrozyten können auch überschüssige Neurotransmittersubstanzen und ihre Abbauprodukte aufnehmen, damit die Synapsen funktionsfähig bleiben. GABA und Glutamat werden in die Aminosäure Glutamin umgebaut und auf diese Weise wieder zum Ausgangspunkt neuer Transmittermoleküle. Dies hat sicher große Bedeutung für die glutamatempfindlichen Neuronen im Hypothalamus, die einen wichtigen Knotenpunkt im neuropsychimmunogenen Geschehen bilden. Ein besonderes Problem ergibt sich bei sogenannten Glianarben. Verletzungen des ZNS heilen durch lokale Astrozytenvermehrung ab, wobei unphysiologische Milieuverhältnisse in der Grundsubstanz entstehen können mit der Gefahr der Entwicklung von Anfallsleiden.

### **Immunkompetenz von Astrozyten**

Die Astrozyten nehmen auch die Immunkompetenz im ZNS wahr (Kimmelberg und Norenberg 1989). Wie die antigenpräsentierenden Zellen verfügen auch die Astrozyten über die Haupthistokompatibilitätskomplexe I und II (MHC I und II) und stellen damit ein für das Nervengewebe eigenes Abwehrsystem dar. Die jenseits der Blut-Gehirnschranke in Begleitung des Gefäßbindegewebes auftretenden Mikrogliazellen (Hortega-Glia) stellen

dagegen Makrophagen mesenchymalen Ursprungs dar, die unter normalen Verhältnissen nicht in das Nervenparenchym eindringen. Auch für Granulozyten und alle Formen der Lymphozyten stellt die Blut-Gehirnschranke unter physiologischen Bedingungen eine geschlossene Barriere dar. Über »Dendritensekretion« können sie jedoch mit den Mikrogliazellen über informative kleine Moleküle (Nukleotide, Monoamine, Prostaglandine usw.) in Rückkopplung treten, so daß das Astrozytensystem mit dem peripheren Abwehrsystem in ständigem informativem Kontakt steht (Murabe und Sano 1982, Kimmelberg und Norenberg 1989). Für diese Vermittlerrolle spricht auch, daß der häufigste Rezeptor auf der Astrozytenmembran von adrenergem Typ ist, ein  $\beta$ -Rezeptor, der Noradrenalin bindet (Kimmelberg und Norenberg 1989). Die noradrenergen Neurone im ZNS besitzen soma-dendritische und/oder präsynaptische  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren, die bei Aktivierung die Freisetzung von Neurotransmittern hemmen (Übersicht bei Limbird 1988) (vgl. S. 13). Auf die Bedeutung der koordinierenden Wirkung von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin) im neuropsychimmunologischen Geschehen wurde bereits verschiedentlich hingewiesen. Die Fähigkeit der Astrozyten zur Grundsubstanzsynthese und Abwehr gliedert sie in den Zirkadianrhythmus der Grundsubstanz ein. Sie sind dadurch nicht nur am normalen und krankhaften Geschehen des ZNS beteiligt, sondern an der Grundregulation des gesamten Organismus. Bekannt ist zum Beispiel, daß Patienten mit schwerer Leberzirrhose neurologische Symptome entwickeln. Ähnlich können bei Säuglingen und Kindern nach fieberhaften Infekten der Atemwege zentralnervöse Störungen auftreten (Reye-Syndrom). Die Vermittlerrolle der Astrozyten macht es auch wahrscheinlich, daß sie an psychischen Erkrankungen beteiligt sind (Kimmelberg und Norenberg 1989).

Das Milieu der neuronalen Grundsubstanz hat besondere Fühler in den Nervenzellen und Astrozyten des Hypothalamus. Von diesem Zentrum aus ziehen Nervenfasern zu neurosekretorischen Nervenzellen, die sich im gesamten ZNS nachweisen lassen, besonders aber wieder im Hypothalamus. Die lokal freigesetzten neuronalen Peptidhormone modulieren wiederum die Astrozytenfunktion und wirken auf die Nervenzellen zurück. So

hemmen z.B. Beta-Endorphin, Somatostatin und TRH (Thyreotropin-releasing-Faktor) im ZNS den spontanen Aktionsstrom von Neuronen; Substanz P, Angiotensin und andere verstärken ihn. Damit werden diese im Gehirn verteilten Neurohormone zu Neuromodulatoren (Pfeiffer 1976).

### Schwermetallbelastung neuronaler Grundsubstanz

Perger (1989) hat bei seinen Untersuchungen zur Schwermetallbelastung der Grundsubstanz darauf hingewiesen, daß durch die umwelt- und arbeitsplatzbedingten Erhöhungen der Schwermetallionen Pb, Cd und Hg nicht nur die zellulären und humoralen Immunreaktionen gehemmt und lokale Enzymaktivitäten gestört würden, sondern es auch zur Depotbildung im ZNS kommen könne mit erheblichen psychischen Störungen, vor allem depressiven Verstimmungen. Der hohe Anteil negativer Ladungen der GAGs und Glykokalyxkomponenten erleichtert erheblich die Bindung von Schwermetallkationen. Erst die Ausschwemmung dieser Ionen-Depots beseitigt die psychischen Alterationen (Perger 1989).

Die Belastung durch Umweltschadstoffe und Mangel an essentiellen Spurenelementen, Vitaminen und Aminosäuren durch jahrelange Fehlernährung besonders im Alter führen zum Nachlassen der bioelektrischen Kräfte aller an den Assoziationsleistungen beteiligten Neuronen und des Immunsystems. Dadurch wird die Fähigkeit, Umweltereignisse sicher in ihrer Wertigkeit einzuordnen und zielstrebig zu reagieren, ebenso gestört wie die wirksame Einprägung und nachhaltige Fixierung neuer Fakten. Der Verlust der Assoziationsbreite führt zu Insuffizienzgefühlen, die – meist aus Gründen der Selbstachtung verdrängt – als Angst erscheinen (wobei Serotoninmangel zu diskutieren wäre). Angst löst nichtrealisierte Flucht- und Angriffsbestrebungen aus, denen im vegetativen Bereich über die Ausschüttung von Katecholaminen ergotrope Reaktionen (Tachykardie, Extrasystolie, Blutdruckdysregulationen, Motilitäts- und Sekretionsstörungen im Magen-Darm-Trakt u.a.) und im Bereich des Bewegungsapparates motorische Unruhe, Muskelverspannungen und Tremor folgen.