

1.4 Grundregulation

1.4.1 Historische Zusammenhänge

Organismen sind evolutive, selbstreproduzierende, energetisch offene und zweckbestimmte Systeme, die selbst aus einer Vielzahl untereinander und mit der Umwelt wechselwirkender Subsysteme bestehen. Diese auf Wiener (1963) und v. Bertalanffy (1975) zurückgehende kybernetische Sichtweise hat ihren Ursprung in einem Natur- und Medizinverständnis, das mit Entstehen der Hochkulturen einsetzte (etwa 500 v. Chr., „Achszeit“ nach Jaspers) (Ackerknecht 1977, Jaspers 1953). Dabei spielen für die Erkenntnisgewinnung in der antiken Medizin natürliche Gegensätze wie innen: außen, schwach: stark, feucht: trocken usw. eine entscheidende Rolle. Die Einzelkomponenten lassen sich kombinieren, z. B. kalt: trocken, warm: außen usw., wodurch dynamische Verhältnisse beschrieben werden können, wie sie u. a. auch für phasenhafte Krankheitsabläufe gelten (Heine 1993). Besonders in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) wurden antithetische Begriffspaare wie Yin: Yang und ihre „Wandlungsphasen“ zu einer Gesundheitslehre weiterentwickelt, die zur Grundlage der Akupunkturtherapie geworden sind (Heine 1993, 2004c). Auch die altindische Ayurveda-Medizin weist in ihrer Wind-Atem-Anschauung und der Gleichgewichtsphysiologie der bestimmten Elemente Luft, Galle und Schleim mit ihren krankheitsverursachenden Störungen Beziehungen zum westlichen und chinesischen System natürlicher Entsprechungselemente auf. Aus den Gegensatzpaaren wurde in den Hochkulturen eine Symbolik entwickelt, die sich auf die vier „Urelemente“ Feuer, Wasser, Luft und Erde bezog (Eckart 1990, Nutton 2004).

Die hippokratische Medizin hat daraus eine Krankheitslehre entwickelt, in der sie den einzelnen vier Elementen jeweils eine Körperflüssigkeit zuordnete: Das Feuer hatte seine Entsprechung in der „gelben Galle“ (Cholé), das Wasser im „Schleim“ (Phlegma), mit der Luft korrespondierte das „Blut“ (Sanguis) und die Erde wurde durch die „schwarze Galle“ (Melancholé; meinte die dunkle, halbflüssige Milzpulpa) repräsentiert (Ackerknecht 1977, Nutton 2004). An der Funktion des menschlichen Leibes seien alle diese vier „Säfte“

(humores) beteiligt, allerdings in unterschiedlicher Weise. Beim Gesunden sollten die Säfte in einem ausgewogenen Mischverhältnis stehen, wobei die nicht krankhafte Prävalenz eines der Säfte einem bestimmten Temperament bzw. Konstitution entspräche. Bis in unsere Zeit werden Choliker, Phlegmatiker, Sanguiniker und Melancholiker unterschieden.

Die Säftelehre hat sich besonders unter dem Einfluss von Galen (129–199 n. Chr.) zur **Humoralpathologie** weiterentwickelt. Wichtigste diagnostische Methoden waren Harnschau (Uroskopie) und Pulsqualitäten. Therapeutisch wurden vor allem evakuierende Maßnahmen (Aderlass, Schröpfen, Förderung der Harnentleerung, Schwitzen, Abführen, Erbrechen) angewandt. Ziel war es, das Missverhältnis der Säfte (**Dyskrasie**) wieder auf eine harmonische, gute Mischung (**Synkrasie**, **Eukrasie**) zurückzuführen. Dieses gegensteuernde Therapieprinzip („*contraria contrariis*“) hat sich bis heute, vor allem in der Komplementärmedizin, erhalten (Ackerknecht 1977, Nutton 2004).

Der letzte große Vertreter der Humoralpathologie war der Wiener Pathologe Carl v. Rokitansky (1804–1878), ein Zeitgenosse Rudolf Virchows (1821–1902), dem Begründer der Zellulärpathologie (Heine 2004c). C. v. Rokitansky hatte aufgrund seiner großen autoptischen Erfahrung die Schwäche der Humoralpathologie klar erkannt: „Sie wäre lediglich ein auf Empirie gegründetes Theoriegebäude, das sich für keine systematische Einteilung von Krankheiten (Nosologie) eignete“ (Eppinger 1949). Um Abhilfe zu schaffen, hatte C. v. Rokitansky mit den ab 1850 einsetzbaren, leistungsfähigen Lichtmikroskopen und aufkommender histologischer Technik begonnen, seine Vorstellung einer modernen Humoralpathologie („Krasenlehre“) zu entwickeln. Deren funktionelle Basis sah er im Blut, das im Bereich der Endstrombahn ernährende „Säfte“ an die Gewebe abgab, die auch über die Endstrombahn entsorgt würden (Rokitansky 1846, Eppinger 1949). Aufgrund der damals und auch heute noch für Routinehistologie angewandten Technik der Gewebebehandlung (Entwässern, Paraffineinbettung) konnten und können keine „Säfte“ dargestellt werden. Die Zelle, nach Virchow die „wahrhaft organische Einheit“, war jedoch abbildbar, wodurch sich dessen Krank-

heitslehre, nach der alle Krankheitszustände des Organismus auf krankhafte Veränderungen der Körperzellen zurückgeführt werden können, anschaulich darstellend ließ (Virchow 1858, Ackerknecht 1977, Eckart 1990). Die von Virchow vorgelegten Tatsachen, publiziert in seiner *Cellularpathologie* (1858), führten schließlich zum Zusammenbruch der Humoralpathologie. Rettungsversuche seitens französischer Mediziner (zuletzt Lumière 1927) hatten keinen Erfolg. Jedoch hat sich die wertvolle Vorstellung der Humoralpathologie, dass „Krankheit nur eine lokale Manifestation einer allgemeinen Stoffwechselstörung ist und dass sie daher am besten durch stoffwechselerbessernde, entzündungshemmende und blutreinigende Mittel, also durch allgemein eingreifende, den ganzen Körper beeinflussende Maßnahmen zu behandeln sei“ (Eppinger 1949), in der Komplementärmedizin erhalten.

Im anglo-amerikanischen Raum spielte die Diskussion um die Humoralpathologie keine Rolle. Denn mit Beginn der Aufklärung im 17. Jahrhundert (Bacon 1561–1626, Descartes 1596–1659 und Vesalius 1514–1564) setzte sich dort schnell die kausal-analytische Denkweise auch in der Medizin durch. Danach hat jede Störung einen lokal definierbaren Anfang und einen anatomisch bestimmbareren Sitz (Eckart 1990, Nutton 2004). Diese Überzeugung liegt letztlich auch der Virchow'schen Zellularpathologie zugrunde.

Die Vorstellungen C. v. Rokitanskys wurden von Hans Eppinger (1875–1948; Ordinarius für Innere Medizin in Wien) unter Beachtung der Virchow'schen Zellularpathologie in seiner *Permeabilitätspathologie* fortgesetzt. Eppinger (1949) schreibt in der Einleitung seines Werkes: „[...] gleichgültig, ob man zum Studium normales oder pathologisch verändertes Gewebe heranzieht, immer stößt man auf dasselbe Gefüge, nämlich die große Betriebsgemeinschaft Blut-Kapillarwand-Interstitium-Gewebzelle-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. In dem Sinne ist für mich die Permeabilitätspathologie auch die Lehre vom Krankheitsbeginn geworden [...] Die Beurteilung dieses Geschehens, speziell die Erforschung der diesen Mechanismus unterhaltenden Triebkräfte, begegnet großen Schwierigkeiten, denn

das Terrain, auf dem sich diese Austauschvorgänge abspielen, ist nur schwierig einer direkten Betrachtung zugänglich [...] Vieles, was sich mir dabei als Neuland erwies, ist schon mehr oder weniger richtig von den Humoralpathologen vorausgeahnt worden; jedenfalls steckt in dieser alten Lehre so mancher richtige Kern, weswegen ich es begrüßen würde, wenn sich bald eine bleibende Verbindung zwischen Zellular- und Humoralpathologie anbahnen ließe, allerdings unter der einzig möglichen Voraussetzung, dass die neue Säftelehre einen ebenso gesunden wissenschaftlichen Unterbau erfährt, wie er für die Zellularpathologie schon seit langem erfolgreich errichtet wurde, [...] vielleicht bedeutet meine Permeabilitätspathologie, die ebenfalls eine Vereinigung von Zellular- und Humoralpathologie anstrebt, den ersten vorsichtigen Schritt auf diesem schwierigen, aber – wie ich glaube – sehr aussichtsreichem Wege.“ (Eppinger 1949)

Ricker (1925) hatte in seiner *Pathologie als Naturwissenschaft* ebenfalls auf die überragende Bedeutung der Endstrombahn im Krankheitsgeschehen hinweisen. Im Sinne einer Ganzheitsmedizin haben Eppinger und Ricker völlig Recht, „dass bei den uns besonders interessierenden Krankheiten mehr oder weniger alle Kapillaren unseres Organismus einen Schaden davontragen“ (Eppinger 1949). Der dabei als Erstes zu beobachtende perikapilläre feine, praktisch eiweißfreie ödematöse „**Begleitstreifen**“ kann sich bei Fortdauern der Noxe zur serösen Entzündung entwickeln, mit zunehmender Verbreiterung des Raumes zwischen jetzt eiweißdurchlässigen Kapillaren und Zellen. Damit ist eine Schädigung ihrer Ver- und Entsorgung eingetreten (**Abb. 2**). Eppinger hat u.a. darauf hingewiesen, dass die Kapillaren der oberen Extremitäten auch bei Pneumonie und akuter Hepatitis für Plasmaeiweiß durchlässig werden. Allgemein bekannt sind kutane Paraneoplasien bei nichtmetastatischen Hautveränderungen unter Chemotherapie, Hautveränderungen bei kardio-pulmonalen Erkrankungen, Langzeitdialyse und Nierentransplantation, Exantheme bei Infektionen u.a.m. (Übersicht s. Voigtländer und Maaßen 1994).

Den nächsten und entscheidenden Schritt in der Zusammenführung von Humoral- und Zellularpathologie machte der Wiener Ordinarius für Histologie und Embryologie Alfred Pischinger (1899–



Abb. 2 Perikapillärer „Begleitstreifen“ (gelb) als erstes Anzeichen einer Kapillarschädigung (Salamander, intrakardiale Injektion von Fluoreszein) (aus Eppinger 1949).

1983), unterstützt von einem Arbeitskreis hochbegabter junger Ärzte und Forscher („Wiener Team“). Pischingers *System der Grundregulation* (1975, 2004) beruht auf einer einfachen Tatsache: **„Der Zellbegriff ist genaugenommen nur eine morphologische Abstraktion. Biologisch gesehen kann er nicht ohne das Lebensmilieu der Zelle genommen werden“** (Pischinger 1975). Man wird dies heute als trivial ansehen, dennoch zeigt der vorausgegangene kurze historische Überblick, wie schwierig der Erkenntnisweg war, die regulationsmedizinische Humoralpathologie und die kausal-analytisch begründete Zellulärpathologie als sich gegenseitig bedingend im „System der Grundregulation“ zusammenzuführen. Der Weg dorthin führte über die funktionell-morphologische Aufklärung der zwischen Endstrombahn und zu versorgenden Zellen als Transitstrecke eingezogenen Grundsubstanz (jetzt als extrazelluläre Matrix (ECM) bezeichnet (Hay 1991)). **Die Gesamtheit der ECM („ungeformtes und geformtes Bindegewebe“) macht ca. 30 % des Körpergewichtes aus**

und ist damit das größte Organ im Körper (Heine 2004). Wie Pischinger erkannte, wird die ECM des Bindegewebes auf jeden Reiz hin situationsgerecht von Abkömmlingen der embryonalen Mesenchymzelle (Fibroblast, Chondroblast, Osteoblast, glatte Muskelzelle, Retikulumzelle, ITO-Zelle im Disse-Raum der Lebersinus) gebildet (Bauer 2004, Heine 2005a). Im neuronalen Bindegewebe (Neuropil) bilden Neurogliazellen, insbesondere die Astrozyten, die ECM. Sie können jedoch kein Kollagen und Elastin synthetisieren (Übersicht s. Heine 2004b). Pischinger (1975) wies darauf hin, dass die ECM das gemeinsame Wirkfeld der „zyto-humoralen“, „axo-(neuro-)humoralen“ und der „angio-(häm-)humoralen“ Regelfunktionen wäre. In der Folge kam es darauf an, die Strukturkomponenten der ECM aufzuklären, um sie zusammen mit der Zelle in einen funktionellen Kontext bringen zu können. Nach Pischinger wurde dies von Heine (seit 1983) weitergeführt.

Die Überwindung der Linearität im medizinischen Denken ist angesichts einer ständigen Zunahme von Patienten, die auf Nebenwirkungen behandelt werden müssen oder daran versterben (ca. 25 000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland; Flöhl 1999), vordringlich.

Die durch ein ausuferndes Spezialistentum festgelegten Therapieschemata haben als Grundstruktur das „Schloss-Schlüssel-Prinzip“, wonach ein Pharmakon an einen geeigneten zellulären Rezeptor binden muss, um eine messbar objektivierbare Wirkung zu erzielen. Dabei wird der Unterschied zwischen Wirkung und individueller Wirksamkeit nicht mehr beachtet. Durch den Zwang, über einfache Ursache-Wirkungs-Beziehungen, Modelle von Krankheiten als Syndrome isoliert darstellen zu müssen, wird das Krankheitsereignis aus seinem biologischen Zusammenhang gerissen. Das individuelle Phänomen des Krankseins wird dem nächstgelegenen Syndrom subsumiert und damit kausal-analytisch instrumentell zugänglich. „Ärztliche Erfahrung wird insoweit gar nicht mehr gebildet, weil sich das Handeln am Modell orientiert und nicht an der Wirklichkeit“ (Füllgraf 1985). Zusätzlich können hinter gleicher Symptomatik unterschiedliche Krankheiten verborgen sein. Deshalb kann auch der randomisierte Doppelblindversuch nur eine Methode der Erkenntnisgewinnung sein.

Es ist falsch, ihn für die alleinige Methode zu halten, da Erfahrungsberichte und Kasuistiken gerade das können, was der „objektive“ kontrollierte klinische Versuch nicht kann: das Individuelle der Krankheit in den Vordergrund ärztlicher Bemühungen zu stellen (Heine 2004a).

Das Virchow'sche Zellularparadigma ist in der modernen Medizin deshalb so erfolgreich geworden, weil sich besonders bei akuten und durch Mikroorganismen verursachten Erkrankungen einzelne objektivierbare Ursachen finden und ausschalten lassen. Die Berücksichtigung kybernetischer Zusammenhänge zwingt jedoch den Boden monokausalen Denkens zu verlassen. Denn zumeist ist bei biologischen Systemen kein kausaler Zusammenhang zwischen steuernden Eingaben einerseits und Ergebnissen an den Ausgängen andererseits zu beobachten (Heine 2004a).

1.4.2 Regulation, Ordnung und Zeit

Die Schwierigkeiten, lineare Ursache-Wirkungs-Beziehungen in Organismen zu finden, liegen in der Tatsache begründet, dass es sich dabei um hochvernetzte, energetisch offene und daher nichtlineare Systeme handelt. Sie tauschen mit ihrer Umgebung Energie und Materie aus. Dadurch können auch die dabei auftretenden Ordnungszustände nicht stabil sein. Sie schwingen fernab von einem thermischen Gleichgewicht, das im Allgemeinen eine Rückkehr zum Ausgangszustand nicht erlaubt. Leben läuft daher entlang eines gerichteten Zeitpfeiles ab. Zeitabhängige Ordnungszustände korrelieren mit der Fähigkeit zur Selbstorganisation bei Zufuhr geeigneter Energie (dissipative Energie). Dies wird nicht von genetischen Faktoren bestimmt, sondern reaktiv von den auf sie einwirkenden inneren und äußeren Milieufaktoren. Der Phänotyp (die äußere Erscheinung) entspricht diesem hochkomplexen Netzwerk epigenetischer Faktoren, dem der Genotyp auf „Nachfrage“ die organischen Grundbausteine liefert.

Die hohe Vernetzung von Milieu- und Systemfaktoren schließt zufällige Strukturentwicklungen aus. Nichtlineare, energetisch offene Systeme haben jedoch die Fähigkeit zur Autokatalyse, wodurch spontan neue Ordnungszustände u. U. auch an unphysiologische Prozesse angepasst (Adaptation) auftreten können.

Aufgrund der Unumkehrbarkeit des Zeitpfeiles organismischer Ordnungszustände unterliegen Lebewesen der Evolution, d. h. der zweckmäßigen Anpassung an die jeweiligen Lebensverhältnisse (Sernetz 2000). Zweckmäßigkeit (Finalität) ist ein teleologischer Begriff, der im Widerspruch zum Ursache-Wirkungs-Denken steht. Der Widerspruch löst sich im polaren Denken des „Sowohl-als-auch“ auf, das dem Prinzip der biologischen Medizin „Hilfe zur Selbsthilfe“ entspricht.

1.4.3 Die ECM als Molekularsieb

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, dessen Zusammensetzung sich im Gewebwasser erhalten hat (Heine 2004a).

Das eine Zelle umgebende Milieu und die Zelloberfläche selbst müssen dabei bestimmte physiko-chemische Eigenschaften aufweisen (Molekülgröße und -ladung, onkotischer Druck, pH- und rH-Gradienten u. a. m.), um ihre Funktionen koordinieren zu können. Denn es muss sicher gestellt sein, dass die ca. 15–18 Liter Gewebwasser bei 75 kg Körpergewicht ständig in Bewegung bleiben („innerer Kreislauf“, Eppinger 1949). Nur dadurch können Metaboliten an die Zellen heran- und Kataboliten abgeführt werden. Die Flüssigkeitsbewegung stellt hauptsächlich ein Wechselspiel zwischen der wasseranziehenden Kraft der Kolloide, vor allem von Albumin im Blutplasma (kolloidosmotischer oder onkotischer Druck), dem hydrostatischen Kapillardruck und dem Gewebwasser dar. Die Größe der Flüssigkeitsmenge, die bei Passage der Körperblutmenge (ca. 4,5 Liter bei 75 kg Körpergewicht) durch das Kapillarsystem als „Blutwasser“ (eiweißfreies Ultrafiltrat) abgegeben wird, soll 11–13 % der Blutmenge betragen. Das Gewebwasser wird dann als Rückresorbat im venösen Kapillarschenkel wieder aufgenommen. Ein geringer Anteil fließt über das Lymphsystem ab (Eppinger 1949). Jede Kapillarschädigung im Sinne einer Permeabilitätsänderung gefährdet daher die Ver- und Entsorgung der nachgeschalteten Zellen. Der ganze innere Kreislauf ist daher von

der Undurchlässigkeit der Kapillaren für großmolekulare Proteine abhängig. Dabei ist zu berücksichtigen, dass **das Gewebswasser nicht frei im interstitiellen Bindegewebe fließt**, sondern aufgrund des Aufbaus der extrazellulären Matrix (ECM) aus wasserbindenden Makromolekülen (Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen (PG/GAGs), Kollagen, Elastin u. a. m.) besteht (Hay 1991). Dadurch wird die ECM zu einer besonderen Art von Gel, das bei Erhöhung der Wasserzufuhr quillt, wodurch das Auftreten von freiem Wasser verhindert wird (Sernetz 2000, Heine 2003 d). Bei Flüssigkeitsverlust kann das Gel das eingelagerte Wasser stärker festhalten als das Plasmaalbumin. Diese Ungleichheit der Wasserbindungsfähigkeit von Proteinen in der Blutbahn und der ECM bewirkt, dass erst bei relativ starken Wasserverlusten bzw. Überwässerung eine für die Zelle osmotisch nachteilige Veränderung in ihrer unmittelbaren Umgebung auftritt. Außerdem wird bei Erhöhung des Flüssigkeitsgehaltes in der ECM das Zuviel an Flüssigkeit in das Lymphgefäßsystem abgeführt. Erst wenn auch dieses die Flüssigkeit nicht mehr abtransportieren kann, kommt es zum Ödem. Andererseits kann auch eine beschädigte Kapillare die Rückresorption nur ungenügend leisten, vor allem dann, wenn sich auf beiden Seiten Eiweiß befindet. Letztlich kann der Übertritt von Plasmaproteinen in die ECM zum vollständigen Stillstand des inneren Kreislaufs führen mit lebensbedrohender Ödembildung (Eppinger 1949). Bedeutsam ist, dass bei **kochsalzreicher Diät der onkotische Druck ansteigt**, d. h. der innere Kreislauf begünstigt wird, wogegen er bei kochsalzrei-

cher Diät sinkt. Bei Asthmatikern und Adipösen ist der innere Kreislauf vermindert, bei konstitutionell mageren Personen relativ hoch (Eppinger 1949).

Leider erfolgt die Darstellung einer Zelle immer noch ohne Berücksichtigung ihres Anschlusses an die ECM (vgl. Fröhlich 2002). Dies stellt eine unzulässige Vereinfachung dar, da entscheidende Regelmechanismen der Zellver- und -entsorgung unberücksichtigt bleiben (**Abb. 3**). Der innere Kreislauf ist über die Kapillaren an das Endokrinium und über die Endausbreitung der vegetativen Nervenfasern an das ZNS angeschlossen.

Es gibt daher keine Erkrankung, an der der „innere“ Kreislauf nicht beteiligt wäre.

Wenn auch das Molekularsieb zwischen Kapillare und Zelle organotypisch gestaltet ist und bis auf ca. 80 nm schrumpfen kann (u. a. Lunge, endokrine Drüsen), so ist eine ECM doch stets vorhanden (Übersicht s. Heine 2004b). Das bedeutet, dass jede Zelle in ihrer Funktionalität von der Beschaffenheit und Regelung der vorgeschalteten ECM abhängig ist. Dieses holistische Prinzip zeigt, dass in jedem Körperteil die Gesamtinformation des Körpers vertreten ist.

Nach Art von Hologrammen ist z. B. von Ohr (Ohrakupunktur), Fuß (Fußzonenreflexmassage) oder somatotopischen Projektionsfeldern (Mikrosysteme des Organismus) aus ein Zugang zu den Regulationsmechanismen des Körpers möglich (Gleditsch 1993, Hanzl 1995).

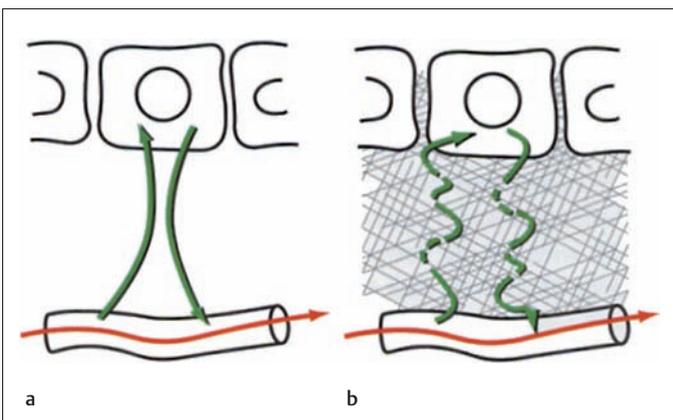


Abb. 3 Zellversorgung.

- a Konventionelle Darstellung.
- b Polysaccharidnetz der ECM. Jeder Zelle ist die ECM als Molekularsieb vorgeschaltet.

1.4.4 Strukturkomponenten und Struktur der ECM

Die wichtigsten Strukturkomponenten sind Proteoglykane und Glykosaminoglykane (PG/GAGs), Strukturglykoproteine (verschiedene Kollagentypen, Elastin) sowie Vernetzungsglykoproteine (Abb. 4, 5). Der Zusammenhang zwischen einem PG, einem GAG, einem Strukturglykoprotein, einem Vernetzungsglykoprotein und den an sie gebundenen kleinstmolekularen Stoffen (Wasser, Zy-

tokine, Hormone, Peptide, Neurotransmitter usw.) wird als **Matrisom** bezeichnet (Abb. 6) (Grimaud und Lortat-Jacob 1994).

PGs stellen den Hauptanteil der ECM dar. Sie finden sich überall im Interstitium, in allen Interzellularräumen, in den Schleimen, intrazellulär und im Zuckeroberflächenfilm (Glykokalyx) der Zellen (bei Hay 1991). Sie werden in der Peripherie von Abkömmlingen der embryonalen „omnipotenten“ Bindegewebszelle, der Mesenchymzelle, im ZNS von Astrozyten gebildet (Eppinger

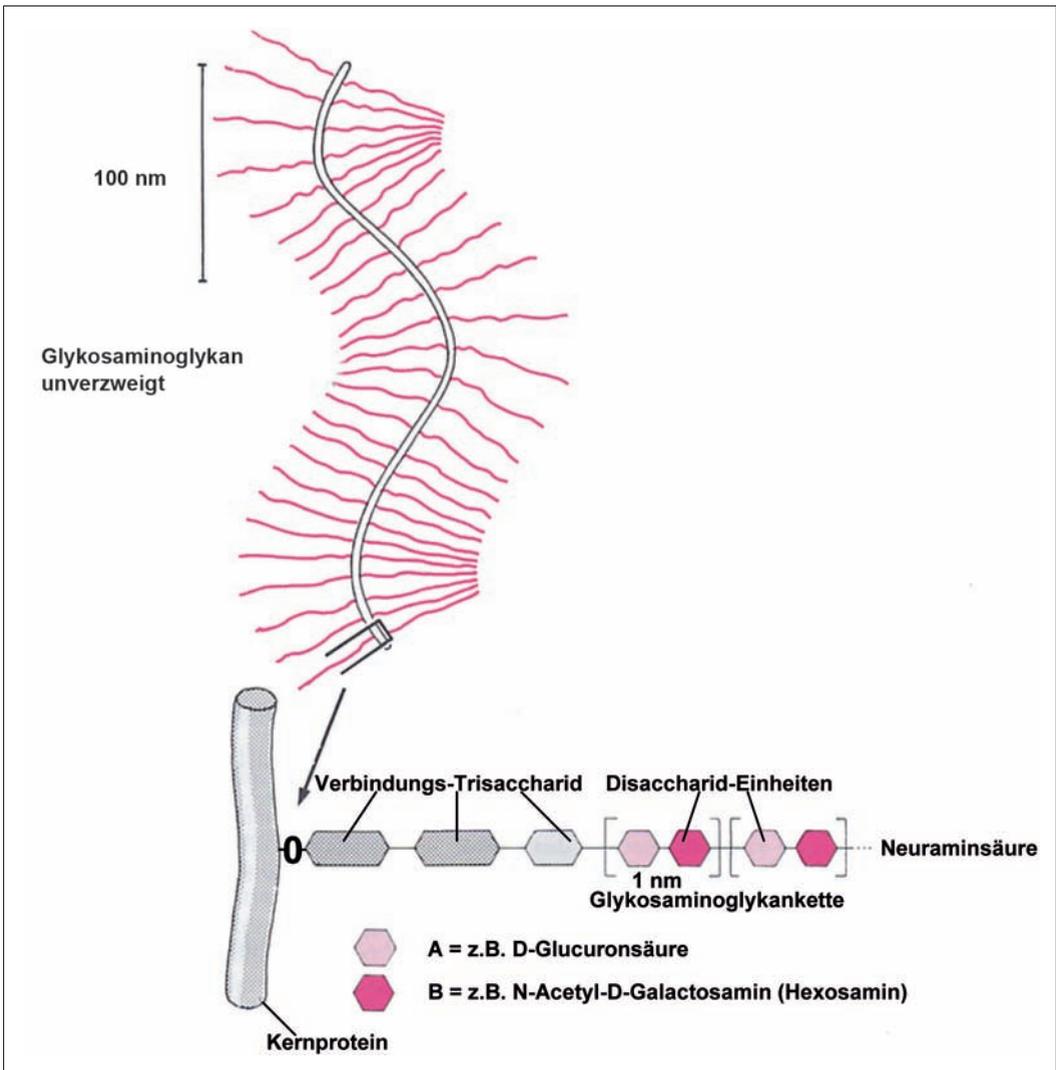


Abb. 4 Schema eines Proteoglykans (nach Mörike et al. 1989).

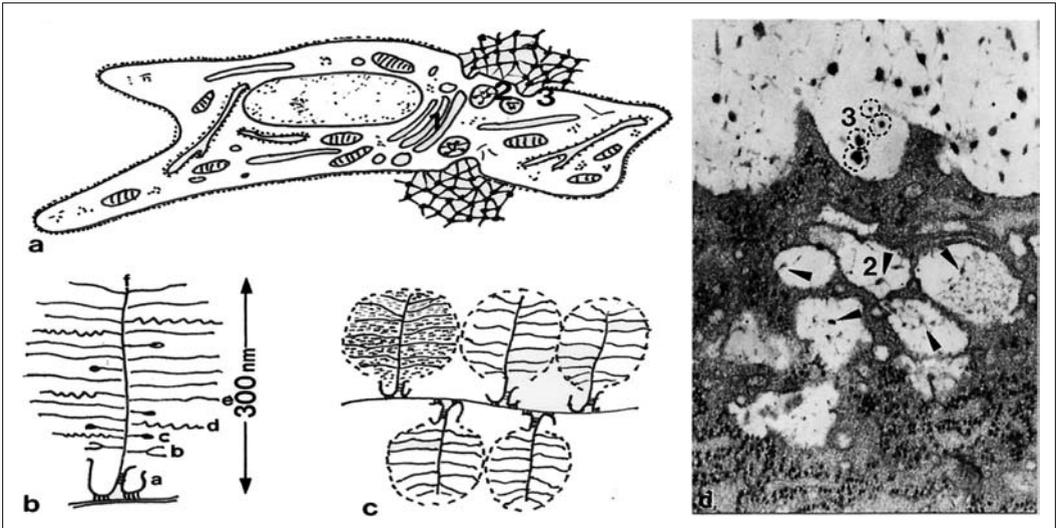


Abb. 5 Struktur und Synthese der PG/GAGs. a Schema eines PG/GAG-synthetisierenden Fibroblasten. 1 Golgi-Apparat, 2 Golgi-Vesikel mit PG/GAGs, 3 Freisetzung der PG/GAGs in die ECM. b Schema eines PGs, das über link-(Verbindungs-)Proteine (a) an Hyaluronsäure (Doppellinie) bindet; b Dermatan sulfat, c Keratansulfat, d Heparansulfat, e Chondroitinsulfat. b-e gebunden an das Proteinrückgrat. c Schema der flüssig-kristallinen Wasserbindung (feingestrichelt) zwischen den GAG-Ketten und Wasserdomäne (grob gestrichelte Hülle) der PGs sowie ihre Bindung an Hyaluronsäure. d Ultrastruktur des Anschnittes eines PG/GAG synthetisierenden Fibroblasten (Haut, Mensch). In den Golgi-Vesikeln (2) ist ein Netzwerk aus PG/GAGs (Pfeilköpfe) zu erkennen. Diese Vesikel öffnen sich an der Zelloberfläche und setzen ihren Inhalt in den Extrazellulärraum frei, wo sie sich zu größeren Aggregaten (3, eingekreist) verbinden. (40 000fache Vergr.)

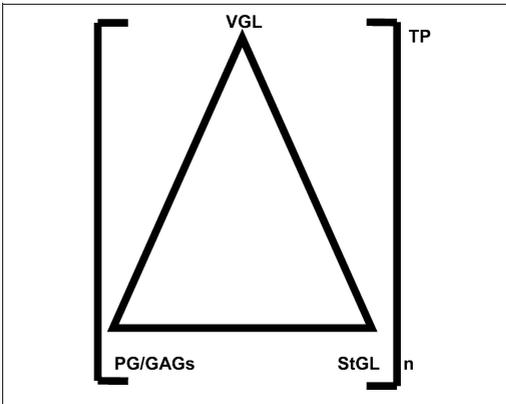


Abb. 6 Matrisom. Vier Makromoleküle der ECM und von diesen transitär gebundene Moleküle (TP) des Stoffwechsels, des Zytokinnetzwerkes, des Abwehrsystems u. a. m. Die n-Potenz der Klammer weist auf die sich wiederholende, selbstähnliche (fraktale) Gestalt von Matrisomen in der ECM. PG/GAGs Proteoglykane/Glykosaminoglykane, StGL Strukturglykoproteine, VGL Vernetzungsglykoproteine (nach Grimaud und Lortat-Jacob 1994).

1949, Heine 2004b). Dieser phylogenetisch uralte Zelltyp („Stammzelle“) findet sich bereits bei den primitivsten Mehrzellern wie den Schwämmen. In der menschlichen Ontogenese tritt die Mesenchymzelle bereits mit Beginn der dritten Entwicklungswoche auf (Hay 1991). Mesenchymale Zellen dringen in Begleitung von Blutgefäßen in alle Organe ein, überziehen als Periost und Perichondrium alle Skelettelemente und bilden sämtliche Formen von Bindegewebe. Markanteste Vertreter sind Fibro-, Osteo-, Chondro- und Myoblasten. Die Mesenchymzelle bildet auch Stammzellen u. a. des Retikulo-Histozytären Zellsystems (RHS), der hämatopoietischen Zellen im Knochenmark sowie der retikulären und dendritischen Zellen in den lymphatischen Organen (Heine 2004b).

Der Molekularsiebcharakter der ECM wird wesentlich durch ein Grundgerüst aus elektronegativen PG/GAGs bestimmt. Die PGs tragen an einem bis zu 300 nm langen Proteinrückgrat büstenartig angeordnet bis über hundert sulfatierte GAG-Seitenketten (**Abb. 4, 5, Tab. 2**). Die Masse des Pro-

Tab. 2 Übersicht über die wichtigsten Proteoglykane (nach verschiedenen Autoren).

Proteoglykan	Art und Zahl der GAG-Seitenketten	Molekulargewicht (kDa)	Gene und Chromosomen-Mapping	Gewebe, Zellen	Topographie
Chondroitinsulfat-Proteoglykane (ChSPGs, Hyalactane)					
Versican	Chondroitinsulfat (ca. 20–25) Dermatansulfat (ca. 10)	~1000	CSPG2 5q13.2	bindet an Hyaluronsäure, Kollagenfibrillen und Lektine	ECM, Wand von Blutgefäßen
Aggrecan	Chondroitinsulfat (ca. 100) Keratansulfat (ca. 30)	>2500	AGC1 15q26	bindet an Hyaluronsäure, Kollagenfibrillen und Lektine	Knorpel (50 mg/cm ³)
Neurocan	Chondroitinsulfat (3–7)	ca. 1000	NCAN	bindet an Hyaluronsäure	Zentralnervensystem
Brevican	Chondroitinsulfat (1–3)	ca. 700	BCAN 1q25-q31	bindet an Hyaluronsäure	Zentralnervensystem
Appican	Chondroitinsulfat (2)	ca. 500		bindet an Hyaluronsäure	Zentralnervensystem
Heparansulfat-Proteoglykane (HSPGs)					
Syndecan	Heparansulfat (3) Keratansulfat (1) Dermatansulfat (1) Chondroitinsulfat (1)	ca. 600		Zelloberfläche Verbindung zum Zytoskelett	Zellmembran Basalmembran
Perlecan	Heparan/ Chondroitinsulfat (3)	400–500	HSPG2 1p36	bindet Laminin und Kollagen Typ IV	Basalmembran
Glypican	Heparansulfat (4)	ca. 480		Zelloberflächen PG	Zellmembran von Fibroblasten
Agrin	Heparansulfat (3)	ca. 250	AGRN 1p32-pter	Synaptischer Spalt	Synapsen
Kleine Leucin-reiche Proteoglykane					
Decorin	Chondroitin/ Dermatansulfat (1)	100–350	DCN 12q23	bindet Laminin und Kollagen Typ IV	ECM
Biglycan	Chondroitinsulfat (2) Dermatansulfat (2) Keratansulfat (2)	200–350	BGN Xq28	Zelloberfläche	Verbindung Zelle zu ECM

teinrückgrates beträgt lediglich 5–10% der totalen Masse eines PG-Moleküls (Lenarz 1981, Rodén 1981).

Am Proteinrückgrat sind die GAG-Seitenketten α - oder β -glykosidisch an bestimmte Aminosäuren (Serin, Threonin, Asparagin) gebunden. Gestreckte GAG-Ketten, bis zu einem tausendstel

Millimeter lang, ohne Protein bildet die überall in der ECM auftretende, nicht sulfatierte Hyaluronsäure (Heparin als weiteres freies GAG wird bei Degranulation von Mastzellen in die ECM freigesetzt). Die GAG-Ketten von PGs werden von ca. 1 nm langen Disacchariduntereinheiten aus Glukuronsäure (oder deren Epimerisationsprodukt

Iduronsäure) und einem Hexosamin (z. B. N-Acetyl-D-Galactosamin) gebildet (Balazs 1970, Hay 1991, Iozzo 1998). Die verbreitetsten PGs sind das Chondroitinsulfat- (ChSPG-) und Heparansulfat-Proteoglykan (HSPG), dazu kommen Keratansulfat- und Dermatanansulfat-PGs (**Abb. 4**). Das Molekulargewicht der PG/GAGs kann von ca. 40 kDa bis etwa 1.000 kDa (= Kilodalton) betragen (**Tab. 2**). Ihre Halbwertszeit beträgt einige Tage bis Wochen, die der Zellmembran-gebundenen PGs dagegen nur wenige Stunden (Hascall et al. 1991, Iozzo 1998).

Die PGs lassen in der ECM eine gewisse topographische Anordnung erkennen: Die ChSPGs binden über den Aminoterminus ihres Rückgrates an Hyaluronsäure (daher als „Hyalectane“ bezeichnet), mit ihrem C-terminalen Ende an alle weiteren Zuckerstrukturen in der ECM (Iozzo 1998). Die HSPGs binden dagegen im Wesentlichen an die Zelloberfläche mit transmembranösem Kontakt zum Zytoskelett (**Abb. 8**).

Zwischen den Hyalectanen und membranständigen HSPGs vermitteln sog. Matrix-PGs, zu denen u. a. die „kleinen Leucin-reichen PGs“ wie das Decorin und Biglycan zählen (**Tab. 2, Abb. 5**) (Iozzo 1998). Leider werden für die PG/GAGs Trivialbezeichnungen benutzt, die keinen Rückschluss auf ihren chemischen Aufbau zulassen (**Tab. 2**). Zusätzlich sind intrazelluläre und so genannte „Teilzeit“-PGs, deren Proteinrückgrat auch ohne GAG-Seitenketten auftreten kann, zu berücksichtigen (Iozzo 1998).

1.4.5 Synthese der PG/GAGs

Zunächst wird an entsprechenden Genabschnitten die messenger-RNS der PG/GAGs kopiert und an die ribosomale RNS auf dem endoplasmatischen Retikulum (ER) gebunden. Dann erfolgt die Synthese zunächst des Proteinrückgrates auch für die GAGs (Hyaluronsäure und Heparin). Taucht in der Aminosäurenkette eine bestimmte Aminosäure (Serin oder Asparaginsäure) auf, beginnt im ER die Anknüpfung der Bindung von Zuckerseitenketten, die endständig energiereiches Nukleotid Uridinphosphat (UDP) tragen. Bei ChSPGs und HSPGs wird als erster Zucker Xylose über die ER-membranständige β -D-Xylosyltransferase an Serin gebunden (es werden jedoch nicht alle Serinreste xylosyliert). Weitere Transferasen binden dann

die weiteren Zucker an. Die energetisch schwierigste Hürde ist die Sulfatierung der entstehenden GAG-Seitenketten. Die Aktivierung des Sulfates erfolgt durch Bildung von 3'-Phospho-Adenosin-5'-Phosphosulfat (PAPS). Zucker-Sulfotransferasen binden dann das Sulfat an N-Acetyl-Galaktosaminmoleküle. Während dieser Syntheseschritte werden die PG-Moleküle bis in den distalen Bereich des ER verschoben, wo sie schließlich vesikulär im Golgi-Apparat verpackt werden. Dort erhalten sie noch den letzten Schliff, z. B. Anheftung von Sialinsäure an das Ende der Zuckerseitenketten bei den PGs. Bei den GAGs erfolgt vorher schon durch Endoglykosidasen der ER-Membran die Abspaltung des Proteinrückgrates und die Verknüpfung energiereicher Zucker zu Hyaluronsäure oder Heparin. Die Ausschleusung der PG/GAGs läuft über Verschmelzung der Membran der Golgi-Vesikel mit der Zellmembran und Öffnung der Vesikel nach außen (**Abb. 5**) (Wight und Mecham 1987).

Derzeit sind mehr als 30 PGs bekannt (die bedeutendsten s. **Tab. 3**). Sie sind in alle lebenswichtigen Funktionen eingeschaltet: Molekularsiebbildung in der ECM, Zellwachstum und Differenzierung, Zellhaftung, Biorhythmus, Abwehr, Reifung der Gewebe, räumlicher Gewebsbau und Viskoelastizität, Ausrichtung der Kollagenfasern, Filter- und Ionenaustauscherqualitäten, Wasserorganisation, Speicherung von Proenzymen, Zytokinen und Hormonen, Chemotaxis der Zellen, Neuritenwachstum, Synapsenfunktion, Wundheilung, Transparenz der Cornea, Verschlackung, Tumorstadium und Metastasierung (Iozzo 1998, Heine 2004b).

Versican.

Am Beispiel von Versican, dem im gesamten Organismus verbreitetsten PG, einem ChSPG, lässt sich das funktionelle Gefüge der PGs generell erläutern (Übersichten bei Hascall et al. 1991, Iozzo 1998) (**Abb. 4, 7**). Das Proteinrückgrat ist ca. 300 μ m lang, mit einem Durchmesser von ca. 2 μ m. Es bindet über seinen Amino-(NH₂-)Terminus an Hyaluronsäure (HA) und seinen Säure-(COOH-)Terminus an Karbohydrate in der Umgebung. Der dazwischen liegende Abschnitt lässt sich in drei Domänen gliedern (**Abb. 4, 7**) (Iozzo 1998):

Die **Domäne I** enthält ein ca. 100 Aminosäuren langes Paar glykosilierter spiegelbildlich angeord-