

Dynamik der Grundregulation

Hartmut Heine

Einleitung

Die extrazelluläre Matrix (ECM) steuert das Stoffwechselgeschehen und damit die Zellfunktionen. Dabei ist das zirkadian-rhythmische Säure-Basen-Fluten ein entscheidender Taktgeber, der proportional zum lebensnotwendigen Leberrhythmus eingestellt ist. Abweichungen von diesen Rückkopplungen sind immer mit einer latenten Azidose verbunden, dem Ausgangspunkt von Verschlackungsphänomenen in der ECM. Messbar ist dies an einem chronisch sauren pH-Wert des Harns. Therapeutisch steht daher eine angemessene Basenzufuhr im Mittelpunkt.

Bau und Funktion der extrazellulären Matrix

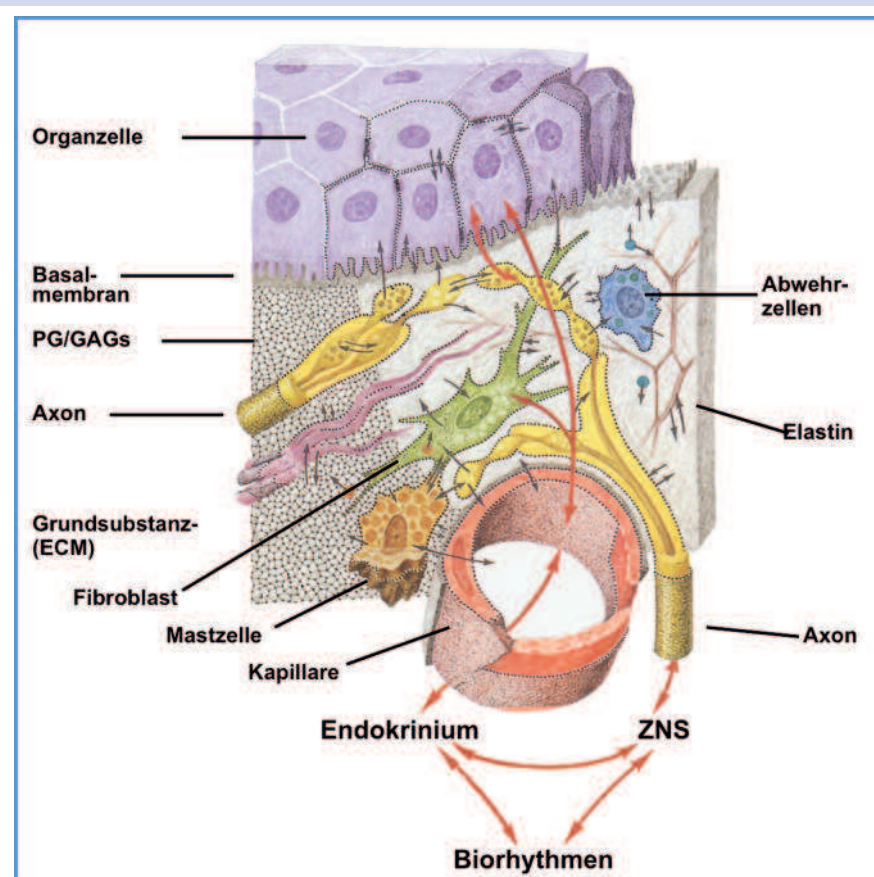


Abb. 1: Schema der Grundregulation. Wechselseitige Beziehungen (Pfeile) zwischen Endstrombahn (Kapillaren, Lymphgefäße), ECM (Grundsubstanz, PG/GAGs Proteoglykane/Glykosaminoglykane), terminalen vegetativen Axonen, Bindegewebszellen (Mastzellen, Abwehrzellen, Fibroblasten usw.) und Organparenchymzellen. Epitheliale und endotheliale Zellverbände sind von einer zur ECM vermittelnden Basalmembran unterlagert. Jede Zelloberfläche trägt einen Zuckeroberflächenfilm (Glykokalyx; gepunktete Linien), der in die ECM übergeht. 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 (aus 6).

Die extrazelluläre Matrix (ECM; Grundsubstanz) ist ein jeder Zelle vorgeschaltetes Molekularsieb aus PG / GAGs (Proteoglykane/Glykosaminoglykane), Strukturglykoproteinen (Kollagen, Elastin) und Vernetzungsglykoproteinen (u. a. Fibronektin, Laminin). Die PG / GAGs sind das strukturelle Grundelement der ECM. Auf Grund ihrer Negativladungen sind sie zur Wasserbindung und zum Ionenaustausch befähigt. Die ECM ist über Kapillaren und vegetative Nervenfasern an das Hormon- und zentrale Nervensystem angeschlossen (Abb. 1). Jedes somato-psychische und psychosomatische Ereignis spiegelt sich daher in der Organisation der ECM wieder. Die ECM wird peripher durch Fibroblasten, zentral durch Astrozyten gebildet. Wichtig ist, dass der Begriff ‚Entzündung‘ nur auf die ECM angewendet werden kann [3]. Dabei werden die ECM-Komponenten immer ‚situationsgerecht‘ gebildet, es wird nicht zwischen ‚guter und böser‘ Information unterschieden [3]. Es ist zu berücksichtigen, dass sowohl die Fibroblasten in der Peripherie wie die Astrozyten im Zentralnervensystem untereinander über informative gap junctions (nexus) (elektrische Synapsen) in Verbindung stehen. Denn über gap junctions können Ionen, vor allem Ca^{2+} und kleinere Moleküle (z. B. Fibroblastenwachstumsfaktoren) ausgetauscht werden [3]. PG/ GAGs strukturieren ein poröses Polysaccharidgel mit enormer Oberfläche, wodurch sich außerordentlich vielfältige Möglichkeiten zur Bildung chemischer Verbindun-

gen ergeben. PGs durchsetzen auch die Zellmembran und kontaktieren dadurch das Zellskelett mit Auswirkung auf das gesamte Zellverhalten. Zusammen bilden ECM und Zellen ein viskoelastisches System, das sich bei Einwirkung äußerer Kräfte selbststabilisierend in Ordnung hält („Tensegrität“). Die ECM stellt daher für alle extern und intern wirkenden Kräfte einen Attraktor nach Art gekoppelter Federn dar, wodurch kleine Ursachen sehr große Wirkung haben können [3]. Die ECM steht zusätzlich über Bindung an Integrine (Rezeptoren der Zellmembran) mit dem intrazellulären Mikrofilamentsystem und damit mit Proteinkinasen in funktioneller Verbindung. Diese aktivieren Transkriptionsfaktoren, wodurch über das genetische Material situationsgerechte Proteine gebildet werden [3]. Durch die Bindung von Kieselsäure (Si) an die PG / GAGs erhält die ECM die Funktion einer ‚Nanokompositenmembran‘. Dadurch bekommen kleine wie große Moleküle die gleichen Diffusionsmöglichkeiten [2, 5]. Si hat Halbleitereigenschaften, die hochgeeignet sind zum Abfangen von Radikalen unter Ausendung von Elektronen. Dadurch werden wiederum alle Zellfunktionen beeinflusst. Die PG/ GAG-Si-Komplexe stellen redox-aktive Makromoleküle dar, die außerordentlich empfindlich gegen Verunreinigungen wie z. B. Schwermetallionen aus der Umwelt sind. Sie werden von einem niedermolekularen, ‚gespannten‘ Wasserfilm überzogen („stretched water“), dessen Energiestatus viele Katalysen bewirken kann [2, 3].

Ver- und Entschlackung als physiologische Prozesse

Der Begriff ‚Verschlackung‘ hat große Bedeutung in der Ganzheitsmedizin, jedoch nicht in der Schulmedizin – verursacht durch Unkenntnis der Grundregulation. Reversible Ver- und Entschlackung sind jedoch notwendige Teilprozesse des ernährungs- und zirkadianrhythmisch bedingten, die Homöodynamik erhaltenden Säure-Basen-Flutens im Organismus [9, 11, 12]. Zentrale Bedeutung kommt dabei dem Kochsalz(NaCl)-Kreislauf zwischen Magen, Duodenum, Pankreas, Leber und ECM zu (Abb. 2) [9, 11, 12]. Dieser ist an die untereinander rückkoppelnden zirkadianrhythmisch eingestellten Zeitgeber im Hypothalamus (Nucleus suprachiasmatis als ‚Master Clock‘) und den dort gelegenen Ap-

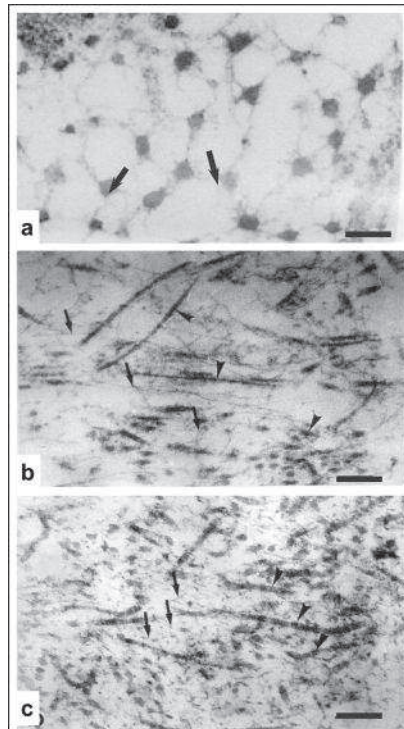


Abb. 2: Ultrastrukturelle Darstellung der Verschlackung der ECM mit zunehmendem Alter. a) Drei Jahre altes Kind. Klare Netzstruktur der globulär erscheinenden Proteoglykane (Pfeil) und der sie verbindenden feinen Stränge aus Hyaluronsäure. b) 63 Jahre alte gesunde Frau. Kollagenzunahme (Pfeilköpfe) und Abnahme sowie Verfeinerung des Proteoglykan/Glykosaminoglykan (PG/ GAG)-Netztes (Pfeile). c) 63 Jahre alte Frau mit metabolischem Syndrom. Neben ‚verwaschenen‘ Kollagenfibrillen (Pfeilköpfe) finden sich überall im PG/ GAG-Netz feine Niederschläge (Pfeile), die durch nichtenzymatische Glykosilierung bei Glukoseverwertungsstörungen und Peroxidation durch Sauerstoffradikale entstehen („advanced glycation endproducts“). Maßstab 100nm (aus 6).

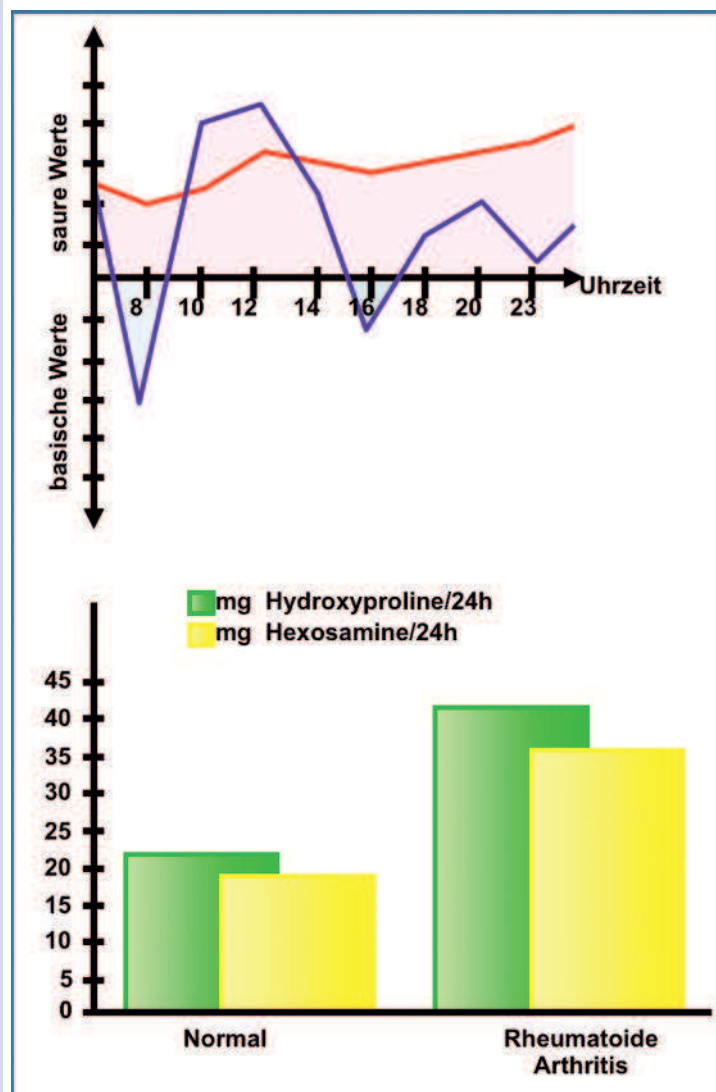


Abb. 3: Säure-Basen Fluten im Harn-pH bei Gesunden (blaue Linie) und bei chronischer Erkrankung (rheumatoide Arthritis, rote Linie). Nachweis von Kollagenabbauprodukten (grünes Rechteck) und Proteoglykanspaltprodukten (gelbes Rechteck) (aus 6).

petit-Kontrollzentren (Nucleus arcuatus) gebunden [10]. Diese stehen in Verbindung mit der Zirbeldrüse (zirkadiane Melatoninbildung, Schlafachtrhythmus), dem Sättigungszentrum (parasympathischer Nucleus solitarius) und dem sympathischen Nucleus coeruleus („Wunsch nach Wiederholung“) [3, 7]. Aus der Peripherie erreichen afferente Vagusfasern der Magenwand den Nucleus solitarius und regen bei leerem Magen das Hungergefühl an (Abb. 3) [9, 10, 13]. Auf humoralem Weg wird bei leerem Magen von den Salzsäure bildenden Belegzellen (Parietalzellen) der Magenschleimhaut das orexigene (Hunger auslösende) Peptid Ghrelin gebildet, das aktivierend auf das Appetitzentrum im Nucleus arcuatus wirkt [8]. Die bei Nahrungsaufnahme aus den Belegzellen der Magendrüsen in das Lumen freige-

setzte Salzsäure (HCl) führt gleichzeitig im basolateralen Drüsenzellbereich zur Freisetzung einer äquivalenten Menge an basischem Natriumhydrogenkarbonat (NaHCO_3). Es gelangt in die unterlagernden Kapillaren und über den Blutweg in die basenabhängigen Darm- und Darmanhangsdrüsen (Brunnerische- und Lieberkühsche Drüsen im Duodenum sowie Pankreas und Leber). Dort wird das NaHCO_3 durch HCl neutralisiert und gelangt als resynthetisiertes Kochsalz in den Blutkreislauf zurück. Darauf steht es den Belegzellen erneut zur Verfügung [9]. Obwohl Nahrung prinzipiell willkürlich aufgenommen werden kann, gilt für den Menschen, dass er seine Hauptmahlzeit gegen Ende der Tagesmitte (ca. 13 Uhr) einnimmt. Der tiefere Sinn liegt darin, dass synchron mit einsetzender hoher HCl-Bildung im Antiport

eine maximale ‚Basenflut‘ entsteht und diese mit der endogen bedingten tageszeitlichen ‚sekretorischen‘ Phase (etwa 8 bis 19 Uhr) des zirkadianen Leberhythmus zusammenfällt. Dabei werden die in der Leber enzymatisch harnpflichtig gemachten Substanzen, Glukose und synthetisierte Galle, in die Blutbahn bzw. das Duodenum abgegeben. Umgekehrt tritt ‚Basenebbe‘ in den Geweben während der ‚Assimilationszeit‘ der Leber ein (ca. 22 bis 6 Uhr), d. h. in der Zeit der Glykogen- und Proteinspeicherung [3, 9, 12]. Frühstück und Abendessen unterstützen das Basenfluten während des Tages, wobei zwischen den Mahlzeiten kurze (ca. zwei Stunden) Basenebben auftreten.

Der Leberhythmus ist somit an der Steuerung des Hungergefühls beteiligt und wird selbst von der hypothalamischen Master Clock, dem Nucleus suprachiasmatis, kontrolliert. Dieser Kern verfügt – wie alle anderen Zellen auch – über nichtvisuelle, Photonenperzipierende ‚Uhrproteine‘, die mit den Uhrproteinen der Leberzellen rückkoppeln. Über die Master Clock werden Veränderungen der Umwelt, vor allem Lichtverhältnisse, aber auch Temperatur, Verhalten und Ernährung mit den Körperzellen synchronisiert [10]. Der Leberhythmus stellt eine ‚Sinuswelle per 24 Stunden‘ dar, auf der die alimentären Einwirkungen höchstens ‚Obertöne‘ verursachen; er kann wie eine Uhr vor und nachgehen, wie es auch Morgen- und Abendmenschen gibt [9]. Bei längerem Aufenthalt in Breiten mit z. B. entgegengesetzten Lichtverhältnissen wird der Zirkadianrhythmus allmählich darauf eingestellt [9]. Rhythmisches Basenfluten ist notwendig, weil das dabei im Überschuss auftretende NaHCO_3 die in der ECM vor allem an Kollagenfasern haftenden sauren Zellstoffwechselprodukte (Schlacken) wieder lösen und neutralisieren kann, unterstützt von den in den Wasserdomänen der PG/ GAGs gelösten Puffersystemen. Die Schlacken werden in den Kreislauf gebracht, von der Leber ‚assimiliert‘, harnpflichtig umgebaut und über die Nieren unter Rückgewinnung von Natriumionen ausgeschieden [9, 11, 12]. Die Basenebbe während der nächtlichen assimilatorischen Leberphase führt daher bei gleichzeitiger Glykogenspeicherung zum ‚Austreiben‘ zellulärer Abbauprodukte in die ECM, wo sie von den dort vorrätigen Puffern neutralisiert werden und nach Abgabe in das Blut direkt über die Niere unter maximaler Natriumrückgewinnung (zur Regeneration der

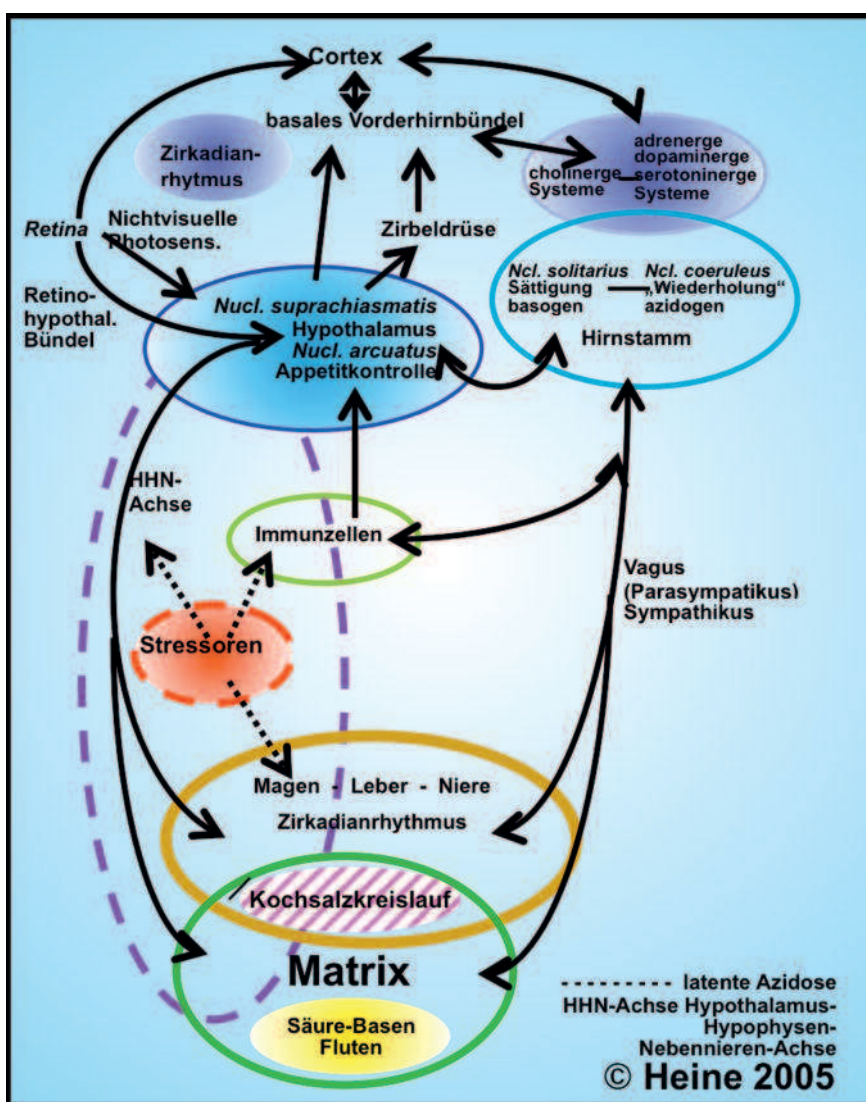


Abb. 4: Zentrale Bedeutung des Kochsalzkreislaufes im zirkadian-rhythmischen Säure-Basen Fluten des Körpers (aus 2).

Puffer) ausgeschieden werden. Dadurch wird der Nachharn im Unterschied zum Tagharn sauer [9, 11, 12]. Eine Säureflut gibt es daher nur im Harn, im Organismus entspricht ihr eine Basenebbe [9]. Saurer Harn repräsentiert eine verminderte Alkalireserve in der ECM der Gewebe, aber keine freien Säuren. Praktisch lassen sich Basenfluten und Basenebben am besten, aus dem Blut nach der Methode Worlitschek [11] oder aus dem Harn-pH messen [3, 9] (Abb. 4).

Verschlackung als unphysiologischer Prozess in der ECM

Leben bedeutet in individuellen Zeiträumen ‚Stress‘ (Beruf, Psyche, Umwelt, Ernährung, Altern u. a. m.). Dies führt u. a. zu einem erhöhten Katecholaminspiegel mit reaktiver qualitativer und quantitativer Veränderung der ECM-Komponenten. Es werden dann u. a. vermehrt Matrix-Komponenten durch aktivierte proteolytische und hydrolytische Enzyme abgebaut sowie PGs synthetisiert, die vermehrt Lipide abfangen können (z. B. Dermatansulfatprotein) [3]. Die Zellen reagieren auf Stress u. a. mit erhöhter Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS). Dadurch entsteht eine proinflammatorische Situation, die mit Erhöhung von Akut-Phase-Proteinen einhergeht und zu vermehrter Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) aus Monozyten/Makrophagen führt [3, 4]. Daraus folgen u. a. Glukoseverwertungsstörungen (Insulinresistenz), erhöhte Labilität des Gerinnungssystems, Hyperlipidämie und Neigung zu chronischen Entzündungen (‚metabolisches Syndrom‘) [8, 10]. Glukoseüberschuss hat nicht-enzymatische Glykosilierungen aller Zuckerkomponenten in der ECM zur Folge (advanced glycation endproducts, AGEs). Durch ROS werden die AGEs unter Einschluss von Lipiden zu großen unlöslichen Molekülen polymerisiert. Dieser als ‚Verschlackung‘ der ECM zu bezeichnende Vorgang mündet in eine positive Rückkopplung mit der Gefahr der Entwicklung chronischer Krankheiten und Tumoren [7] (Abb. 2).

Die vermehrt anfallenden sauren Stoffwechselprodukte schöpfen zunehmend die Pufferreserven aus, so dass sie selbst bei Basenfluten nicht ausreichend regenerieren können. Die unter diesen Bedingungen notwendige nahezu vollständige Rückresorption von Basenäquivalenten durch die Nieren las-

sen im Harn kein Säure-Basen-Fluten mehr erkennen, der Harn bleibt sauer [6, 11, 12] (Abb. 4). Für die ECM bedeutet dies, dass die zirkadianrhythmische Aufnahme, Speicherung und Abgabe von Stoffwechselprodukten gestört wird. Denn das Ablösen der an Kollagen und PG/ GAGs gebundenen, vermehrt anfallenden sauren Moleküle und ihre Neutralisierung durch Alkalipuffer können nicht mehr ausreichend erfolgen. Die ECM beginnt nun unter dem Bild einer latenten Azidose zu verschlacken, vor allem durch Bildung von nicht-enzymatisch glykosilierten ECM-Komponenten (Abb. 2). Dadurch entwickelt sich eine saure, proinflammatorische Situation mit Befindensstörungen, die sich zu chronischen Krankheiten und Tumoren weiter entwickeln können [3, 6, 7]. Letztlich werden die nicht mehr von den ECM-Komponenten zu binden und auch nicht ausreichend pufferbaren Säuren ins Blut verschoben (z. B. Ketosäuren beim Diabetiker), wo sie dann die Pufferkapazitäten des Blutes belasten [9]. Die Tensegrität (Visko-Elastizität) der ECM wird dadurch ebenfalls verschlechtert, wodurch spannungssensitive Gene der Bindegewebszellen aktiviert werden, die u. a. Makrophagen zu weiterer Bildung proinflammatorischer Zytokine und Fibroblasten zur Synthese inadäquater ECM-Komponenten, z. B. zu stark säurebindendes Kollagen und schlecht vernetzte PG/ GAGs, anregen.

Damit verschlechtert sich die Funktion der ECM als Molekularsieb und eigentlicher Regulator des Zellstoffwechsels. In der Folge entwickelt sich eine Vielfalt vegetativer, funktioneller und psychischer Symptome ohne eindeutige Hinweise auf deren Ursachen [1, 6].

Therapeutische Möglichkeiten

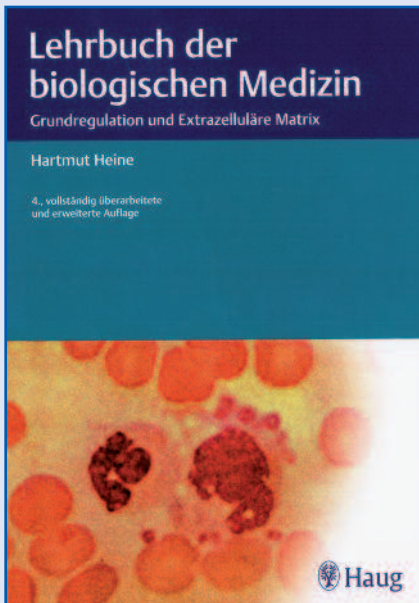
Das Krankheitsbild der ‚latenten Azidose‘ stimmt auffällig mit Syndromen überein, die stark von individuellen Gegebenheiten geprägt und nicht kausal fassbar sind: Z. B. das Burn out Syndrom, das chronische Müdigkeitssyndrom, depressive Verstimmung, viszerale Hyperalgie, Fibromyalgie, multiple Chemikaliensensivität, Dysmenorrhoe, posttraumatisches Syndrom und Zwangsstörungen [1, 7]. Die betroffenen Patienten stellen für den praktischen Arzt eine erhebliche, vor allem zeitliche Herausforderung dar, insbesondere weil er sich nicht auf zuverlässige di-

agnostische Kriterien stützen kann. Prinzipiell werden chronischen Krankheiten von einer latenten Azidose begleitet (‚Begleitazidose‘) [3, 9]. Ursachen einer latenten Azidose sind pathologische Säurebildung im Organismus und/ oder Basen-Mangelversorgung (9). Auf latente Azidose zu prüfen ist meist nicht bekannt oder wird vernachlässigt, obwohl z. B. bereits ein einfacher Test des Harn-pH-Wertes mittels pH-Papier wichtige Hinweise geben kann (zur Praxis der Prüfung auf latente Azidose [9, 11]. Wenn auch die Behandlung der Grundkrankheit im Mittelpunkt steht, darf keinesfalls vergessen werden, eine antiazidotische Behandlung mit einzubeziehen [3, 6, 8]. Keine Therapie erzeugt per se basische Valenzen, sie müssen exogen durch fixe Basen (NaHCO₃) direkt und/ oder über Vollwertkost zugeführt werden. Dazu gehört auch körperliche Bewegung, um das aus NaHCO₃ und HCl entstehende Kohlendioxid besser abatmen zu können [8]. Stressabbau ist ebenfalls zum Abbau der proinflammatorischen Situation im Organismus notwendig [1, 3]. Hier sind die klassischen Ausleitverfahren der Naturheilkunde zu beachten [6].

Je stärker eine Azidose ist und je länger sie bereits besteht, umso weniger disponible Basen sind noch vorhanden, entsprechend höher muss die Basenzufuhr sein. Ob eine ‚Umstimmung‘ erfolgt, kann wiederum leicht aus dem pH-Tagesprofil des Harns ersehen werden.

Fazit

- * Ohne Kenntnisse der Grundregulation kann das Stoffwechselgeschehen nicht verstanden werden.
- * Verschlackung bedeutet eine unphysiologische Bindung zellulärer und extrazellulärer Stoffwechselprodukte an ECM-Komponenten. Dies führt zur Gewebsazidose.
- * Die rhythmische Aktivität des Säure-Basen-Flutens im Stoffwechsel ist an den zirkadianen Rhythmus der Leber gekoppelt. Bei Azidose kommt es zu Störungen dieser lebenswichtigen Beziehungen.
- * Therapeutisch ist es vordringlich, das rhythmische Säure-Basen-Fluten wieder herzustellen. Eine ausgeprägte Gewebsazidose findet sich bei allen chronischen Krankheiten und Tumoren.



Zur freundlichen Beachtung:

Heine H: Lehrbuch der biologischen Medizin. Grundregulation und Extrazelluläre Matrix. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage
Haug-Verlag 2015, 256 Seiten, gebunden, 69,99 €
ISBN: 978-3-8304-7544-6

Literatur

- 1 Berg PA: Neuroimmunologische Aspekte funktioneller somatischer Syndrome. Dtsch Med Wochenschr 2005;130:107-113.
- 2 Heine H: Die extrazelluläre Matrix als Attraktor für Verschlackungsphänomene. Ärztezeitung für Naturheilverfahren und Regulatorische Medizin 2005;46:256-260.
- 3 Heine H: Lehrbuch der biologischen Medizin (4. Aufl.), Stuttgart, Haug Verlag 2014.
- 4 Heine H: Der PNIEE-Komplex. Ganzheitliche Aspekte gastroenterologischer Symptomatologie. Die Naturheilkunde 2008; Heft 2:10-13.
- 5 Heine H: Das System der Grundregulation (SRG) – Teil 2. SGR als nichtlineares System – Struktur, Funktion und determiniertes Chaos. Die Naturheilkunde 2010; Heft 1:25-27.
- 6 Heine H: Die klassischen Ausleitverfahren der Naturheilkunde. Brauchen wir sie heute noch? CO'MED Fachmagazin (2010) 2:51-54.
- 7 Heine H, Heine E: Befindensstörungen - Chronische Krankheiten – Altern. Hochheim: Edition CO'MED 2009.
- 8 Korner J, Leibel RL: To eat or not eat – how the gut talks to the brain. N Engl J Med 2003;349:926-928.
- 9 Sander FF: Der Säure-Basenhaushalt des menschlichen Organismus (2. Aufl.). Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1985.
- 10 Schwartz MW, Porte D Jr.: Diabetes, obesity, and the brain. Science 2005; 307: 375-389.
- 11 Worlitschek M: Die Praxis des Säure-Basen-Haushaltes (6. Aufl.). Stuttgart, Haug 2008.
- 12 Zander R. Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewussten Umgang mit HCO₃ Infusionstherapie, Transfusionsmedizin 1993;20:217-235.
- 13 Zilles K, Rehkämper G: Funktionelle Neuroanatomie (3. Aufl.). Berlin, Springer 1999

Autor



Univ. Prof. Dr. rer. nat.
med. habil. Hartmut Heine
Privates Forschungsinstitut
Billerbeckweg 1-3
75242 Neuhausen

Anzeige

Wiedemann-Homöokomplex® Therapie

- einfach
- praktisch
- wirksam

Zur i.c., s.c. Injektion in die Head'schen Zonen, an Schmerzpunkte, an den zugeordneten Akupunkturpunkten oder zur Reinfusion.

Mit insgesamt 12 ausgesuchten und fertigen Wirkstoffkombinationen werden die wesentlichen Indikationen abgedeckt.



Wiedemann Pharma GMBH

BIOLOGISCH-PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE
D-82541 Münsing-Ambach · info@wiedemann-pharma.de
Telefon 08177 - 9 31 40 · www.wiedemann-pharma.de