

und S und Herzinfarkten. Das bedeutet, dass diese Faktoren kaum Einfluss auf die Gerinnungsbalance in Koronargefäßen haben (Übersicht bei [683]). Für Herz und Lunge spielt Thrombomodulin die Hauptrolle im Erhalt der Gerinnungsbalance. In der Leber wird dagegen das Gleichgewicht durch t-PA (Gewebe-Plasminogenaktivator) und u-PA (Urokinase-Plasminogenaktivator) kontrolliert. Bei der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura und dem hämolytisch-urämisches Syndrom treten mit Ausnahme von Leber und Lunge in allen Gefäßprovinzen Mikrothromben auf [686].

### 2.2.2 Reaktivität der Endothelzellen

Verschiedene Gefäßprovinzen weisen bedingt durch extraendotheliale Einflüsse unterschiedliche funktionelle Endothelzellen auf. Dies ist im Wesentlichen bedingt durch verschiedene Scherstressbedingungen bei systemischen und diastolischen Druckveränderungen, durch Zytokine, Wachstumsfaktoren, mechanische Kräfte in den Geweben, zirkulierende Lipoproteine, Gerinnungsfaktoren, Signale angrenzender Zellen und Komponenten der Basalmembran mit unterlagernder ECM. Endothelzellen selbst können Wachstumsfaktoren (z. B. vascular endothelial growth factors: VEGF), Zytokine, Prostaglandine, Selektine und Integrine in die lokale Umgebung abgeben, wodurch sie parakrin die Signalwege anderer Zellen beeinflussen (Übersicht bei [683]). Bei Erhöhung des Blutdrucks bilden Endothelzellen vermehrt Stickoxid, wodurch die Gefäßwandmuskulatur relaxiert und das Gefäß weitergestellt wird.

Über aktivierte Signalwege in Endothelzellen können ganze Netzwerke von Genen erfasst werden. Endothelzellen, die den Rezeptor PDGF $\alpha$  (platelet derived growth factor  $\alpha$ ) tragen, können gleichzeitig eine angiogenetische Information (u. a. VEGF-Bildung) wie auch die Bildung von Gerinnungsfaktoren (u. a. vWF) anregen. Dies ist sinnvoll, weil dadurch im Falle einer Gerinnungsstörung kompensatorisch die Angiogenese angeregt werden kann [683].

Die Entwicklung gefäßbettspezifischer Endothelzelltypen erfolgt auch auf transkriptioneller Ebene. Bei transgenen Mäusen wurde in Endothelzellen bei Veränderung von 733 Basenpaaren im Promotor des vWF-Gens gezeigt, dass diese dann

nur noch vWF im Gehirn bilden. Schaltete man dem Promotor einige vor- oder nachgeschaltete DNS-Elemente aus, wurde vWF nur im Endothel von Herz- und Skelettmuskulatur gebildet [7]. Daraus ergeben sich zukunftsweisende Aspekte einer „Pharmakogenetik“.

#### **B** Beachte

**Jedes Gefäßbett eines Organs hat ganz eigene Gerinnungsbedingungen. Bei Patienten mit erblichen oder erworbenen Gerinnungsstörungen sind die Signalwege für die Hämodynamik in den verschiedenen Segmenten des Gefäßbaums verschieden. Ein hyperlabiler Gerinnungsstatus ist daher zumeist kein systemisches Phänomen.**

## 2.3

### Chronische Krankheiten

#### 2.3.1 Unheilbarkeit chronischer Krankheiten

Chronische Krankheiten sind prinzipiell nicht heilbar, weil sich die Regelkreise im Organismus auf eine krankhafte Norm (Sollwert) eingestellt haben, die eine anders geartete Ordnung verlangt (Adaptationssyndrom). Eine immunologische Komponente sowie Veränderungen der Zusammensetzung der ECM mit Entwicklung einer latenten Gewebsazidose sind immer nachweisbar. Es etabliert sich eine systemische proinflammatorische Situation mit diffusen Schmerzempfindungen entsprechend der ECM. Dabei kann sich das Schmerzgeschehen verselbstständigen und zu neurogenen Entzündungen in der peripheren ECM führen (► Abb. 2.25).

Durch die Grundregulation sind die Rückkopplungen zwischen Soma und Psyche sowie Psyche und Soma einfach zu beschreiben. Besonders eindrucksvoll sind diese Beziehungen im rheumatischen Formenkreis erkennbar. Man kennt die

- **Dorsalgie** als Somatisierung von Trauer und Verzweiflung durch kompensatorische, aufrechte Zwangshaltung
- **Lumbalgie** als Überlastung oder sexuelle Frustration
- **Brachialgie** als gehemmte Aggression
- **Beinbeschwerden** als Nicht-Fuß-fassen-Können

Dies zeigt deutlich, dass man bei chronischen Kranken keine Defizitmodelle durch reine Diagnostik (die Rheumatiker, die Diabetiker usw.) entwickeln darf. Denn die Kranken gehen mit ihrer Krankheit affektiv, kognitiv und handelnd um. Krankheit kann so zu einem Teil der Persönlichkeit werden, zu dem sich der chronisch Kranke häufig unter Zurechtbiegen seiner Biografie („wenn ich gekonnt hätte, hätte ich alles anders gemacht“) bekennt. Eine Überwindung dieser gestörten Persönlichkeitsstruktur kann nur unter Nutzung und Ausbau der Ressourcen des Kranken als „Salutogenese“ erfolgen.

**An chronisch Kranken wird sehr deutlich, dass der Mensch bewusst oder unbewusst am Entstehen seiner Krankheit mitwirkt.** Soll der Patient jedoch sein Leben umstrukturieren, dann muss er erfahren können, wie es dazu kam, dass er krank geworden ist. Es ist für ihn wichtig, sein Leben zurückzuerfolgen und die darin aufgetretenen, krank machenden Aspekte zu analysieren. Stets sind es anhaltende Befindensstörungen, die am Beginn des chronischen Leidens stehen ([343]).

### 2.3.2 Gender-Medizin

Kaum beachtet werden bisher Geschlechtsunterschiede bei Befindensstörungen („Gender-Medizin“) [354]. „Gender“ bedeutet den Unterschied des biologischen Geschlechtes zur sozialen Geschlechtsidentität.

Dabei lässt sich eine in der Komplementärmedizin lange bekannte sympathiko-adrenerge (Typ A) von einer anabol-parasympathischen Reaktionslage (Typ B) unterscheiden [626]. Dabei konnte Heines [354] Typ A und Typ B einem sozialen Geschlecht („Gender“) zuordnen. Mittels Atomabsorptionsspektrometrie konnte er aus der Elektrolytverteilung im Vollblut einen männlichen Typ A, der bei 90% der Männer und 30% der Frauen auftritt, von einem weiblichen Typ B (70% bei Frauen, 10% bei Männern) differenzieren (1049 Probanden der internistischen naturheilkundlich-psychotherapeutisch ausgerichteten Arztpraxis von Heines [354]). Die Vollblut-Elektrolytbestimmung erfasst im Unterschied zum gängigen Verfahren nicht nur quantitativ die im Blutserum (also extrazellulär) auftretenden Elektrolyte, sondern auch die in den Zellen. Bestimmt wurden das

überwiegend extrazellulär auftretende Natrium sowie Kalzium und das überwiegend intrazellulär auftretende Kalium und Magnesium. Bei Typ A überwiegt das sympathikotone Natrium und Kalzium, bei Typ B das parasympathikotone Kalium und Magnesium. Typ AA wird als genuin männlich (sympatho-katabol), Typ BB (parasympathisch-anabol) als genuin weiblich bezeichnet [484] [354]. AB-Typen werden als metrosexuelle Männer bezeichnet und waren bei 10% der Probanden nachweisbar, androgyne Frauen (Typ BA) waren mit 30% vertreten.

- Der Typ A mit seiner „Kampf- oder Fluchtstrategie“ (fight-or-flight) zeigt unter den Bedingungen der Leistungsgesellschaft ein Gewinner- oder Verlierer-Verhalten. Die selbst arrangierte biologische oder soziale Überforderung führt zur Überanpassung und stresshaftem Überaktionismus. Daraus resultiert wiederum Überforderung usw. Die Endform ist das „Ausgebranntsein“ (Burnout-Syndrom).
- Typ B folgt „Halten und Sorgen“- (tend-and-be-friend-)Strategien. Unter Zivilisationsbedingungen führt dies zum Festhalten um jeden Preis und zur Überfürsorge mit Tendenz zur Selbstaufgabe (z.B. Helfersyndrom). Die resultierenden psychosomatischen Störungen münden in das Erschöpfungssyndrom (Fatigue-Syndrom) und chronische Krankheiten ein.

Die unterschiedlichen Veranlagungen der Geschlechter müssen daher in Zukunft um die verschiedenen Gender-Reaktionsweisen ergänzt werden:

- Androgyne Frauen (Typ BA) sind wie Männer (Typ AA) zu behandeln,
- metrosexuelle Männer (Typ BA) dagegen wie Frauen (Typ BB) [354].

Allerdings findet man mit Fortschreiten der Schwere und/oder Dauer von Krankheiten immer reingeschlechtlichere Gruppen [484].

### 2.3.3 Gender-Reaktionsmuster

AA- bzw. BA-Patientinnen und Patienten erkranken bevorzugt an (Auto-)Aggressionssymptomen, Herz-Gefäß-Leiden, Diabetes Typ II, Lungenerkrankungen, Nieren- und Pankreaserkrankungen

gen, Missbrauchssyndromen (z. B. Alkoholismus), Unfällen und sind oftmals Workaholics. Endform ist das Burnout-Syndrom.

BB-Patientinnen und Patienten vom AB-Typ zeigen hypokinetische Funktionsstörungen. Unter den BB- und BA-Syndromen finden sich vermehrt das Müdigkeitssyndrom, depressive Syndrome, verschiedene Manifestationen der „Ökochondrie“ (z. B. multiple chemische Überempfindlichkeit, Nahrungsunverträglichkeiten, Sick-building-Syndrome), Fibromyalgie und (Auto-)Immunkrankheiten, Unterbauchleiden („Frauenleiden“) etc. Eine Endform ist das Erschöpfungs-(Fatigue-)Syndrom. Bevorzugt treten Erkrankungen der intraperitonealen Organe auf. Die Brust reagiert aufgrund der Lymphbahnverbindungen zwischen Bauchraum und oberen Thorax (Ductus thoracicus, Brustmilchgang) als quasi intraperitoneales Organ, sodass Mammakarzinome im Allgemeinen als BB-Syndrom auftreten [354]. (Der beim Mann gegenwärtig zunehmende Brustkrebs wäre dann dem BA-Typ zuzuordnen.) Letztlich kann als Richtlinie gelten, dass AA-Typen eher schulmedizinischer Behandlung bedürfen, BB-Typen dagegen komplexer-medizinischer Behandlung.

### 2.3.4 Genetische Hintergründe chronischer Krankheiten

Dabei tritt ein „genetisches Hintergrundrauschen“ in Resonanz mit exogenen Einflüssen auf und führt zu den gegebenen phänotypischen Erscheinungen. Es ist z. B. bekannt, dass Personen mit der HLA-(MHC-)Typisierung B27, D4, DR4 und C3 zu rheumatischen Erkrankungen (Kollagenosen sowie Systemerkrankungen wie Lupus erythematoses oder Vaskulitis) neigen, zumal damit Kreuzreaktionen mit Bakterien (z. B. Klebsiellae) verbunden sind (Übersicht bei [716]).

Es konnten bereits mehrere Gene und prädisponierende Suszeptibilitätsregionen auf verschiedenen Chromosomen (Krankheitsbarrieren kreuzende Gene) identifiziert werden, die für entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes Typ I und II, Asthma, Alzheimer, Psoriasis, Antiphospholipid-Syndrom u. a. m. eine kooperierende Rolle spielen (Übersicht bei [614], [291] [725] [746]).

**Ein genetisches Hintergrundrauschen aufgrund von Summationseffekten modifizierender**

**Gene („modifier genes“) und genetische Polymorphismen sowie Krankheitsbarrieren überspringende Gene haben dabei besondere Bedeutung [576].** Denn sie beeinflussen u. a. das Immungeschehen.

Schwache Signale modifizierender Gene und geringe Variationen im Genaufbau (Gen-Polymorphismen) können sich unter bestimmten Inwelts (Psyche, Stress) und Umwelteinflüssen zu einem Schwellenwert mit u. U. starkem Signalcharakter auf bestimmte Gene summieren, wodurch eine chronische Krankheiten fördernde Enzym- und Proteinproduktion in Gang gesetzt wird. Dies bezieht sich vor allem auf entzündungsfördernde Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12 u. a.), Wachstumsfaktoren und Immunglobuline. Dadurch entsteht bei chronisch Kranken eine anabole Gesamtsituation mit hohem Synthesestoffwechsel (Fibrose, Zirrhose, Glukoseverwertungsstörungen, Hyperlipidämie u. a. m), aber nur grenzwertigem ATP-gesteuertem Energiestoffwechsel [724]. Das gesamte System ist daher in seiner Regulationsfähigkeit ständig gefährdet.

Wie sich gezeigt hat, haben Rezeptoren nicht nur eine einzige spezifische Bindungsfähigkeit an einen Liganden mit Aktivierung einer bestimmten intrazellulären Signaltransduktionskaskade und anschließender besonderer Zellreaktion, sondern sie sind zumeist an mehreren Signalkaskaden beteiligt. Bei genetisch bedingter Störung ihres Aufbaus oder durch stoffwechselbedingte extra- oder intrazelluläre Einflüsse können stark abgewandelte Zellreaktionen auftreten (Übersicht bei [514]). Ein sehr gut untersuchtes Beispiel sind die Lipoproteinrezeptoren. Ihre zuerst entdeckte Funktion war die rezeptorvermittelte intrazelluläre Aufnahme von Lipoproteinen (Endozytose). Unterdessen hat sich an experimentell genetisch veränderten Lipoproteinrezeptoren zeigen lassen, dass sie an vielen wichtigen Zellfunktionen beteiligt sind und es bei Schädigung zu Störungen der nervalen synaptischen Informationsübertragung, zu zerebralen Fehlbildungen, zu Alzheimer-Demenz, Arteriosklerose, malignem Zellwachstum und Metastasierung kommen kann (Übersicht bei [514]). Da die Rezeptorfunktionen stark von den Gegebenheiten in der ECM abhängen, erkennt man auch hier, abgesehen von genetischen Veränderungen, wie wichtig eine

geregelte ECM bzw. regulationstherapeutische Maßnahmen sind.

Den barrierekreuzenden Genen kommt besondere Bedeutung zu, weil sie mit dem Immungeschehen gekoppelt sind. Experimentell konnte gezeigt werden, dass sie in die Kontrolle der regulatorischen T-Zellen (Th3-Lymphozyten) und damit der Immuntoleranz eingeschaltet sind und gleichzeitig eine Progression von Typ-1-Diabetes verursachen können. Lupus erythematodes ist an Variationen im Gen IBD5 gekoppelt, das gleichzeitig eine wichtige Rolle bei entzündlichen Darm-erkrankungen spielt. Ein weiteres in seiner Funktion grenzüberschreitendes Gen ist PTPN22, das mit der Entwicklung von Typ-1-Diabetes verbunden ist, gleichzeitig aber auch rheumatoide Arthritis und Lupus fördern kann (Übersicht bei [135]).

Bei chronischen Krankheiten zeigt sich, dass der Organismus als ein hoch vernetztes, energetisch offenes System auf anhaltende exo- und endogene Störungen nur mit einer anders gearteten Ordnung oder völligem Zusammenbruch reagieren kann. Eine andauernde Störung, die als chronische Krankheit auffallen soll, muss eine Norm mit einer bestimmten Toleranzbreite entwickeln, um sich stabilisieren zu können.

### **i** Info

Die falsche Norm einer chronischen Krankheit ohne Möglichkeit zur völligen Gesundung darf nicht mit dem Syndrom einer akuten Erkrankung mit prinzipieller Möglichkeit zur Rückkehr in die gesunde Norm verwechselt werden. Der Weg in eine chronische Krankheit führt über anhaltende Befindensstörungen. Es wird dann häufig der fatale Fehler gemacht, dass der unklare Zustand dem ihm am nächsten kommenden klinischen Syndrom zugeordnet und entsprechend behandelt wird. Dadurch wird jedoch ein chronisches Leiden zur akuten Krankheit ernannt ([52], Übersicht bei [343]).

Die Hinweise auf „Hintergrundgene“ in der Entwicklung chronischer Krankheiten zeigen, dass sie vor allem eine anabole Belastungsadaptation darstellen. Praktisch ausgelöste katabole Belastungsadaptation („Stress“) können davon weitgehend getrennt sein, aber häufig auch zusammenlaufen. Sie lassen sich unter „Risikofaktoren“ subsumie-

ren, wie sie die Gesellschaften der Industrieländer kennzeichnen (► Tab. 1.8).

**Andererseits zeigt das „genetische Hintergrundrauschen“, dass es das komplexe Netzwerk funktioneller Interaktionen „puffern“ kann.** Dadurch können Organismen überhaupt erst regelhaft auf die verschiedenen genetischen und Umwelteinflüsse adäquat „homöodynamisch“ reagieren. Dieser Sollwert ist bei chronischen Krankheiten auf eine anders geartete Norm eingestellt. Aufgrund der hohen Anabolie sind chronisch Kranke wenig leistungsfähig, da sie über weniger Energiereserven in Form von ATP verfügen.

### **8** Überblick

Chronische Krankheiten haben eigene von der Norm abweichende Sollwerte. Der falschen Norm gehen langfristige, bis zu Jahre andauernde Befindensstörungen voraus, die häufig dem Syndrom einer akuten Krankheit homologisiert und entsprechend falsch behandelt werden. In der Entwicklung chronischer Krankheiten spielt das „genetische Hintergrundrauschen“ mit zahlreichen belastenden endo- und exogenen Faktoren zusammen. Dabei spielen die Funktionen Krankheitsbarrieren überspringender Gene eine wichtige Rolle, da sie das Immunsystem an die jeweils falsche Norm anpassen können.

## 2.4

### Tumorgeschehen

Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind maligne Tumoren die zweithäufigste Todesursache in der westlichen Welt. Epigenetische und Umweltfaktoren haben in der Krebsentstehung die gleiche Bedeutung wie spontane genetische Zellaberrationen [607]. Das Risiko, im Verlauf des Lebens an einem Malignom zu erkranken, beträgt derzeit 41,3 %, d. h. fast jeder Zweite erkrankt inzwischen an Krebs und jeder Vierte stirbt an dieser Erkrankung [427].

Krebs ist in erster Linie eine Erkrankung des älteren Menschen. Krebserkrankungen nehmen jenseits der 65 Jahre in beiden Geschlechtern stark zu. Die Inzidenz für Krebs ist bei 65-Jährigen 12–36-mal höher als bei 25–44-Jährigen [150]. Bei 90–100-Jährigen fällt die Tumorzinzidenz wieder ab (Übersicht bei [102]). Dies liegt vor allem an