

# Unspezifische Mesenchymreaktion und reaktive Mesenchymerkrankungen

Prof. Dr. med. Werner Heinrich Hauss

aus: Dokumentation der besonderen Therapierichtungen und natürlichen Heilweisen in Europa - Band III, Seiten 3-18 (ZDN / VGM-Verlag - Forschungsinstitut Freie Berufe, Universität Lüneburg)

Originalfassung erschienen in: **Deutsches Ärzteblatt** 89 (1992), Heft 10, A<sub>1</sub>-792-812

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Klaus-Peter Schlebusch

## ÜBERSICHT

	Seite
I. Das Mesenchymsystem	2
II. Die unspezifische Mesenchymreaktion (UMR)	3
1. Einleitung	3
2. Phase I der UMR (pathogene Faktoren)	5
3. Phase II der UMR (die Stoffwechselreaktion der Mesenchymzellen)	6
a) Lokalisierte UMR	6
b) Systemische UMR	7
c) Universelle UMR	7
4. Phase III der UMR (Strukturelle Folgen der Phase II der UMR)	9
III. Die reaktiven Mesenchymerkrankungen	10
1. Einleitung	10
2. Die Arteriosklerose	13
3. Die Phlebosklerose	15
4. Die Kardiosklerose	16
5. Weitere reaktive Mesenchymerkrankungen	17
IV. Schlußbemerkung	18

## I. Das Mesenchymsystem

Mesenchymgewebe und Mesenchymzellen, in Gesundheit und Krankheit von zentraler Bedeutung, sind vielfältig in Form (Tab. 1) und Funktion. Sessile Mesenchymzellen bauen die Wände des Kreislaufsystems. Bekanntlich werden die Substrate durch den arteriellen Blutstrom lediglich in die Kapillaren getragen (intravasale Strecke des Substrattransportes), dort verläßt ein Teil der Substrate das Blut und wandert fortan in beziehungsweise auf mesenchymalen Geweben und Zellen, vor allem auf der durch die interstitiellen Mesenchymzellen gebildeten Matrix. Der Weg des Substrattransportes vom strömenden arteriellen Blut bis zu den Zellen und des Rücktransportes der Restsubstrate sowie der Zellabbauprodukte zurück in das venöse Blut, also die Strecke des extravasalen Substrattransportes, den ich als *Transitstrecke* bezeichnet habe, wird allein von den Mesenchymzellen gebaut und unterhalten.

Tab. 1: Mesenchymale Zellen und Gewebe

<b>gewebsständige Mesenchymzellen</b>	<b>mesenchymale Gewebe</b>
- Fibrozyten - interstitielle M-Zellen - Synovialzellen	- festes Bindegewebe (Sehnen usw .) - interstitielles Mesenchym - Gelenkinnenschicht
- Gefäßwandzellen - Osteozyten - Chondrozyten	- Gefäßwand - Knochen - Knorpel
- Odontozyten - Gliazellen - Mesothelzellen der Körperhöhlen	- Zähne - perineurales Gewebe - seriöse Häute
- Fettzellen - Epithelzellen der Atemwege - Epithelzellen des Magen-Darm-Traktes	- Fettgewebe - Epithelschicht der Atemwege - Epithelschicht des Magen-Darm-Traktes
<b>hämo- und lymphopoetische Zellen</b>	<b>hämo- und lymphopoetisches System</b>
- Granulozyten - Lymphozyten - Makrophagen - Monozyten - Thrombozyten - Erythrozyten	- Thymus - Knochenmark - Milz - Lymphknoten

Mit der Erstellung der Wege für den extravasalen Substrattransport erbringen die Mesenchymzellen eine fundamentale Leistung für den Gesamtstoffwechsel des Organismus: Erst die Ergänzung des intravasalen durch den extravasalen Substrattransport vollendet den Substratkreislauf und ermöglicht das Leben von Vielzellern.

Die hämo- und lymphopoetischen Zellen (Blut = flüssiges Mesenchym) leben in drei Kompartimenten: Sie werden in Thymus, Knochenmark, Lymphknoten und Milz geboren, in das Blut ausgeschleust und wandern aus zu Kontrollgängen in den Geweben. *Metschnikow* erkannte als erster, daß die hämo- und lymphopoetischen Zellen neben ihrer Ernährungs-

auch eine Abwehrfunktion haben. Er entdeckte, daß Leukozyten imstande sind, korpuskuläre Substanzen, zum Beispiel Bakterien, in ihr Zytoplasma aufzunehmen, zu verdauen und auf diese Weise unschädlich zu machen. In der Folge wurde von den Klinikern die von *Arnetz* und *Schillig* beschriebenen Blutbildveränderungen bei Infektionskrankheiten insgesamt als Abwehrmaßnahmen gedeutet. Ein heute konkret erfaßter Teil dieser Leistungen sind zum Beispiel die immunologischen Reaktionen der B- und T-Lymphozyten.

Während die Reaktion der hämo- und lymphopoetischen Zellen auf Noxen als Abwehrmaßnahmen allgemein anerkannt wird, besteht Unklarheit darüber, ob - und wenn ja - wie sich die sessilen Mesenchymzellen an der Abwehrfunktion beteiligen.

## **II. Die unspezifische Mesenchymreaktion (UMR)**

### **1. Einleitung**

Ende der 50er Jahre infizierten wir in der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Münster im Rahmen von tierexperimentellen Studien zur Pathogenese der infektiösen und der rheumatischen Erkrankungen Ratten mit *Pasteurella multocida* und kontrollierten nach tagelanger Krankheitsdauer den Mesenchymstoffwechsel in Leber, Milz, Herz, Niere, Haut, Aorta, Rippenknorpel und Knochen durch Messung der <sup>35</sup>S-Sulfateinbauraten in die aus den Organen von Kontrolltieren und der erkrankten Tiere extrahierten Sulfomukopolysaccharide (SMPS): Stets war die SMPS-Synthese in den Organen der erkrankten Tiere gegenüber der in den Kontrolltieren signifikant beschleunigt (Abb. 1 a).

Neben Infektionen (durch Bakterien und Viren) wurden weitere pathogene Faktoren (toxische, mechanische, thermische, aktinische und chemische Faktoren sowie komplexe Schädigungen) und weitere Synthesen der Mesenchymzellen (Synthesen der DNS, der RNS, der Kollagene, der Elastine, der Glykoproteine und der Gesamteiweiße) kontrolliert: Wir fanden gesetzmäßig nach Einwirkung aller kontrollierten pathogenen Faktoren eine Änderung der kontrollierten Synthesen der Mesenchymzellen. Wir haben diese reaktive Änderung des Stoffwechsels der Mesenchymzellen die unspezifische Mesenchymreaktion (UMR) genannt, weil sie nicht durch einen spezifischen pathogenen Faktor, sondern durch eine große Anzahl von heterogenen unspezifischen Faktoren und Ereignissen gesetzmäßig ausgelöst wird.

*Physiologische Form der UMR:* Reize und Noxen verursachen je nach Art und Stärke unterschiedliche Formen der UMR. Handelt es sich um schwache Reize, denen der Mensch alltäglich ausgesetzt ist, so reagieren die Mesenchymzellen mit einer Beschleunigung ihres Stoffwechsels, und zwar in einer Weise, bei der sich Synthese und Degradation in den Zellen

synchron und synerg lindern, was lediglich zu einem beschleunigten Substratdurchfluß führt. Durch adäquate Anpassung der Geschwindigkeiten von Synthese und Degradation gewährleistet die Regulation des Stoffwechsels im gesunden erwachsenen Individuum den gleichbleibenden Zustand des Körpers, seines Gewichtes, sowie der makroskopischen, der licht- und elektronenoptisch erfaßbaren, ja sogar der molekularen Struktur seiner Zellen und Gewebe: Stets werden am gleichen Ort völlig gleichartige Moleküle ausgetauscht, nur ihre Halbwertszeiten sind unterschiedlich. Diese physiologische Form der UMR ist krankheitsirrelevant, ist von ihr die Rede, muß dies expressis verbis angemerkt werden.

*Pathologische Form der UMR:* Pathogene Faktoren lösen jedoch Mesenchymstoffwechselstörungen aus, bei denen sich Synthesen und Degradationen der Substrate inadäquat (asynchron und asynerg), also pathologisch verändern, was zu strukturellen Veränderungen der Zellen und Gewebe, zu Erkrankungen führt.

Wird ein Mensch von einem pathogenen Faktor attackiert, so bestehen für das Verhalten des Mesenchymstoffwechsels folgende Möglichkeiten:

1. Der pathogene Faktor, zum Beispiel ein lebendiger Krankheitserreger, wird abgewehrt, ohne daß eine bleibende Störung des Mesenchymstoffwechsels eintritt.
2. Der pathogene Faktor stört das kybernetische System des Mesenchymstoffwechsels irreparabel, so daß der metabolische Prozeß sistiert und der Tod eintritt.
3. Der pathogene Faktor stört die physiologische Ordnung des Mesenchymstoffwechsels. Dennoch persistieren metabolische Vorgänge dank ihrer Rückkopplungssysteme. Sie sind zwar wiederum in einem sich selbst regulierenden System geordnet, aber mit neuen Sollwerten auf pathologischem Niveau. Klinisch manifestiert sich dieser Zustand, je nachdem, welche Mesenchymzellen betroffen sind, als eine der chronischen Mesenchymerkrankungen (Arteriosklerose, chronische rheumatische Erkrankungen oder reaktive chronische Organopathie), die zwar mit dem Weiterleben vereinbar sind, aber zu Leiden, zu Leistungsminderung und zu Lebensverkürzung führen.

Höchst aufschlußreich für unsere Einsicht in die Pathogenese der chronischen Mesenchymerkrankungen wäre die Beantwortung der Frage, bei welcher biochemischen Konstellation die Regulation versagt und die physiologische in die pathologische Form der UMR umschlägt.

Bekanntlich kommt der einfache Zusammenhang zwischen einer Ursache und einer Wirkung im Sinne einer Ursachenkette in der lebenden Welt nicht vor. Jedoch bestehen natürlich auch in biologischen Vorgängen kausale Zusammenhänge, allerdings komplexere, zum Beispiel im schwer zu durchschauenden Spiel von Noxe und Reaktion. So trifft im biologischen Leben eine Noxe nie auf einen einzelnen Faktor, sondern

stets auf eine Anzahl von Faktoren, die zudem noch in sich selbst erhaltender Interaktion stehen. Das hat eine Variabilität der Ursachengefüge zur Folge:

- Verschiedenartige Faktoren vermögen dieselben Effekte zu bewirken,
- ein und derselbe Faktor vermag verschiedenartige Effekte auszulösen und
- zwischen Schädigungseinwirkungen und Effekten liegen Zwischeneffekte, die in Interaktion tretende "konsekutive" pathogene Faktoren bewirken, die maßgeblichen Einfluß auf das Endergebnis nehmen können.

Die UMR ist ein dreiphasiger Vorgang: Eine Noxe (Phase I der UMR) attackiert Mesenchymzellen, die darauf mit Änderungen ihres Stoffwechsels reagieren (Phase II der UMR), was zu funktionellen und strukturellen Folgen der Mesenchymzellen und des Mesenchymgewebes führt (Phase III der UMR).

## **2. Phase I der UMR (pathogene Faktoren)**

Die Bezeichnung "pathogener Faktor" ist in der ärztlichen Wissenschaft üblich und eindeutig: es handelt sich um Faktoren, die krank machen oder krank machen können. Der Terminus Risikofaktor wurde in der Framingham-Studie der 60er Jahre erstmals benutzt und hat sich seitdem für atherogene Faktoren eingebürgert. Diese Nomenklaturvariante soll betonen, daß ein Risikofaktor zwar potentiell stets wirksam sein kann, aber de facto keineswegs regelmäßig ist, eine Einschränkung, die jedoch für alle pathogenen Faktoren gilt. Die Bezeichnungen pathogener Faktor, Risikofaktor, Noxe, Schädigung und Stressor sind Synonyma und werden im folgenden so verwendet.

In Tab. 2 sind einige der vielen und vielartigen Reize und pathogenen Faktoren aufgelistet, die, wie wir systematisch kontrolliert haben, gesetzmäßig eine Reaktion des Mesenchymstoffwechsels auslösen. Es handelt sich zum Teil um alltägliche Reize, zum Teil um Noxen, darunter aus der Umwelt stammende exogene (zum Beispiel Bakterien) und endogene (zum Beispiel Hormone) Faktoren. Manche sind vermeidbar, andere unvermeidlich, zum Beispiel genetische Fehler. Manche attackieren alle Zellen des Organismus (zum Beispiel Infekte), andere lediglich umschriebene Areale (zum Beispiel mechanische Schädigungen). Alltägliche Reize (zum Beispiel mentale und muskuläre Anstrengungen) sind krankheitsirrelevant, starke pathogene Faktoren (zum Beispiel Viren) lösen Krankheiten aus. Manche attackieren auch direkt Parenchymzellen (zum Beispiel die Hepatitisviren die Leber, die Poliomyelitisviren die Ganglienzellen). Aber alle Noxen attackieren stets und zuerst - und das ist meine Magna Charta (wie *Doerr* es treffend formuliert) - die Mesenchymzellen, was wir in Tausenden von Experimenten unter Beweis gestellt haben.



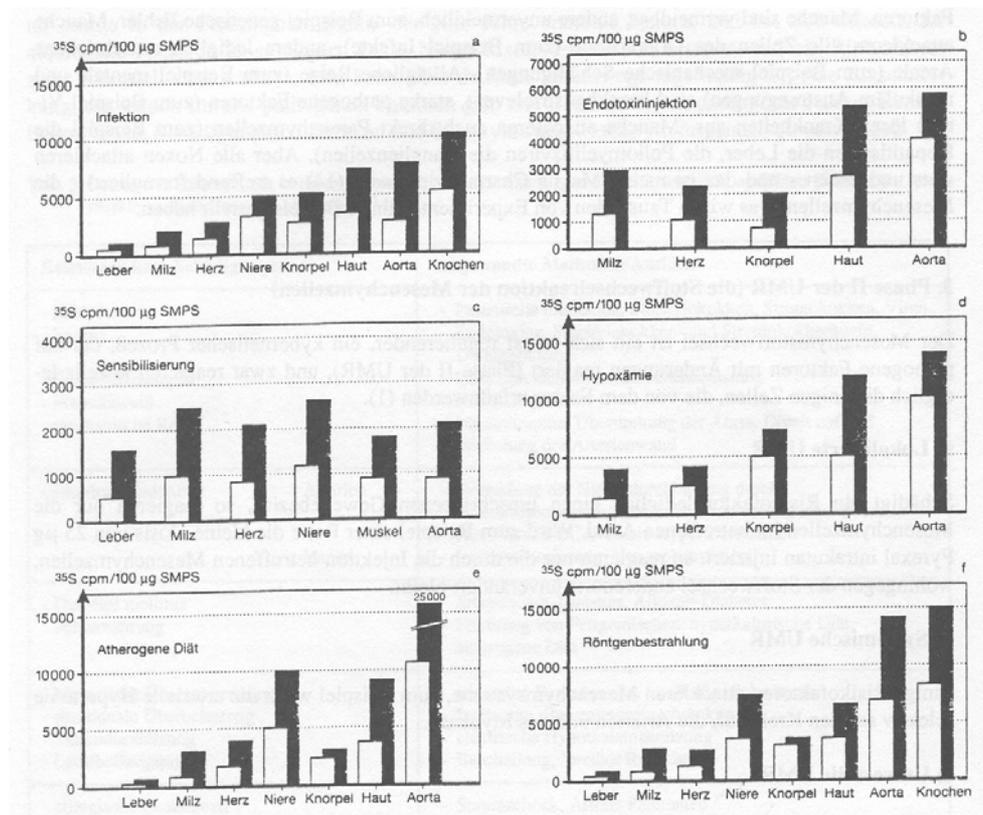
so reagieren nur die durch die Injektion betroffenen Mesenchymzellen, wohingegen der Stoffwechsel anderenorts unverändert bleibt.

## b) Systemische UMR

Einige Risikofaktoren attackieren Mesenchymsysteme, zum Beispiel wirkt die arterielle Hypertonie selektiv auf den Kreislauf, die Arterien und das Myokard.

## c) Universelle UMR

Viele pathogene Faktoren attackieren *alle* Mesenchymzellen des Organismus, vor allem die Noxen, die auf dem Blut- oder Nervenweg an die Zellen herangetragen werden. In hunderten von Versuchen mit heterogenen Risikofaktoren (wie Infekte, Toxininjektionen, Sensibilisierung, Hypoxie, artherogene Diät und Röntgenganzbestrahlung, Abb. 1 a bis f) stellten wir fest, daß sie stets eine UMR in allen kontrollierten Organen, in Aorta, Herz, Nieren, Leber, Haut, Muskulatur, Knorpel, Milz, Lymphknoten und Knochenmark auslösten.



**Abb. 1 a-f:** Beschleunigung des Stoffwechsels der Mesenchymzellen in acht verschiedenen Organen, induziert durch die Einwirkung einer Infektion (*Pasteurella multocida*) und demonstriert an den <sup>35</sup>S-Sulfateinbauten in die SMPS ihrer Proteoglykane (universelle UMR) - SMPS = Sulfomukopolysaccharide

Die Phase II der UMR sessiler Mesenchymzellen nach Einwirkung pathogener Faktoren ist dadurch charakterisiert, daß ihre Aktivität gesteigert wird. Zu Beginn unserer diesbezüglichen Studien haben wir stets die  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbauten in die SMPS der Proteoglykane als pars pro toto des Mesenchymstoffwechsels kontrolliert. Es zeigte sich des weiteren, daß auch alle anderen geprüften Synthesen der Mesenchymzellen, insbesondere die des Kernstoffwechsels und der extrazellulären Substanzen (Tab. 3) sich an der UMR beteiligten: Die Zellen profilierten beschleunigt, synthetisierten schneller und schleusten die produzierten Substanzen vermehrt in die Interstitien aus.

**Tab. 3:** Von den sessilen Mesenchymzellen synthetisierte extrazelluläre Substanzen

<p><b>ungeformte extrazelluläre Substanzen:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteoglykane (saure Mukopolysaccharide + Eiweiß)             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Sulfomukopolysaccharide (SMPS)</li> <li>b) Hyaluronsilure</li> </ol> </li> <li>2. Glykoproteide (neutrale Mukopolysaccharide + Eiweiß)</li> </ol>
<p><b>geformte extrazelluläre Substanzen:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kollagene</li> <li>2. Elastine</li> </ol>

Die hämo- und lymphopoetischen Zellen reagierten in Phase II der UMR ebenfalls mit vermehrter Proliferation, vermehrter Ausschüttung in das zirkulierende Blut, was zu Verländerungen von Zellzahlen und Zellbild im Blut führt, und zwar in einem sensibleren und stärkeren Ausmaß, als die üblich in der Klinik angewandte relativ unempfindliche Routinemethode anzeigt.

An welcher Stelle die Risikofaktoren die Mesenchymzellen angreifen, ist durch die epochemachende Entdeckung von *Goldstein, Anderson* und *Brown* beantwortet worden: Sie greifen die Rezeptoren der Zellmembran der Mesenchymzellen an und leiten die Erregung auf das Zellplasma und den Zellkern weiter. Wir konnten zum Beispiel den Angriffspunkt der LDL auf die kultivierten aortalen Mediazellen von Kaninchen demonstrieren, indem wir LDL an Gold als Merker koppelten und elektronenoptisch in den coated pits der Zelloberflächen nachwiesen. Der Einbruch eines universell wirksamen pathogenen Faktors in den gesunden Mesenchymstoffwechsel führt nicht nur zu den oben beschriebenen Veränderungen des Stoffwechsels der Mesenchymzellen und Mesenchymgewebe, sondern er hat einen noch umfangreicheren Einfluß auf den gesamten intermediären Metabolismus. Bekanntlich wird die lebensnotwendige Kooperation der Zellen im vielzelligen Organismus nicht, wie vormals angenommen, lediglich durch Hormone und das vegetative Nervensystem, sondern durch eine wesentlich größere Anzahl von Regulatoren oder Botenstoffen,

Signalübermittlern, Mediatoren und Intermittern geordnet. So beeinflussen zum Beispiel viele Zellen ihre Nachbarzellen direkt durch Eigenproduktion von Wirkstoffen (parakrin sezernierte Hormone). Zu den seit langem bekannten Regulatoren, zum Beispiel Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin und Histamin wurde inzwischen eine kaum mehr übersehbare Anzahl von verschiedenen Zellarten gebildeter Substanzen, zum Beispiel Wachstumsfaktoren (PDGF = Platelet derived-Growth-Factor), MCSF (Macrophag-Colony-Stimulating-Factor), (IGFs = Insulin-like-Growth-Factors) und (TGF = Transformin-Growth-Faktor), Interferone, Interleukine, Cytokine, Tumor-Nekrose-Faktoren, Prostaglandine, HETEs und andere festgestellt, deren Stoffwechsel und Interaktionen im physiologischen Zustand des Organismus auch bereits in einem quantitativ, qualitativ und zeitlich geordneten Regelkreis ablaufen.

Der Einbruch eines pathogenen Faktors stört den Normalzustand auch dieser kybernetischen Systeme, die sich adaptiv auf verändertem Niveau, wiederum sich selbst regulierend, neu einstellen. In Klinik und Labor gefundene, unnormale Meßwerte veranlassen gelegentlich mit dem Gesamtkomplex nicht genügend vertraute Kliniker oder Naturwissenschaftler, hierin primär krankheitsauslösende Faktoren zu postulieren, während es sich in Wirklichkeit um konsekutive Faktoren handelt, die pathogenen und/oder Abwehrcharakter haben können.

Des weiteren kommt es in der Phase II der UMR vor allem zur vermehrten Einwanderung von Blutzellen in die Interstitien der Gewebe, die zahlenmäßig die Proliferationsrate der sessilen Mesenchymzellen übertreffen kann (vgl. Abb. 2). Auf diese Weise beteiligen sich die hämo- und lymphopoetischen Zellen an der Demolierung der normalen Gewebsstruktur.

#### **4. Phase III der UMR (Strukturelle Folgen der Phase II der UMR)**

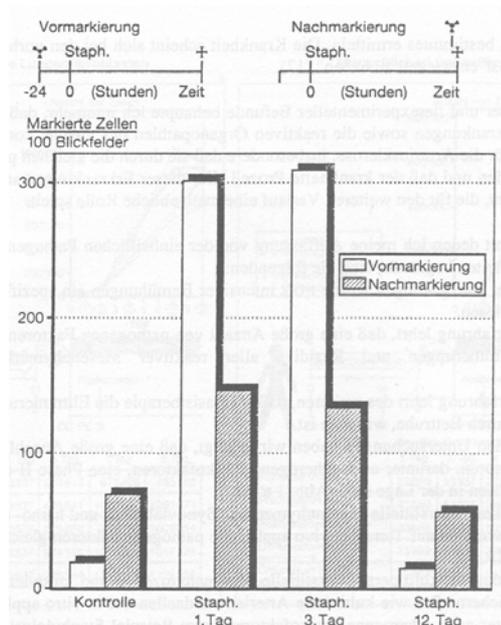
Die funktionellen und strukturellen Folgen der Phase III der UMR hängen natürlich davon ab, welche Mesenchymzellen in welchen Organen von der Noxe befallen sind. Attackierte sie zum Beispiel nur die Synovialzellen in einem Gelenk, so entsteht ein lokal begrenzter Schaden, eine Arthrose. Der systemisch wirksame pathogene Faktor Hypertonie attackiert nur die Zellen der Kreislauforgane, so daß zum Beispiel eine Arteriosklerose und/oder eine Myodegeneratio cordis entstehen.

Für eine Entstehung der reaktiven rheumatischen Erkrankungen und der reaktiven Organopathien kommt den universell wirksamen pathogenen Faktoren sowie der Reaktion der interstitiellen Mesenchymzellen, der Kapillarzellen und der Zellen des hämo- und lymphopoetischen Systems maßgebliche Bedeutung zu. Vermehrte Replikation der interstitiellen Mesenchymzellen und deren vermehrte Ausschleusung von extrazellulären

Substanzen vergrößern die Masse der Matrix in den Interstitium, zerstören die Gewebsstruktur und behindern den Substrattransport.

Die Phase III der UMR der Kapillarwandzellen verändert deren Struktur und Permeabilität. Vor allem der Austritt von Albumin aus dem Blut induziert erhebliche morphologische Gefäßveränderungen und beachtliche Störungen des Substrattransportes, die bis zur Zellnekrose gehen können.

Und schließlich beteiligt sich die vermehrte Einwanderung der hämo- und lymphopoetischen Zellen in die Gewebe an der Demolierung der Gewebsstruktur und der Behinderung des Substrattransportes, kommt doch die Zahl der emigrierten Blutzellen der Neubildungsrate der sessilen Mesenchymzellen etwa gleich, wie Abb. 2 am Beispiel der Einwanderung von Blutzellen in das Myokardgewebe nach intravenöser Injektion von Staphylolysin zeigt.



**Abb. 2:** Gemittelte Zellmarkierungsdaten mit  $^3\text{H}$ -Thymidin im Rattenmyokard zu verschiedenen Zeitpunkten nach Staphylolysin-Injektionen. Nachmarkierung = Proliferation sessiler Mesenchymzellen; Vormarkierung = Proliferation sessiler + hämo- und lymphopoetischer Mesenchymzellen.

### III. Reaktive Mesenchymkrankungen

#### 1. Einleitung

Arteriosklerose, reaktive rheumatische Erkrankungen und reaktive Organopathien bezeichne ich als reaktive Mesenchymkrankungen. Diese Gruppe von Erkrankungen werden in den Lehrbüchern als chronische Organerkrankungen der Gefäße, des Herzens, der Nieren, der Leber, des Pankreas, der Gelenke usw. beziehungsweise als chronische rheumatische Krankheiten eingeordnet, da sie erst durch die organbezogenen klinischen Symptome erfaßbar werden. Sie zeichnen sich alle dadurch aus, daß sie

vom Patienten unbemerkt oder unbeachtet und vom Arzt im Anfangsstadium nicht erkennbar auftreten und erst im späteren Verlauf durch Beschwerden, klinische Symptome und biopsische sowie autoptische Befunde zu diagnostizieren sind.

Sie zeichnen sich des weiteren dadurch aus, daß ihre Pathogenese beziehungsweise ihre Ätiologie trotz intensiver Forschung bis heute ungeklärt sind. Bereits vor einem Jahrhundert äußerte sich *Strümpell* zur Pathogenese einer dieser Erkrankungen, der chronischen Nephritis, wie folgt: "Sucht man in den von Anfang an chronisch verlaufenden Fällen nach ursächlichen Verhältnissen, so läßt sich oft gar nichts bestimmtes ermitteln. Die Krankheit scheint sich bei den vorher ganz gesunden Personen 'von selbst' entwickelt zu haben".

Aufgrund klinischer und tierexperimenteller Befunde behaupte ich nunmehr, daß für die reaktiven rheumatischen Erkrankungen sowie die reaktiven Organopathien das gleiche komplexe Kausalgefüge besteht wie für die Arteriosklerose, insbesondere daß sie durch die gleichen pathogenen Faktoren ausgelöst werden und daß der krankhafte Prozeß aller dieser Erkrankungen stets mit der Phase II der UMR beginnt, die für den weiteren Verlauf eine maßgebliche Rolle spielt.

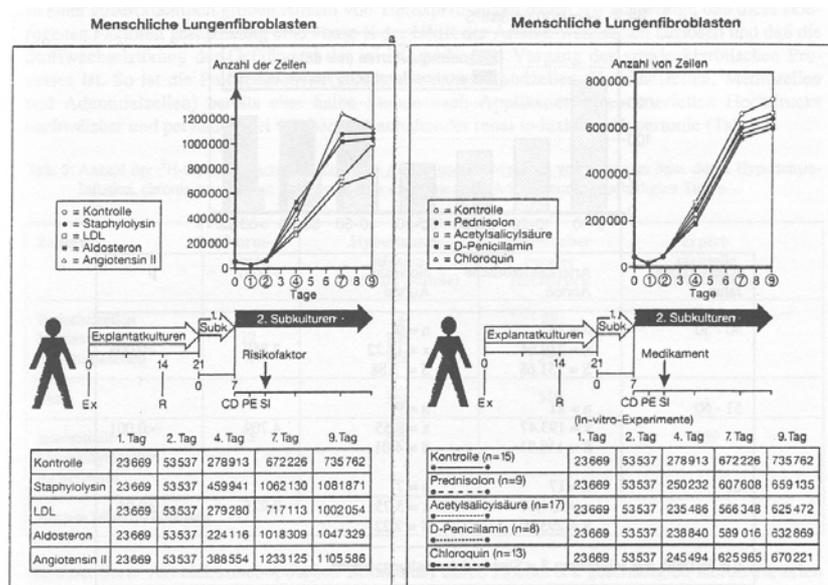
Die Argumente, mit denen ich meine Auffassung von der einheitlichen Pathogenese der reaktiven Mesenchymkrankheiten begründe, sind die folgenden:

1. Bei keiner dieser Erkrankungen wurde trotz intensiver Bemühungen ein spezifischer pathogener Faktor nachgewiesen.
2. Die klinische Erfahrung lehrt, daß eine große Anzahl von pathogenen Faktoren, darunter atherogene, Verschlimmerungen und Rezidive aller reaktiver Mesenchymerkrankungen auslösen.
3. Die klinische Erfahrung lehrt des weiteren, daß als Basistherapie die Eliminierung der Risikofaktoren, optimal durch Bettruhe, wirksam ist.
4. In experimentellen Untersuchungen haben wir gezeigt, daß eine große Anzahl von heterogenen pathogenen Faktoren, darunter auch atherogene Risikofaktoren, eine Phase II der UMR in allen Organen auszulösen in der Lage sind (Abb. 1 a bis f).
5. Arterienwandzellen, interstitielle Mesenchymzellen, Synovialzellen und hämo- und lymphopoetische Zellen antworteten auf Tieren in vivo applizierte pathogene Faktoren gleichermaßen mit der Phase II der UMR.
6. Kultivierte Fibrozyten, kultivierte interstitielle Mesenchymzellen und kultivierte Synovialzellen antworteten gleichermaßen wie kultivierte Arterienwandzellen auf in vitro applizierte pathogene Faktoren, darunter auch atherogene Risikofaktoren (zum Beispiel Staphylolysin, LDL, Aldosteron und Angiotensin II) mit der Phase II der UMR (Abb. 3 a).
7. Antiphlogistische Medikamente (Prednisolon, Aspirin, D-Penicillamin und Chloroquin) hemmten gleichermaßen die durch Schädigung induzierte Phase II der UMR von kultivierten Mesenchymzellen (Fibrozyten,

interstitielle Mesenchymzellen, Synovialzellen und Arterienwandzellen) (Abb. 3 b).

Zweifelsohne können durch bekannte spezifische pathogene Erreger verursachte akute Organerkrankungen (zum Beispiel akute Myokarditis, akute Pyelitis, akute Cholezystitis, akute Arthritis, Hepatitis epidemica, Typhus und andere) in einen chronischen Prozeß übergehen, dessen Ätiologie nach heutigem Verständnis damit geklärt ist. Aber diese Formen der chronischen Organopathien sind als *sekundär* chronische von den reaktiven als den *primär* chronischen, die "sich von selbst" entwickeln, zu trennen.

Bei den reaktiven rheumatischen Erkrankungen ist die Situation die nämliche. Auch hier entwickelt sich äußerst selten ein chronischer Krankheitsverlauf aus einem akuten Prozeß, zum Beispiel eine chronische rheumatische Arthritis aus einer akuten Polyarthrit nach einer durch Streptokokken induzierten Angina. Fast immer entsteht die chronische Form schleichend, deren erste Krankheitszeichen vom Patienten wenig oder gar nicht bemerkt werden. Selbst die systemischen chronischen rheumatischen Prozesse von lebensbedrohlichem Charakter, zum Beispiel der Lupus erythematodes, entziehen sich der Frühdiagnose bedauerlicherweise oft durch eine mehr oder weniger lange symptomfreie oder -arme Phase.



**Abb. 3** a) Wirkung von anerkannten Risikofaktoren (Staphylolysin, LDL, Aldosteron und Angiotensin II) auf die Proliferation kultivierter humaner Fibroblasten; b) Wirkung von antirheumatischen Medikamenten (Prednisolon, Aspirin, D-Penicillamin und Clorquin) auf die Proliferation kultivierter humaner Lungenfibroblasten

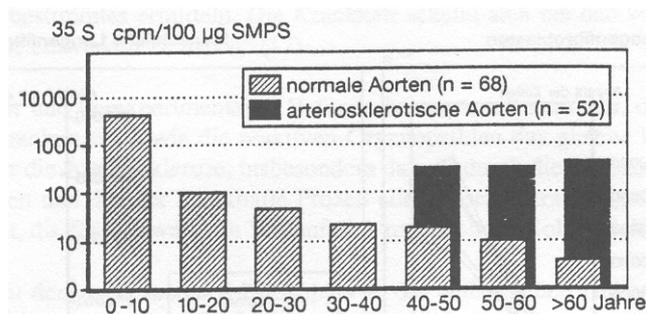
Von außerordentlicher Bedeutung für die medizinische Forschung und für die ärztliche Praxis ist - wie die Anamnesen der Patienten in Dialyse- und Transplantationszentren für die chronischen Nephropathien und

Hepatopathien und die Anamnesen in den Rheumazentren für die chronischen Arthritiden und Kardiopathien ausweisen - die Tatsache, daß die reaktiven Formen der Organopathie und der rheumatischen Erkrankungen von wesentlich höherer Prävalenz sind als die sekundär chronischen.

Über diese für alle Mesenchymerkrankungen gültigen Argumente hinaus haben wir für drei ihrer konkreten Formen (die Arteriosklerose, die reaktive Phlebosklerose und die reaktive Kardiosklerose), die in Tiermodellen befriedigend imitiert werden können, unsere Auffassung gesichert.

## 2. Die Arteriosklerose

Zunächst haben wir 1961 an normalen und arteriosklerotischen humanen Aorten erstmals aufgezeigt, daß die Arteriosklerose in einer Aktivierung des Stoffwechsels ihrer Wandzellen besteht (Abb. 4). Anerkanntermaßen wird sie durch eine große Anzahl von heterogenen Stressoren verursacht (Tab. 4).



Altersgruppe, Jahre	Arteriosklerotische Aorten	Normale Aorten	t-Wert	p
40-50	n = 14 x = 210.64 S = 151.68	n = 9 x = 12.22 S = 3.88	3.869	<0,005
51 -60	n = 21 x = 193.47 S = 116.21	n = 9 x = 9.55 S = 4.01	4.709	<0,001
61	n=17 x = 254.47 S = 293.00	n=7 x = 5.75 S = 2.22	2.225	+/-0,05
n = Fallzahl; x = Mittelwert; S = Standardabweichung; t-Wert				

**Abb. 4:** Mesenchymstoffwechsel der Wandzellen humaner gesunder und arteriosklerotischer Aorten, gemessen an den Einbauraten von <sup>35</sup>S-Sulfat in die SMPS ihrer Proteoglykane: Die Einbauraten der sklerotischen Aorten liegen signifikant höher als die Einbauraten der gesunden - SMPS = Sulfomukopolysaccharide

**Tab. 4: Sklerogene Risikofaktoren**

- Alter - Geschlecht - arterielle Hypertension - Diabetes mellitus
- Nikotinabusus - Fehlernährung - Hyperlipoproteinämie
- Gerinnungsfaktoren - Hormone - mentale Risikofaktoren - körperliche Fehlbelastung
- Infektionen - genetische Faktoren - Verschiedenes

In einer außerordentlich großen Anzahl von Tierexperimenten haben wir aufgezeigt, daß diese sklerogenen Faktoren gesetzmäßig eine Phase II der UMR der Arterienwandzellen auslösen und daß die Stoffwechselstörung der Gefäßwand der initiale pathogene Vorgang des arteriosklerotischen Prozesses ist. So ist die Proliferationssteigerung der Aortenwandzellen (Endothelzellen, Mediazellen und Adventitialzellen) bereits eine halbe Stunde nach Applikation eines arteriellen Hochdrucks nachweisbar und persistiert bei wochenlang anhaltender renal induzierter Hypertonie (Tab. 5).

**Tab. 5:** Anzahl der <sup>3</sup>H-thymidinmarkierten Zellen in Aorten und im Myokard von normalen bzw. durch Hypertensin-Infusion, chronischen renalen Hochdruck oder experimentelle Aortenstenose geschädigten Tieren

Zellart	Normwerte	Hypertensininfusion (nach 1/2 Stunde)	chronischer renaler Hochdruck	experimentelle Aortenstenose
Endothelzellen	3	14	59	-
Mediazellen	12	136	235	-
Adventitialzellen	4	218	255	-
total	19	368	549	-
interstitielle Mesenchymzellen im Myokard	75	328	-	259
markierte Zellen/100 Blickfelder				

An einer Serie von elektronenoptischen Bildern der durch Hochdruck geschädigten Koronararterien von Kaninchen haben wir die histologischen Gefäßwandveränderungen, angefangen von den Frühveränderungen in der Subintima bis zur völligen Destruktion der normalen Wandstruktur sowie der Zellveränderungen dargestellt. Nach unseren tierexperimentellen Modell- und Zellkulturstudien kann keinerlei Zweifel daran bestehen, daß die Phase II der UMR das initiale pathologische Ereignis der Arteriosklerose ist und daß sie den weiteren Krankheitsverlauf maßgeblich steuert.

### **3. Die Phlebosklerose**

Venenerkrankungen (Phlebosklerose, Phlebitis, Varizen, Phlebothrombose und Spider [Gefäßspinnen und Hauterytheme]) sind klinisch und experimentell bei weitem nicht so intensiv bearbeitet worden wie die entsprechenden Erkrankungen der Arterie. Morphologisch gleicht die Venenwand der Arterienwand im Aufbau von mesenchymalen Zellen (Endothel-, Media- und Adventitiazellen). Der Stoffwechsel der Venenwandzellen entspricht, obgleich in völlig anderer Umwelt lebend, biochemisch dem der Arterienwandzellen. Jedoch ist ihr Stoffwechsel langsamer. Aber auch die Venenwandzellen reagieren, wie im folgenden gezeigt wird, auf pathogene Faktoren mit der UMR.

Wir haben Gruppen von Wistar-Ratten durch Erhöhung des venösen Drucks (Druckerhöhung ist ja, wie aus der Arterioskleroseforschung bekannt, ein pathogener Faktor, der zuverlässig eine Phase II der Gefäßwand auslöst) geschädigt und an den Wänden der Vena cava, der Vena portae, der Venen des Jejunums und der Bauchwand mittels <sup>3</sup>H-Thymidinmarkierung die Zellproliferation geprüft. Stets lag die Replikation der Zellen bei den Tieren der geschädigten Gruppe signifikant höher als bei den Tieren ungeschädigter Vergleichsgruppen.

Des Weiteren haben wir Wistar-Ratten durch Staphylolysin-Injektionen geschädigt und aus ihren Wänden Zellkulturen angelegt. Stets lag die Proliferation dieser Gefäßwandzellen signifikant höher als die aus Venenwandzellen ungeschädigter Tiere. Diese Versuche demonstrieren, daß die Venenwände wie die Arterienwände auf Risikofaktoren mit einer UMR und in deren Folge mit einer Phlebosklerose reagieren.

Klinisch ist offenbar diese unkomplizierte Phlebosklerose ebenso krankheitsirrelevant wie die unkomplizierte Arteriosklerose. Jedoch kann dieser Krankheitszustand zu klinisch bedeutsamen, ja tödlichen Krankheitsfolgen führen, zum Beispiel zu einer Venenthrombose. Wir haben von 28 Venen (venae femoralis sinistrae et dextrae, 14 ohne und 14 mit Thrombosen) 18 bis 20 Stunden nach Todeseintritt Gewebe entnommen, von den thrombosierten Venen etwa fünf Zentimeter distal und fünf Zentimeter proximal des Thrombus, von den gesunden Venen an entsprechend gegenseitiger Stelle. Von den 14 gesunden Venen kamen 57

Gefäßsegmente, von den thrombosierte Venen 42 Segmente zur Untersuchung.

Die statistische Auswertung ergaben den äußerst wichtigen Befund, daß die Mittelwerte der <sup>3</sup>S-Sulfateinbauraten sowohl vor als auch hinter der Thrombose höher lag als in den gesunden Kontrollvenen, daß also der Krankheitsprozeß nicht auf das Thromboseareal beschränkt war.

Es ist nicht wahrscheinlich, daß ein lokales Ereignis wie die Thrombose so weit (kontrolliert wurden etwa 10 cm) und dazu noch gleichmäßig stark (5 cm distal und 5 cm proximal des Thrombus) den Venenwandstoffwechsel beeinflußt, aber umgekehrt ist eine risikofaktorinduzierte Phase II der UMR der Venenwandzellen sehr wohl in der Lage, einen unter physiologischen Verhältnissen nicht bestehenden Kontakt zwischen den Gerinnungsfaktoren des Bluts und den thromboseinduzierenden Fraktionen des Gewebesafte herzustellen und dadurch eine Thrombose zu verursachen, wie wir das auch für die Arterienthrombose annehmen.

Unsere tierexperimentellen Modell- und Zellkulturstudien lassen den Schluß zu, daß die Phase n der UMR das initiale pathologische Ereignis der Phlebosklerose und auch für die Thrombose ursächlich ist.

#### **4. Die Kardiosklerose**

Bekanntlich führt der Herzinfarkt oft zum Tode. Ein zweiter Weg zum Herztod führt über die Herzinsuffizienz, deren klinische (Dyspnoe, Ödeme, Stauungsorgane, Wasseransammlungen in den Körperhöhlen, erhöhter zentraler Venendruck vor dem linken oder rechten Vorhof, vergrößertes diastolisches Kammervolumen sowie pathologische periphere Kreislaufmechanik) und histologische Veränderungen im Myokard (Vermehrung des interstitiellen Mesenchymgewebes) bestens bekannt sind. Für das klinische Krankheitsbild sind viele Bezeichnungen üblich: Myodegeneratio cordis, Myokardschaden, Myokardsklerose, Myokardfibrose, Kardiofibrose und andere. Wir verwenden den Ausdruck Kardiosklerose.

*Linzbach* kommt aufgrund umfangreicher Untersuchungen zu dem Schluß, daß die morphologischen Ursachen der Herzinsuffizienz nicht im mikroskopischen, sondern im makroskopischen Bereich und auch nicht in Veränderungen der kontraktile Zellen, sondern in einer "gleitenden Verschiebung der Herzmuskelfasern, wodurch die Anzahl der Muskelschichten in der Ventrikelwand vermindert, die Wand dünner und die Lichtung weiter werden", liegen. Als Ursache dieser "Gefügedilatation" schuldigt er die raumstrukturändernde Neubildung von Mesenchymgewebe durch Narben nach Myokardinfarkt und/oder Myokardnekrosen an, womit er also postuliert, daß die Koronarsklerose die primäre Ursache der Herzinsuffizienz sei.

Ich bin überzeugt, daß *Linzbach* mit seiner Vorstellung von der "Gefügedilatation" im Herzmuskel die wesentliche Ursache der chronischen Herzinsuffizienz beziehungsweise der Kardiosklerose richtig erfaßt hat, stimme jedoch seiner Auffassung, daß dieser Umbau durch Vernarbungsprozesse nach Herzmuskelfarkten und/oder Herzmuskelnekrosen zu erklären sei, nicht zu. Sind doch umschriebene "Schwielen" bei diesem Krankheitsbild äußerst selten, vielmehr ist die Durchsetzung des gesamten Myokards mit vermehrtem Mesenchymgewebe die Regel.

Wir haben in tierexperimentellen Studien durch eine arterielle Hypertension mittels Drosselung der Nierendurchblutung bei männlichen Kaninchen einen arteriellen Hochdruck und in dessen Gefolge eine typische Herzinsuffizienz (mit Ödemen usw.) sowie eine Vergrößerung der Durchschnittsherzgewichte um 30 Prozent, in Einzelfällen sogar um 100 Prozent, bewirkt. Das Myokard der hypertonen Tiere zeigte im Vergleich zu dem normotoner Tiere nach <sup>3</sup>H-Thymidinmarkierung eine signifikant vergrößerte Anzahl von markierten Zellen über das ganze Myokard diffus verteilt. Die statistische Auszählung von markierten Zellen in 100 Blickfeldern sicherte die Ansicht, daß der Hochdruck gesetzmäßig eine Phase II der UMR im Myokardgewebe auslöste. Die gleiche unterschiedliche Proliferationssteigerung konnte auch durch Vergleich ungeschädigter mit durch Stenosierung der Aorta sowie durch Hypertensin-Infusion, Injektion von Toxinen, Applikation nervaler Schädigungen oder durch Hypoxie geschädigten Herzen festgestellt werden.

Unsere Befunde begründen zureichend die Annahme, daß der Strukturumbau, die Gefügedilatation des Myokards, nicht durch Infarkte oder Nekrosen, sondern durch die risikofaktorinduzierte Phase II der UMR bewirkt wird. Sie vermehrt das interstitielle Mesenchym des Myokards diffus im Durchschnitt auf das Zehnfache, während die kontraktile Masse dagegen nur um zehn Prozent ihres Normalwertes erhöht wird.

Sicherlich stören die inzwischen festgestellten biochemischen Normabweichungen des Stoffwechsels der kontraktilen Zellen, aber die Basis der Strukturveränderungen des Myokards wird durch die Phase II der UMR der interstitiellen Mesenchymzellen bewirkt, die dann die von *Otto Franck* berechneten deletären Veränderungen des Kontraktionsvorganges bewirken.

## **5. Weitere reaktive Mesenchymerkrankungen**

Während die These, daß die Arterio-, die Phlebo- und die Kardiosklerose als reaktive Mesenchymerkrankungen durch eine Vielzahl heterogener Risikofaktoren verursacht werden, hinreichend begründet ist, kann ich für die Pathogenese der reaktiven Erkrankungen anderer Organe (Leber, Niere, Pankreas, Nerven, Gehirn, Gelenke und anderes) keine solche Fülle

überzeugender Argumente erbringen, da wir diesbezüglich tierexperimentelle Untersuchungen als Imitationen humaner reaktiver Organopathien aus äußeren Gründen nicht durchführen konnten, was hoffentlich bald bei uns oder anderswo geschehen kann.

Aber ich wiederhole die für diese Erkrankungen aufgelisteten Argumente sowie die Tatsache, daß universell wirksame pathogene Faktoren (darunter auch atherogene Risikofaktoren, siehe Abb. 1 a - f) das gesamte Mesenchymssystem, insbesondere die interstitiellen Mesenchymzellen, die Kapillarzellen und die Zellen des hämo- und lymphopoetischen Systems attackieren, die Phase II der UMR ubiquitär auslösen und auf diese Weise krankhafte, vermehrte Mesenchymablagerungen in allen Organen verursachen können.

Die Hypothese, daß die gleichen pathogenen Faktoren so unterschiedliche Krankheitsbilder wie Arteriosklerose, reaktive rheumatische Erkrankungen bewirken, ist auf den ersten Blick verwirrend, jedoch keineswegs außergewöhnlich. Wie bereits ausgeführt, pflegt in der biologischen Welt ein und derselbe Faktor durchaus unterschiedliche Effekte auszulösen, was für die verschiedenen Formen der Arteriosklerose auch bereits anerkannt ist: so löst der gleiche pathogene Faktor zum Beispiel bei dem einen eine Atherosklerose, bei dem anderen eine Arteriosklerose aus. Auch induziert der gleiche Faktor bei dem einen eine Atheromatose der Koronararterien, bei dem anderen eine Arteriosklerose der Beinarterien, und der dritte bleibt ohne jeden krankhaften Befall.

Klinische Forschung hat seit Jahrzehnten gezeigt, daß eine Familienabhängigkeit für den Befall mit rheumatischen beziehungsweise arteriosklerotischen Erkrankungen besteht. Für die Arteriosklerose wurde in den letzten Jahren sogar diese Erbabhängigkeit durch molekulargenetische Studien nachgewiesen.

Es besteht meines Erachtens kein Zweifel, daß der Befall mit einer der speziell reaktiven Mesenchymerkrankungen durch die erbbedingte Konstitution des Menschen mit verursacht wird. Obwohl unsere tierexperimentellen Studien gezeigt haben, daß universell wirksame pathogene Faktoren die Mesenchymzellen aller Organe attackieren, ist nicht vorauszusehen, wo im Einzelfall der krankhafte Effekt erzielt wird. Es ist von der genetisch programmierten Konstitution der Individuen abhängig, welche der reaktiven Mesenchymerkrankungen im Einzelfall verursacht wird. Offenbar sind die interstitiellen Mesenchymzellen der Organe und die Gefäßwandzellen erbabhängig unterschiedlich vulnerabel.

#### **IV. Schlußbemerkung**

Die reaktiven Mesenchymerkrankungen stehen in den Industriestaaten an der Spitze von Morbidität und Mortalität und besitzen somit erstrangige gesundheitspolitische, ärztliche und wissenschaftliche Bedeutung.

Bei allem Verständnis und bei aller Bewunderung für die großartigen Fortschritte der apparativen und therapeutischen Maßnahmen bei akuten Erkrankungsprozessen, die ja gerade die Öffentlichkeit und die jüngere ärztliche Generation mit Recht begeistern, möchte ich als "elder-science man" immer wieder auf die praktisch ärztliche Priorität der pathogenetischen, therapeutischen, präventiven und rehabilitativen Probleme der reaktiven Mesenchymerkrankungen aufmerksam machen.