

Lehrbuch der biologischen Medizin

Grundlagen und Systematik

Hartmut Heine

36 Abbildungen, 10 Tabellen



Hippokrates Verlag Stuttgart

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

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

ISB N 3-7773-0993-1

7. Grundsubstanz und Glykokalyx im ZNS

Histophysiologie der GAGs im ZNS

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

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

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

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

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

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

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

Glykokalyx der Nervenzellen

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

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

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

Neuronales Bindegewebe

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

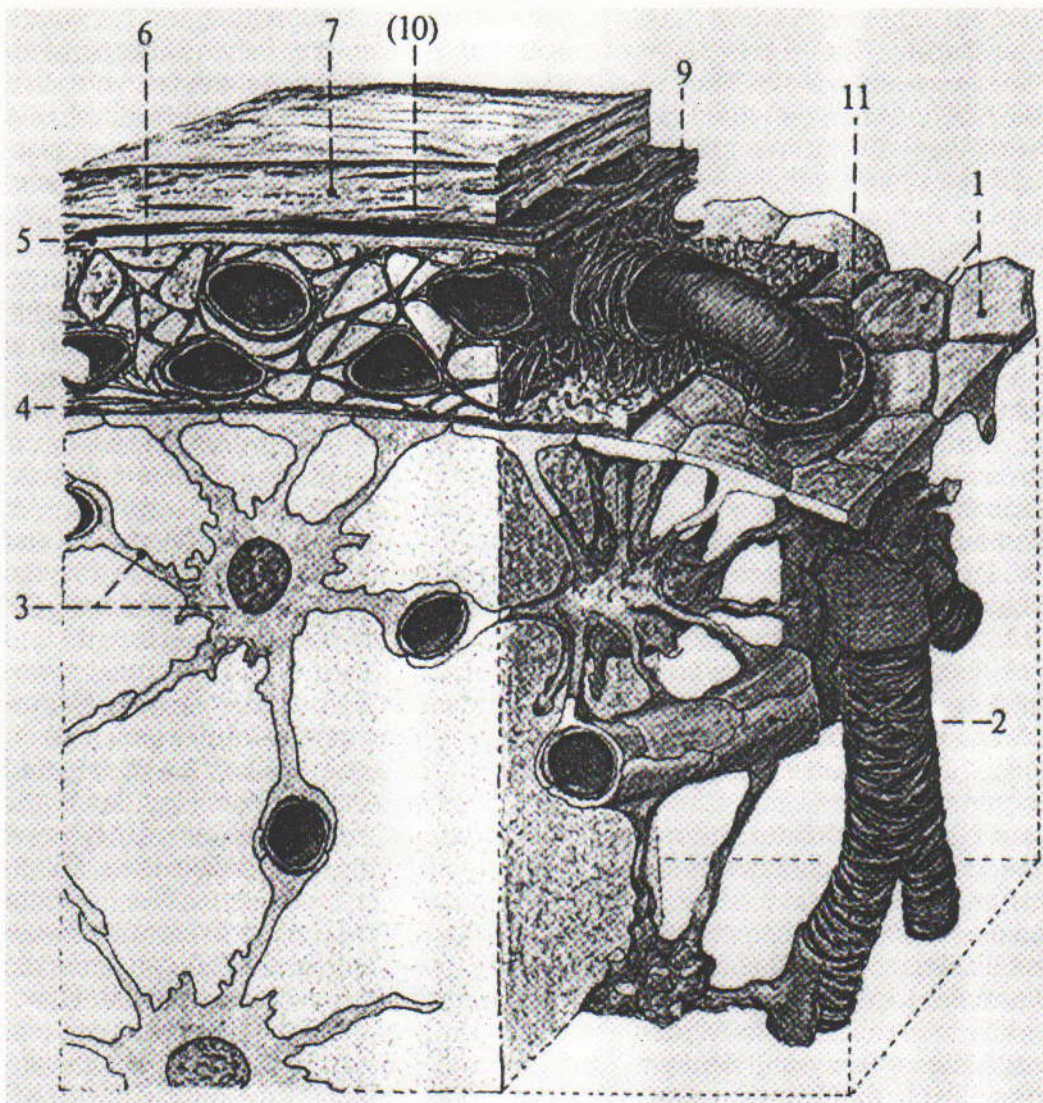


Abb. 32 Neuroglia

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunkompetenz von Astrozyten

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

dagegen Makrophagen mesenchymalen Ursprungs dar, die unter normalen Verhältnissen nicht in das Nervenparenchym eindringen. Auch für Granulozyten und alle Formen der Lymphozyten stellt die Blut-Gehirnschranke unter physiologischen Bedingungen eine geschlossene Barriere dar. Über »Dendritensekretion« können sie jedoch mit den Mikrogliazellen über informative kleine Moleküle (Nukleotide, Monoamine, Prostaglandine usw.) in Rückkopplung treten, so daß das Astrozytensystem mit dem peripheren Abwehrsystem in ständigem informativem Kontakt steht (Murabe und Sano 1982, Kimmelberg und Norenberg 1989). Für diese Vermittlerrolle spricht auch, daß der häufigste Rezeptor auf der Astrozytenmembran von adrenergem Typ ist, ein β -Rezeptor, der Noradrenalin bindet (Kimmelberg und Norenberg 1989). Die noradrenergen Neurone im ZNS besitzen soma-dendritische und/oder präsynaptische α_2 -Adrenozeptoren, die bei Aktivierung die Freisetzung von Neurotransmittern hemmen (Übersicht bei Limbird 1988) (vgl. S. 13). Auf die Bedeutung der koordinierenden Wirkung von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin) im neuropsychimmunologischen Geschehen wurde bereits verschiedentlich hingewiesen. Die Fähigkeit der Astrozyten zur Grundsubstanzsynthese und Abwehr gliedert sie in den Zirkadianrhythmus der Grundsubstanz ein. Sie sind dadurch nicht nur am normalen und krankhaften Geschehen des ZNS beteiligt, sondern an der Grundregulation des gesamten Organismus. Bekannt ist zum Beispiel, daß Patienten mit schwerer Leberzirrhose neurologische Symptome entwickeln. Ähnlich können bei Säuglingen und Kindern nach fieberhaften Infekten der Atemwege zentralnervöse Störungen auftreten (Reye-Syndrom). Die Vermittlerrolle der Astrozyten macht es auch wahrscheinlich, daß sie an psychischen Erkrankungen beteiligt sind (Kimmelberg und Norenberg 1989).

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

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

Schwermetallbelastung neuronaler Grundsubstanz

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

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