DAK 2005/Muenchen, 16-19. April 2005 (AK 171.1)

Nemes, Csaba Nikolaus: Physiologie und Pathophysiologie der Homöostase bei chirurgischen Patienten - historisch-philosophische Betrachtungen

„The lighted candle respires and we call it flame. The body respires and we call it life. Neither flame nor life is substance, but process“ / J. F. Nunn 1987 /
„Alles was entsteht, ist wert, dass es zugrunde geht“ / J. W. von Goethe: Faust I /
„Stirb und werde! /J. W. von Goethe/
„Concluons donc hardiment que l'homme est une machine“ /j. Offray de la Mettrie 1747/
„La machine … va probablement modifier la physiologique et la pathologie de l'homme.. La médecine y perd son caractère magique“ /Georges Duhamel: Paroles de médecin: L'umaniste et l'automate, 1946

Selbststeuernde Mechanismen des menschlichen Organismus gewannen in der Anästhesie und Intensivmedizin einen besonderen Stellenwert seit Einführung der quantitativen Anästhesie wie der TIVA oder der TCA (36), neueren Erkenntnissen der Rezeptor-und Pharmakokinetik kreislaufwirksamer Pharmaka, oder auch in der exp. Psychologie in der Forschung kognitiver Prozesse (42). *E. Rügheimer* hatte bereits Anfang der siebziger Jahre visionär das Schlagwort „vom Narkotiseur zum perioperativen Homöostatiker“ geprägt (30). Seitdem *C. C. Alper* et al 1996 einen neuen Betätigungsfeld in der perioperativen Medizin für Anästhesisten entdeckt hatten (2), wurden Untersuchungen über die Homoiostase bei chirurgischen Patienten erneut aktuell. Doch darf dies nicht darüber hinwegtäuschen, dass die autologen Regulationsprozesse unter pathologischen Bedingungen schon seit *G. W. Crile´s* Schockforschungen (1899-1913 (14-20), *A. Blalock* experimentellen Schockmodellen (1927-1930 (7-8)) thematisiert wurden, und der Physiologe *Claude Bernard* (3) gleichzeitig mit der Zellularpathologie von *Rudolf Virchow* (1857) den Begriff des „milieu intérieur“ eingeführt [1] und seine Stabilität, Selbständigkeit von der Aussenwelt entdeckt hatte (4); siehe J. F. Fulton (19, p 308).

Einleitung: Definition und semantische Aspekte der Homöostase:

Die *Homöostase* vagy *Homoiostase*, altgriechisch ομοιοταση (=Gleichstand) wird im gewöhnlichen Sprachgebrauch mit der Selbstregulation oder *Selbststeuerung* gleichgesetzt. Dieser Begriff „Selbststeuerung“ wird sogar in der englischen Fachsprache verwendet (Synonym: „Self-steering“). In der allg. Systemtheorie wird damit die Fähigkeit eines Systems beschrieben, sich durch positive oder negative Rückkoppelung selbst innerhalb gewisser Grenzen in einem quasi-stabilen Zustand zu halten. Wird jedoch dieses Phänomen, wie in lebendigen Organismen, als ein Prozess verstanden, so ist es richtiger, über ein *fliessendes Gleichgewicht*, also von *Homoirhese* zu sprechen.

Da ich in diesem Vortrag das Thema die homöostatischen Prozesse unter physiologischen wie pathologischen Bedingungen in der perioperativen Phase behandle, sollen verwandte Begriffe und deren Beziehung zur Homöostase gleichsam näher untersucht werden. Hierzu gehören die formal an den homöostatischen Regelkreis erinnernden Circuli vitiosi, die Selbstrettungs-mechanismen des Körpers und letztlich das janusgesichtige Phänomen der Apoptose. Letztere scheint in der Entstehung und im Ablauf des Multiorganversagens und Sepsis im Spiegel der neueren Forschungen eine dominierende Rolle zu spielen.

Zunächst werde ich die Entstehung des Konzeptes von Milieu intérieur und der Homöostase nachzeichnen, dann die Differenzen zwischen geschlossenen und offenen Systemen darlegen, und zum Schluß die typischen Störungen der Homöostase bei einigen Krankheitsprozessen wie wir denen in der Intensivmedizin begegnen, exemplarisch untersuchen.

Die stufenweise Entdeckung der Homöostase ist auf engste verbunden mit der Entdeckung des Gasaustausches und des intermediären Stoffwechsels und setzt Kenntnisse von der Funktion der Zelle und eine Neudefinition der Humoralpathologie voraus. Letztere bedeutete den Nachweis der großen Flüssikeitsräume im Körper und deren Stabilität durch neurohumorale Steuerung.

1) Historische Entwicklung des Konzeptes von Milieu intérieur und der Homöostase:

Lange bevor der Begriff „milieu intérieur“ von Claude Bernard 1857 gebraucht wurde[1] gab es schon Hinweise auf die Selbstregulation der somatischen Prozesse (Tab. 1):

Tab. 1: Meilensteine in der Entwicklung des Konzeptes von Milieu intérieur und Homöostase:

1774: *Charles Blagden* (1748-1820) beobachtet den Einfluß verschiedener klimatischer Faktoren auf die Atmung, den Puls und das Schwitzen [2].

1778: *John Hunter* (1728-1793) setzt ein Thermometer bei seinen Tierexperimenten ein (28), merkt die gesteigerte Wärmeproduktion unter Kälteeinwirkung, um die Körpertemperatur konstant zu halten und beschreibt das poikilotherme Verhalten der Frösche[3]. In seinem Essay „A treatise on the blood, inflammation and gunshot wounds“ (G. Nicol, London, 1794) stellt Hunter bereits fest: „ Impressions are capable of producing natural actions and then called stimuli; but they are likewise capable of producing too much action, as well as depraved, unnatured, or what we commonly call diseased action“

1775-80: *Antoine-Laurent Lavoisier* (1743-1794) führt die ersten kalorimetrischen Untersuchungen am Menschen durch und mißt den Sauerstoffverbrauch im gechlossenen Rückatem-System (**Abb. 1**) [4].

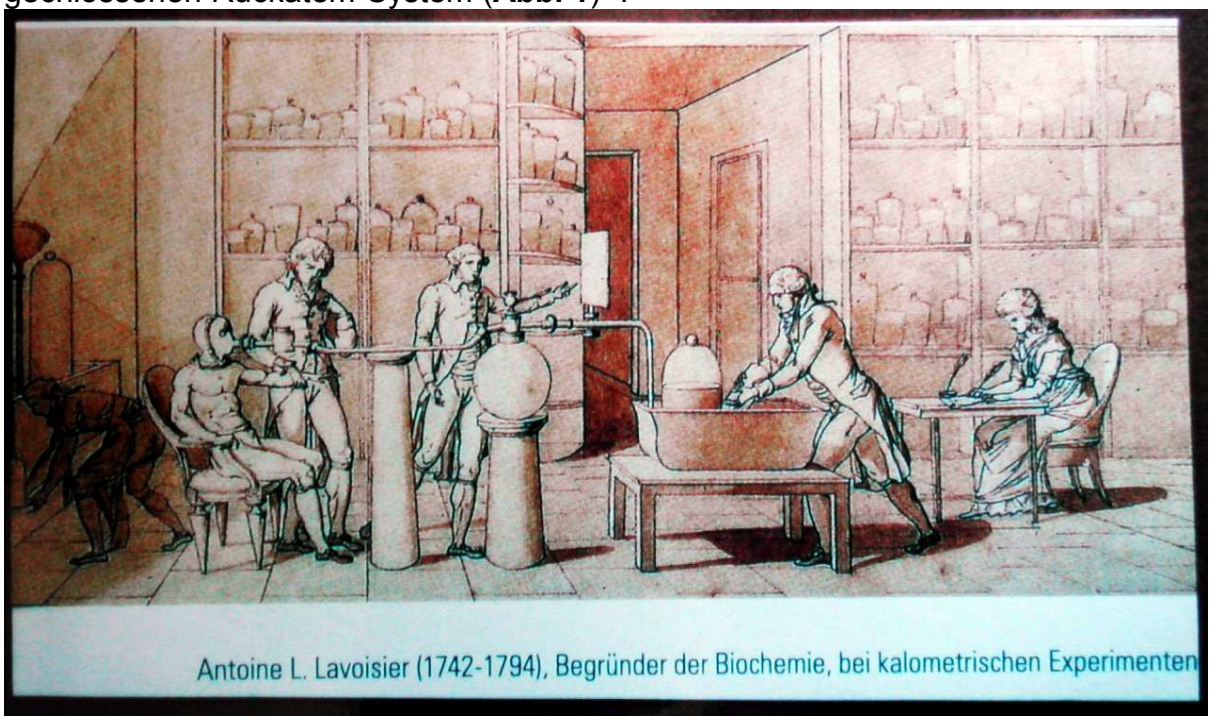


Abb. 1*Antoine Laurent Lavoisier (1742-1794) kalorimetrische Untersuchungen*

1791: *J. Langrange* (1736-1813) behauptet, daß der von Lavoisier experimentell nachgewiesene Gasaustausch nicht in der Lunge, sondern im Blut stafffindet[5].

1827: *Henri Milne Edwards* vergleicht die hochdifferenzierte strukturelle und funktionelle Arbeitsteilung der Organe mit der Hierarchie der vorindustriellen Gesell-

schaft. Viel später, im Jahre 1861, in Kenntnis der Zellen, als anatomische und funktionelle Einheiten, arbeitet seine Thesen über die Aufgaben von Zelle und Organen genauer aus.

1838 entdeckt *Theodor Schwann* (1810-1882) die tierische Zelle und ihre Komponente (Nucleus, Protoplasma und Zellmembran) und hält diese kleinste morphologische Einheit des Organismus für das Zentrum aller Verdauungsvorgänge. Er erkennt auch, daß hierzu ziemlich konstante Temperaturverhältnisse erforderlich sind.

1842-45: *John Goodshir* beschreibt die gerade entdeckte Zelle als das nutritive Zentrum, nicht als Baustein der Gewebe, indem er behauptet, die Zellen absorbieren aktiv Stoffe aus dem sie umgebenden flüssigen Medium[6]

1857: Ein Jahr vor Veröffentlichung der Rudolf Virchows „Zellularpathologie“ ***Claude Bernard*** definiert die komplexen Organismen als Leben in einem flüssigen Milieu, vor allem im Blut. Er spricht von „organischen Molekülen“, jedoch noch ohne Zuordnung zur Struktur oder Funktion. In seiner Unterscheidung der Materie: *vie latente, vie oscillante* und *vie constante* hält er Leben nur in der letzteren Form möglich (*vie constante = mileu intérieur*).

1858: Erscheint ***Rudolf Virchow***s „Zellularpathologie“ [7]. Dieses Werk stellt die Zelle als Fundament aller physiologischen Prozesse dar. Ende der Humoralpathologie gerade in den Jahren, in denen die Wichtigkeit der in den Körper eingeschlossenen Flüssigkeitsräume wieder entdeckt werden. Bis jetzt betrachtete man die Krankheiten als selbständige „Parasiten“ des Körpers. Virchow verwirft diese Ontogenese und betrachtet auch die Krankheit als physiologischen Prozeß unter anormalen Bedingungen. *Der Organismus ist eine quasi soziale Institution*, eine „Gesellschaft“ aller lebensfähigen Zellen. Virchows übernahm damit Goodshir’s Thesen über die Zellfunktion, weist jedoch die noch allg. akzeptierte Vorstellung über die Einteilung physiologischer Vorgänge in animalische und vegetative Form zurück. Bis jetzt hat man alle digestiven, assimilativen, sekretorischen und exkretorischen Vorgänge als vegetativ bezeichnet. Entscheidend ist in diesem wichtigsten epochemachenden Paradigmawechsel der Physiologie seit Galen die Unterscheidung zwischen digestiver und sekretorischer Funktion (Holmes 1963 (27)).

1866-79: ***Claude Bernard*** übernimmt Virchows Zelltheorie und erkennt, daß die Unabhängigkeit des Organismus von seiner Umwelt nur durch Stoffaustausch wie Sauerstoff und Nährstoffe möglich ist, die jedoch wäßriges Milieu und konstante Temperatur voraussetzt. Bernard untersucht die Wirkung tiefer Hypothermie (26° C) auf die Atmung und die Reflextätigkeit [8].

1887:*Isaac Ott* (1847-1916) lokalisiert das Zentrum der Wärmeproduktion im Gehirn[9]

1900: Erich Tschermak (Wien), Carl Erich Correns (Leipzig) und Hugo de Vries (Amsterdam) voneinander unabhängig entdecken die Arbeiten von Gregor Mendel über die Gesetzmäßigkeiten der Vererbung. Beginn der genetischen Forschung.

1902: *Max Rubner* erforscht die Gesetze des mit der Ernährung gekoppelten Energieverbrauchs. Seine klassischen kalorimetrischen Messungen lenken die Aufmerksamkeit erstmals auf die Kostenseite, auf die Energiebilanz der physiologischen Vorgänge[10].

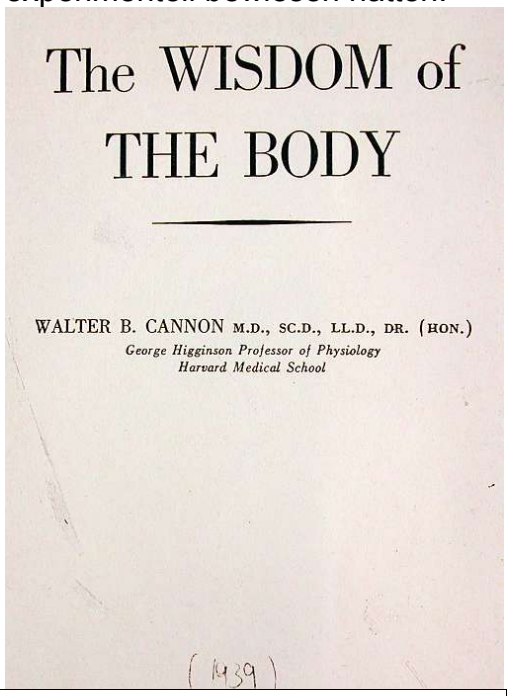
1912: *Henry Gray Barbour* (1886-1943) untersucht die unmittelbare Wirkung von Erwärmung und Abkühlung der cerebralen Wärmeregulationszentren auf die Thermoregulation des Körpers[11]

1923: *Joseph Barcroft* (1872-1947) demonstriert auf seiner Peru-Expedition die lineare Abhängigkeit des Blutvolumens von der Körpertemperatur, merkt jedoch nicht den Einfluß der atmosphärischen Hypoxie als Ursache der Polyglobulie [12]

1926: *Archibald Byron Macallum* (1858-1934) weist mit Analyse der Ionenzusammensetzung von Körperflüssigkeiten der Tiere und Menschen ihre Ähnlichkeit mit der Ionenkonzentration des Urmeeres nach („Paleochemistry of body fluids"; s. a. **Tab. 4**)[13]

1924-26: *Walter Bradford Cannon* (1871-1945), Physiologieprofessor der Harvard University, hebt hervor: Bisher befaßten sich beinahe alle Untersuchungen mit der Thermoregulation. *Cannon und Mitarbeiter weisen die Wichtigkeit der sympathoadrenalen Regulation, des „non-shivering" Mechanismus der Wärmeproduktion nach*[14] *und ersetzen den eher statisch-strukturellen Begriff „milieu intérieur" durch die funktionell-dynamisch zutreffendere „Homöostase". Cannon entdeckt, daß die Stabilität des „fluid matrix" im Körper homöostatischen Vorgängen verdankt, die sich in einem offenen System ablaufen*.

1932: Erscheint Cannon's wichtigstes, populärwissenschaftliches Werk, „The Wisdom of the Body" (**Abb. 2**). In dieser Monographie untersucht er die einzelnen Komponente der Homöostase: die von Wasser-und Ionengehalt, Blutzuckerspiegel, Eiweiß-und Fettkonzentration im Plasma sowie die Regulationsprozesse der adäquaten Sauerstoffversorgung. Obwohl die meisten Regulationsmechanismen noch nicht genau bekannt waren, ging Cannon hier auf alle wichtigen Probleme der perioperativen Phase und der Notfallmedizin ein. Er revidiert frühere Schocktheorien (**Tab. 4**); so mit dem Hinweis auf die Aktivierung der sympathoadrenalen Systems bei Blutungen, ehe *Bayliss und Bainbridge* die reaktive Vasokonstriktion –erstmals von *Pilcher und Sollman* 1914 beschrieben – bei hämorrhagischem Schock experimentell bewiesen hätten.



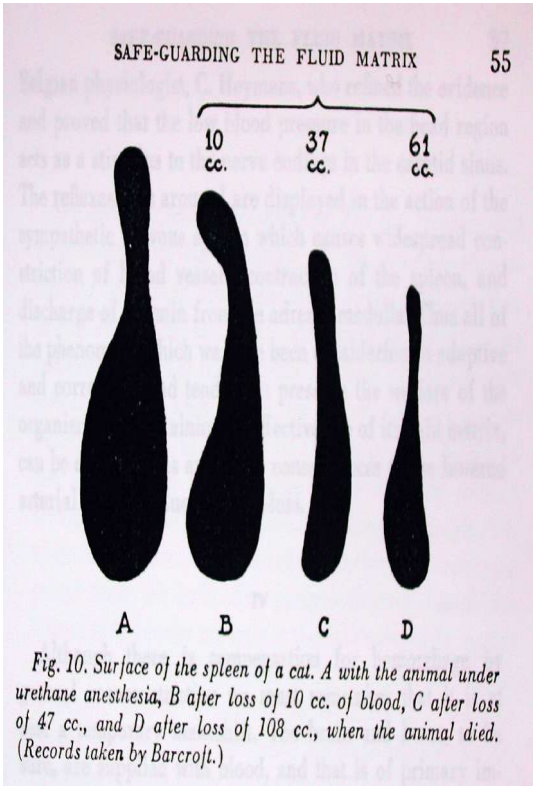


Abb. 3: Verkleinerung der Milz bei Blutentnahme (Katzen); nach W. B. Cannon (1932 (11))
Abb. 2: Das Titelblatt von W. B. Cannon's Werk „The Wisdom of the Body (1932, 1939)

: **Abb. 3:** Verkleinerung der Milz unter Blutung als Hinweis auf Mobilisierung Der Blutdepots (W. B. Cannon (11))

Cannon entdeckte auch die Mobilisierung der Blutdepots bei Blutung, die graduelle Verkleinerung der Milz (**Abb. 3**); ein klarer Hinweis auf homöostatische

Gegenregulation unter vitaler Bedrohung. In komparativen tieranatomischen Untersuchungen fand Cannon heraus, daß sich bei Wirbeltieren mit Lungenatmung spezielle Speicheldrüsen entwickelten- die noch bei Fischen fehlen -, um der Austrocknung der Schleimhäute und damit dem Flüssigkeitsverlust vorzubeugen. Auf die einzelnen homöostatischen Regulationsmechanismen (des Wassers, der Ionen, des Blutglukosespiegels und des neutralen Blut-pH) will ich aus Zeitgründen nicht eingehen. Lediglich das Paradoxon – vom Cannon klar erkannt – erwähnen, daß ein Makroorganismus von extremem Kompliziertheitsgrad seine Innenwelt, die ja aus labilen, kurzlebigen chemischen Molekülen und leicht verletzlichen Feinstrukturen aufgebaut ist, seine Unversehrtheit und Unabhängigkeit über lange Periode in einer feindlichen Umwelt wahren kann, gerade dadurch, daß zwischen dem Milieu interne und dem Milieu externe ein ständiger Stoff-und Energieaustausch vor sich geht.
So ist es verständlich, daß Cannon, die „weise“ Einrichtung der Homöostase gerne auf die soziale Ebene der Gesellschaft anzuwenden versucht. Im übrigen ist das nicht das erste Male, daß Körperaufbau als Modell für soziale Strukturen dient. Wichtiger scheint mir jedoch sein Hinweis, Selbstregulationsmechanismen, die sich mühsam in der Phylogenese ausbildeten und sich im Zeitraffer in der Ontogenese wiederholen, als „soziale Homöostase“ zur Lösung gesellschaftlicher Konflikte heranzuziehen.
1932: *Allen Dudley Keller* und *William Kendrich Hare* gelingt die genauere Lokalisation des Thermoregulationszentrums im Hypothalamus [15].
1957: *Arnold C. L. Hsieh* und *Loren Daniel Carlson* beweisen in curarisierten Ratten, daß in der „non-shivering“ Wärmeproduktion nicht die Adrenalin-, sondern die Noradrenalinauschüttung das Wesentliche ist [16].
Somit waren am Vorabend des Zweiten Weltkrieges die meisten Elemente der Homöostase bereits bekannt. *Cannon erkannte auch, daß eine Noxe, die eine Störung in der Selbstregulation hervorruft, immer jene Faktoren aktiviert, die diesem schädigenden Einfluß entgegenwirken* (s. u.: Cannon’s Thesen über Sinn der Homöostase).
Es fehlte jedoch das kybernetische Modell für die Darstellung dieser homöostatischen Prozesse, die vergleichende Analyse zwischen geschlossenen und offenen Systemen sowie die Auflösung des Widerspruchs zwischen Existenz von Leben im besonderem und der Gültigkeit des zweiten Grundsatzes der Thermodynamik im allgemei-nen. Zwischen 1932 und 1948 wurden diese theoretisch-philosophischen Probleme, sowie der Aufbau und Funtionsweise der von **Cannon** entdeckten Homöostase von drei Forschern vom Weltrang, von dem theoretischen Biologen, ***Ludwig von Bertalanffy*** (1901-1972), dem nordamerikanischen Mathematiker ***Norbert Wiener*** (1894-1964)***,*** „Vater der Kybernetik“ und von dem österreichischen Physiker, **Erwin Schrödinger** (1887-1961) angegangen (5, 6, 38). Wir werden im zweiten Teil des Vortrages das Entropie-Problem lebendiger Organismen näher zu betrachten haben (siehe auch Lit. (9, 10, 12, 22, 23, 24, 26, 38, 42, 43-46).

2) Offene biologische Systeme, ihre Charakteristika und ihr Verhältnis zur Entropie (s. a. Tab. 2, 3 und 6)

Ordnungs- und Organisationsvorgänge lassen sich auch in der unbelebten Natur erkennen. Auf einfachere Weise geschieht dies in der Umkehrbarkeit chemischer Reaktionen infolge Massenverschiebungen, in der Entstehung der Eiweiss-Makromolekülen oder in der unendlichen Wiederholung gewisser morphologisch geometrischer Strukturen vom Makrobereich bis hinein in die Mikrowelt im Phänomen der Fraktale oder der Kristallbildung. Alle diesen Strukturen weisen eine

durch Wiederholung der Bauelemente Tendenz zur Selbstorganisation und Stabilität auf, denen ein ungehemmtes Wachstum und teilweise ohne zunehmende Komplexität eigen sind.
Allerdings spielen sich diese anorganischen Prozesse – mit weniger Ausnahme, z. B. bei Verbrennung, im Prozeß der Flamme – stets in einem geschlossenen System ab. Der Energie- und Materialaustausch zwischen Räumen, Systemen und Prozessen kann also als ein statischer oder dynamischer, bzw. als homöostatischer Vorgang ohne oder mit Fliessgleichgewicht vonstatten gehen, sind jedoch diese hydrodynamischen, thermischen, elektrischen und ionischen Erscheinungen der physikalischen Welt für Begrenzung der Prozesse ohne ausreichende Schutzvorkehrung. Solche Beispiele sind: Osmose, Temperaturausgleich oder das Äquilibrium in einer chemischen Kettenreaktion, deren Richtung und Ablauf vom Massenwirkungsgesetz bestimmt ist. Auch in anorganischen chemischen Reaktionen wirken Katalysatoren mit, deren Rolle im Organismus durch Enzyme und Kofaktoren übernommen wird (5). Die Umgebungstemperatur beeinflußt die Reaktionsgeschwindigkeit, die Reaktionskinetik sowohl bei anorganischen wie auch organischen Reaktionen. Andererseits spielen anorganische, elektrische oder chemische Reaktionen auch in der lebenden Materie ab, z. B. bei der Diffusion der Atemgase über biologische Membranen, Filtration der Soluta in den Nierenglomeruli, Wärmeverteilung zwischen Körperkern und –oberfläche und in der Erregungsübertragung im Nervensystems, wo Ionenbewegungen die Potentialunterschiede aufrechterhalten. Weitere Beispiele für das Vorhandensein physikalischer Prozesse im Lebendigen liefern uns die Lipidtheorie der Narkose von *C. E. Overton* und *H. Meyer* (1900), die auf den Teilungskoeffizienten Öl/Wasser beruht, oder die Adsorptionstheorie der Anästhesthetika von *J. Traube* (1928). Daher ist *nicht so sehr die Art der Prozesse, sondern vielmehr ihre Selbstregulation, das „dynamische Gleichgewicht“ (L. von Bertalanffy 1932 (5)), die Irreversibilität bzw. Äquifinalität der Reaktionen sind charakteristisch für die Organismen* (5, 6); s. a. **Tab. 3.**
Ein wenig ähnlich verhalten sich die in einem gewissen Grade selbsterhaltenden Ökosysteme, aber nur, wenn dabei Lebewesen diverser Herkunft und Rasse in einem gemeinsamen Lebensraum einander bedingen und ihren gemeinsamen Terrain durch Interaktionen stabilisieren. Systemeigenschaften wie Offenheit oder Geschlossenheit sind in der anorganischen Welt mit zeitlich (nur durch die natürliche Erosion und Materialermüdung determinierter), daher meist unbegrenzter Lebensdauer vergesellschaftet, sie werden jedoch in diese Untersuchung nicht eingezogen. Künstliche, industriell hergestellte Systeme enthalten zwar ebenfalls Regelkreise und wie die Mikroprozessoren sogar Reproduktionsfähigkeit und Fähigkeit zur Selbstorganisation; sie fallen jedoch ebenfalls ausserhalb unserer Betrachtung, da sie nicht in der Evolution der Materie entstanden, sondern von Menschenhand geschaffen sind.
*Im statischen Gleichgewicht findet im geschlossenen System nur Energieaustausch, im dynamischen Gleichgewicht im offenen System und im homöostatisch offenen System sowohl Energie- und Stoffaustausch statt (**Tab. 3, 5 und Abb. 7**):*
Nur der lebendige Organismus stellt ein offenes Ökosystem dar mit grundsätzlichen Eigenschaften: Reizbarkeit, Reproduktionsfähigkeit, Fortpflanzung, Stoffwechsel, Form wahrendes (d. h. begrenztes) Wachstum, Rückkoppelung, Regelkreise und auf der höchster, psychologischer Stufe der Organisation: Selbstreflexion, Bewusstsein, Gedächtnis und soziales Verhalten. Einige grundsätzliche Eigenschaften solcher offener biologischer Systeme sind in der **Tab. 2**. zusammengestellt:

Tab. 2: Offene Systeme mit/ ohne Rückwirkung, mit oder ohne Rückkoppelung in
der Biologie
der Gesellschaft
in der Regeltechnik der Industrie und
in der Informationsverarbeitung (Steuerungssignale)

Tab. 3: Eigenschaften offener biologischer Systeme (*Beispiele*); s. a. Tab. 5 und 6)

Determiniertheit → Genetischer Kode
Dynamik → Hämodynamik
Stabilität → Gene (DNS), Makromolekülen, Zellstrukturen, Homoiothermie, Isotonie, Isoionie, Isohydrie, Isosmose (das „milieu intérieur“)
Wechselwirkung→ Gasaustausch, Verdauungsprozesse, Tubulusfunktionen
Linearität →Flüssigkeitsaustausch zwischen intra- und extravasalem Raum
Adaptation →Atmung, Kreislaufregulation, Immunreaktion, CBF
Zeitvarianz →embryonale Entwicklung, Zellteilung, Alterungsvorgänge und Apoptose (s. *3. Teil*)
Regelkreise →Regelgrösse der Atemzentren und des Kreislaufs, neuroendokrine Steuerung
Rückkoppelung → akustische Informationsverarbeitung und sog. nichtlineare Effekte zwischen Gehörorgan und dem Gehirn. In dieser aktiven Rückkoppelung wird der innen selbsterzeugte Schwingungsmuster von aussen kommenden Signalwellen überlagert.
Der nichtlineare Effekt sorgt für die extreme Empfindlichkeit des Gehörs, die bis an die Schwelle der Quantenwelt heranreicht.
Autonomie →vegetatives Nervensystem, Plexus myentericus Auerbachi
Rhythmizität → Synchronisation im EEG, Schrittmacherfunktion im EKG, Biorhythmus, Lebenszyklen (z. B. Ovulation, Mitose und Apoptose)
Selbststeurung →ZNS (kortikale neuronale Netzwerke als modulare Einheiten)

Grun*dsätzliches zu Natur und Gleichgewicht organischer Prozesse:*
Jeder lebende, nicht in der Agonie oder im Sterben befindliche Organismus kann als ein Homöostat angesehen werden, der zu seinem - zeitlich durch Umwelteinflüsse und „Todesgene“ begrenzten - Überleben seine biochemischen Prozesse, vor allem die Zusammensetzung der Flüssigkeitsräume und Regulationen konstant hält.

Das Studium des fliessenden Gleichgewichts begann in der Physiologie mit Claude Bernard, der die Existenz und die Bedeutung der inneren Welt, des „milieu intérieur“ in biologischen Systemen entdeckte (1857-1876 (2, 19)). *Er war der erste, der erkannte, dass die Freiheit und Unabhängigkeit des Organismus von den Einflüssen der physikalischen Welt paradoxerweise in unablässiger Kontaktnahme mit der Umgebung verwirklicht werden. Ohne diese direkte, intime Berührung mit dem Umfeld können komplexe, organisch differenzierte Lebewesen weder entstehen noch bestehen.* Wobei das extrem sensible Äquilibrium und die Kompensation nicht einfach ein Energie- und Materialaustausch, sondern eine ewige Abwehr schädigender Einflüsse bedeuten. Bernards Gedanken wurden von *G. W. Crile* (1899-1913 (10-14)), *W. B. Cannon* (1939 (9)) und *J. L. Henderson* (1908) weiterentwickelt ; s. a. ***3. Teil***.
Henderson hob hervor, dass günstige Umweltbedingungen wie das Meerwasser und die Wassertemperatur die Aufrechterhaltung vitaler Funktionen von Lebewesen einst überhaupt ermöglichten. Bei höheren Organismen ist jedoch dieser unmittelbare Flüssigkeitsaustausch verschwunden, in dem sie - wie *A. B. Macallum* (1926, **Tab.**

4.) erkannte - die Ionenzusammensetzung des Urmeeres in ihren Flüssigkeiträumen nachbildeten, deren Zirkulation in drei Systemen (des Blutes, der Lymphe und des Liquor cerebrospinalis) einerseits für den internen Stofftransport, andererseits für die Verteilung der Körperwärme sorgt.

TABLE 3

	Na	K	Ca	Mg	Cl	SO_2
Ocean water (Dittmar)	100	3.613	3.911	12.10	180.9	20.9
Homarus americanus	100	3.73	4.85	1.72	171.2	6.67
Acanthias vulgaris	100	4.61	2.71	2.46	165.7	
Carcharias littoralis	100	5.75	2.98	2.76	168.8	
Gadus callarias	100	9.50	3.93	1.41	149.7	
Pollachius virens	100	4.33	3.10	1.46	137.8	
Rana virescens	100	11.8	3.17	0.79	135.6	
Dog	100	6.62	2.8	0.758	139.5	
Man: serum	100	6.75	3.10	0.695	128.8	
Pleuritic fluid	100	7.08	2.83	0.71	115.8	
Hydrocele fluid	100	4.95	2.78	0.666	123.6	
Ascitic fluid	100	5.58	3.10	0.626	132.4	

Tab. 4.: Ähnlichkeit der Ionenkonzentration einiger Tiere und des Menschen mit dem Ionengehalt des Urmeeres (nach A. B. Macallum: Paleochemistry of body fluids, 1926 [13]

*Der Mechanismus der homöostatischen Regelkreise (***Abb. 5/a-b***) läßt sich am einfachsten an einem Schaltschema der Thermoregulation und der Säure-Basen-Haushaltregulation darstellen (48); s.* **Abb. 6-7)**

Leben ist ohne homöostatische Regelkreisläufe wäre unmöglich, da es sonst dem ungehemmten Wachstum, Überstrukturierung und einer nicht mehr beherrschbaren Komplexität zum Opfer fiele.

Die frühen Forschungen konzentrierten sich auf die Schockforschung (5, 6, 14, 17) und vegetative Steuerung (5, 11), phylogenetische Zusammenhänge (18) oder auf die vegetative Auffassung der Krankheit (32). In diesem Sinne darf auch der Crile ´sche Grundsatz: „The result of action is reaction, the rest restitution“ gedeutet werden, der dann nach 1959 in der Theorie und Praxis der „künstlichen Hibernation“ von Laborit und Huguenard (1950/51) fortgeführt wurde. Sie erkannten jedoch noch nicht die engste Interdependenz zwischen Homoiostase und Entropie, deren Grundsätze von ***Ludwig von Bertalanffy*** (1901-1972), in seiner „Theoretischen Biologie“ (5, 6, **Abb. 8**) aufgedeckt und von Erwin Schrödinger (1944 (29)) weiterentwickelt wurden (38). Der Begriff der „Entropie“ stammt von ***Rudolf Clausius*** (1850). Wie für Schrödinger, auch für von Bertalanffy nährt sich „ ein Organismus von der negativen Entropie“. Dabei wird allerdings der 2. Hauptsatz der Thermoynamik nicht verletzt, weil er in offenen Systemen auf die Ganzheit, also auf

Organismus einschliesslich Umwelt bezogen anzuwenden ist“. Diese Beweisführung wollen wir nun näher betrachten.

Schrödingers Thesen über Gültigkeit der Entropie in lebenden Strukturen und die Beständigkeit der Gene (38):

Cannon’s Homöostase-Konzept blieb bislang ein eher theoretisches Gebäude, dessen Genese, Aufbau und Funktionsweise auf vage Vermutungen gründeten. Zudem blieb der bald erkannte Widerspruch zwischen dem 2. Hauptsatz der Thermodynamik, dem Entropiegesetz von Clusius und der selbsterhaltenden, von großer Komplexität ausgezeichneten lebenden Organismen bestehen. Erwin Schrödingers Buch, „What is Life?“ (1944) suchte und fand eine zufriedenstellende Antwort auf die Denkaufgabe „Leben“. Sein Werk ist zugleich ein Meilenstein in der Entwicklung der Molekularbiologie. Allerdings interpretierte Schrödinger die Gesetzesmäßigkeiten der lebenden Materie nicht aus den Prinzipien einer geordneten Determiniertheit der klassischen Newtonschen Physik.

Sir Karl Popper vermutet, daß hinter dem Freitod von Ludwig Boltzmann (1844-1906 (9)) die Unlösbarkeit des zweiten Grundsatzes der Thermodynamik gestanden hätte, obwohl erst ihm gelang, unter Heranziehung statistischer Rechenverfahren die Entropie, als den Ausdruck für die Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Zustandes eines materiellen Systems zu deuten.

Zunächst müssen wir in Erinnerung rufen, daß *die Entropie etwas über die fehlende Ordnung eines Systems aussagt, die im Sinne der Thermodynamik stetig zunimmt.* Dies bestätigt auch die alltägliche Erfahrung, wonach in jedem, selbst überlassenen System die chaotischen Vorgänge allmählich Überhand gewinnen.

Schrödinger stellt fest, daß das Funktionieren eines Organismus exakte physikalische Gesetze verlangt. Nur liegen aller physikalischen Gesetze auf der Atomstatistik und sind daher nur annäherungsweise genau. Erst eine verhältnismäßig große Anzahl der Atome, z. B. in einem Riesenmolekül sichert den Ausssagen erträgliche Genauigkeit zu (die sog. $\sqrt{n}$*-Regel*, wobei *n* gleich der Zahl der Moleküle ist). Fast halbes Jahrhundert zuvor haben drei theoretische Biologen, *E. Tschermak, Carl Erich Correns und Hugo de Vries* im Jahre 1900 voneinander unabhängig die klassischen Arbeiten von Gregor Mendel über Vererbung wiedergefunden. Doch war es Schrödingers Verdienst, auf zentrale Rolle des zellulären „Regierungsorgan“, also des Codes der Vererbung in den Chromosomen hinzuweisen. Ihm fiel auf, daß diese chromosomalen Gene eine extrem lange Lebensdauer aufweisen, ihre Programme über Jahrtausende im Gefolge von Generationen beibehalten und nannte die Struktur der Chromosome einen Code. „Sie sind zugleich Gesetzbuch und ausübende Gewalt, Plan des Architekten und Handwerker des Baumeisters“ des Lebens.

Schrödingers theoretische Aufsätze über das Leben erschienen im Mai 1946 in dem *New York Time Book Review*. Der Rezensent Th. Maren hob in der Besprechung des Buches hervor, welche eminente Rolle Schrödinger der Natur der Gene beimesse. Ein 18jähriger Student, *James Dewey Watson* war von Schrödingers Auffassung so fasziniert, daß er fortan nur das Ziel hatte, die molekulare Struktur der Gene und den Mechanismus der Vererbung aufzudecken. Was auch ihm acht Jahre später mit **Francis Harry Compton Crick** gelang, als beide für ihre Entdeckung der Doppelhelix der DNS (1953) und ihrer Bedeutung für die Informationsübertragung in lebender Substanz 1962 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie erhielten.

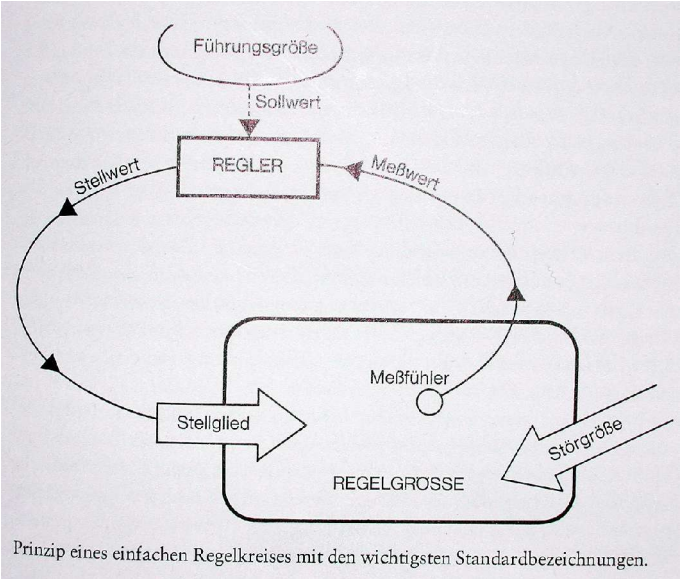
Schrödinger erkannte, daß in der Informationsübertragung, im Fortpflanzungsprozeß des Individuums nicht die Befruchtung, sondern die Reduktionsteilung, d. h. die Weitergabe mütterlichen und väterlichen Erbgutes das alles Entscheidende und das Gesetzmäßige ist. Die in der lebendigen Susbtanz sonst nirgendwo vorhandene Beständigkeit der Gene hielt er für ein Wunder, das durch physikalische oder chemische Gesetze bisher nicht erklärt werden konnte. Auf die Mutationen des genetischen Informationsmaterials kommend, derer Grundlagen Hugo de Vries zwischen 1901 und 1903 ausgearbeitet hatte, fand er gewisse Ähnlichkeiten

zwischen den Quantensprüngen der Atomphysik und der Mutation der Gene. Eine Mutation würde demnach dem Quantensprung entsprechen.
Die Variabilität der Gene beschäftigte auch ***Max Delbrück*** (1906-1981), der seine genetischen Studien an Drosophila, wie auch A. D. Hershey und Salvador E. Luria, gemacht hatte – und sie dafür 1969 den Nobelpreis erhielten („Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur“, verfaßt zusammen mit Timoféef-Ressowsky und Zimmer, 1935).
Dann untersuchte Schrödinger das Wachstum der symmetrischen (periodischen) Körper und verglich es mit der Mannigfaltigkeit des in den Miniaturcodes komprimierten Inhalts. Er berechnet in den Genen mit nur 25 „Buchstaben“ (der Morse-Zeichen) 6233^{10} Kombinationsmöglichkeiten.
Schrödingers Schlußfolgerungen über Ordnung, Unordnung und Entropie (der lebenden Substanz) fasse ich nun zusammen:
1) Die Gesetze der Physik, so wie wir sie kennen, sind statistische Regelmäßigkeiten
2) Diese klassischen Gesetze der Physik wurden durch die Quantentheorie modifiziert, besonders bei tiefen Temperaturen. Der zweite Grundsatz der Thermodynamik drückt das fundamentale Streben aller Dinge aus, sich dem chaotischen Zustand anzunähern.
3) Das Leben scheint hingegen ein geordnetes und gesetzmäßiges Verhalten bei niedrigerer Temperatur zu sein, das seine bestehende Ordnung aufrechterhält.
4) Es ist ganz offensichtlich, daß sich die lebende Materie dem Abfall in den unbewegten Gleichgewichtszustand entzieht.
5) Dieses Kunststück gelingt dem Leben durch die Assimilation, durch den Metabolismus („metabállein“ heißt altgriechisch: Wechsel oder Austausch).
6) Alles, was in der Natur vor sich geht, bedeutet eine Vergrößerung der Entropie jenes Teiles der Welt. Auch der Organismus erhöht ununterbrochen seine Entropie, produziert eine positive Entropie, und steuert damit auf den gefährlichen Zustand maximaler Entropie zu, der dem Tod gleichkommt. *Diesen Zerfallsprozeß aufzuhalten gelingt nur dadurch, daß die lebende Materie ihrer Umwelt fortwährend negative Entropie entzieht. Bildlich gesprochen: ein Organismus ernährt sich aus der negativen Entropie, und zwar durch den Stoffwechsel*. Leben ist nur solange möglich, bis dieser Metabolismus aufrechterhalten werden kann. Der Organismus zieht einen Strom negativer Entropie zu sich, um die Entropierhöhung, welche er durch sein Leben verursacht, auszugleichen, und sich damit auf einer gleichmäßigen und verhältnismäßig tiefen Entropiestufe zu halten.
7) Die Entropie ist eine meßbare Größe. Am absoluten Nullpunkt (-273°C) ist die temperaturabhängige Entropie jeder Substanz gleich Null. Wenn die Entropie ein Maß der Unordnung ist, so kann der reziproke Wert mit negativem Vorzeichen als negative Entropie als ein Ordnungsmaß bezeichnet werden. (Dieser Begriff würde dem der Entropie entgegengesetzten Terminus technicus „Syntropie“ des Albert von Szent-Györgyi etwa entsprechen.) Der Begriff „negative Entropie“ könnte man auch als „freie Energie“ übersetzen. Energieverzehrende Prozesse laufen in unserem Körper ab, dabei entsteht aber auch Körperwärme, die an die Umgebung abgegeben wird. Daraus könnte der Schluß gezogen werden, daß Warmblüter mit ihrer höheren Körpertemperatur den Vorteil hätten, sich ihrer Entropie schneller zu entledigen und so intensivere Lebensvorgänge zu ermöglichen. Doch ist der Zusammenhang zwischen Körperkerntemperatur und metabolischer Aktivität eher ein Faktor, der die chemischen Reaktionen beschleunigt.
Zusammenfassend: „Die erstaunliche Gabe des Organismus, einen ‚Strom von Ordnung’ auf sich zu ziehen und damit dem Zerfall in atomares Chaos auszuweichen, aus einer geeigneten Umwelt ‚Ordnung zu trinken’, scheint mit der Anwesenheit der aperiodischen“, d. h. nicht symmetrischen, festen Körper der

Chromosommoleküle zusammenzuhängen“. Die Geordnetheit ist hier bedeutend höher als bei periodisch- symmatrisch aufgebauten Kristallen.
Um diese Ordnung zu verdeutlichen: In höheren Organismen finden sich ca. 10^{14} geordnete Vorgänge. Allein die große Zahl sagt noch nichts aus; in einem cm^3 Luft sind sechzigtausendmal mehr Moleküle enthalten. Worauf es ankommt, ist die Existenz des genetischen Codes, seine außerordentlich hohe Beständigkeit, Stabilität. Das *in den Genen verschlüsselte Programm sorgt dafür, daß alle metabolischen Schritte und homeostatischen Mechanismen in mustergültiger Ordnung verlaufen. Dabei sei auf die Singularität der Gene hingewiesen, die ausschließlich in den lebenden Substanz vorkommen.*
Schließlich erhebt sich die Frage: wie können solche Strukturen entstehen und der Entropie zeitlang widerstehen? Der Schlüssel zur Beantwortung liegt einerseits in dem Programm der genetischen Information, andererseits in der relativ niedriger Temperatur der Lebewesen. Im Sinne der Thermodynamik verliert die molekulare Unordnung am absoluten Nullpunkt nicht nur seinen Prozeßcharakter (z.B. fortdauernde Annäherung an den Grad -273°C), sondern auch jede Bedeutung für physikalische Vorgänge. Im Tod erreicht der Organismus den Zustand maximaler Entropie. Anders ausgedrückt: je niedriger die Temperatur eines Systems ist, desto weniger gehorcht es dem 2. Grundsatz der Thermodynamik. Das von ***Walther Nernst*** *aufgestellte Wärmetheorem (an sich das dritte Grundgesetz der Thermodynamik)* bietet eine rationale Begründung für die Möglichkeit der Lebensprozesse. Das Nernstsche Theorem gibt uns die Möglichkeit, abzuschätzen, wie „nahe ein System sich dem absoluten Nullpunkt nähern muß, um ein annäherungsweise ‚dynamisches“ Verhalten – wie die Lebensvorgänge mal alle sind -, „zu zeigen“. Berechnungen zufolge muß diese Temperatur nicht sehr niedrig sein, und bei vielen chemischen Reaktionen“ spielt „die Entropie bereits bei Zimmertemperatur eine erstaunlich .geringe Rolle“. Der Organismus funktioniert wie ein Uhrwerk; auch in ihm ist ein Taktgeber, ein fester Körper (die apieriodischen Kristalle) der Erbsubstanz eingeschlossen. „Diese Zahnränder der organischen Maschine“ und die niedrige Körpertemperatur machen es möglich, sich der Wärmebewegung und der Entropiezunahme zu entziehen. Die „Tatsache, daß das einzelne Zahnrad nicht ein plumpes Menschenwerk ist, sondern das feinste Meisterstück, das jemals nach den Leitprinzipien von Gottes Quantenmechanik vollendet wurde“(E. Schrödinger). Er bemerkt hinzu: Der hier vertretene Standpunkt deckt sich mit dem, was Aldous Huxley unter dem sehr geeigneten Titel „Perennial Philosophie“ (London, Chatto & Windus, 1946) vertreten hat.*

* Die drei Gesetze der Thermodynamik: 1) Erhaltung der Energie, 2) Entropie und 3) Das Nernstsche Theorem

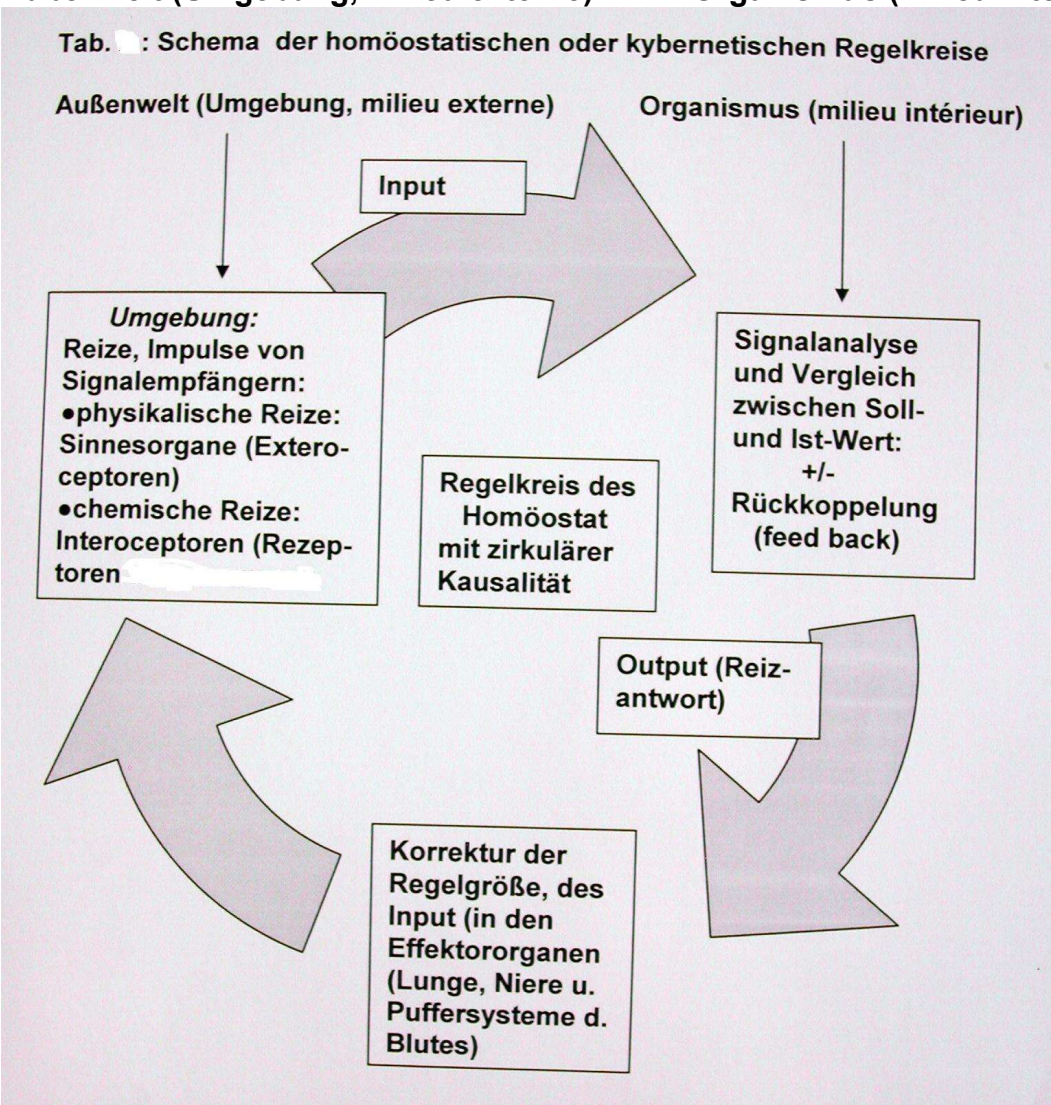
Abb. 5/a: Schaltschema des kybernetischen Regelkreises nach F. Vester (48)



Prinzip eines einfachen Regelkreises mit den wichtigsten Standardbezeichnungen.

Ein Regelkreis ist ein in sich geschlossenes System mit selbsttätiger Regelung. Er besteht lediglich aus zwei Komponenten: der zu regelnden Größe (z. B. der Glukosespiegel im Plasma, Temperatur des Körpers), d. h. die Regelgröße und andererseits dem Regler mit dem Meßfühler, mit desser Hilfe er Meß- und Sollwert (Stellwert) vergleichen und korrigieren kann. Ist der Zustand durch einen Störfaktor, die Störgröße verändert, so erfolgt die Korrektur über eine die Störgröße vermindernde (negative), oder wenn sie subnormal Ist, über eine positive Rückkoppelung (feed back (48)).

Abb. 5/b: Schema des homöostatischen Regelkreises
Außenwelt (Umgebung, milieu externe) Organismus (milieu intérieur)



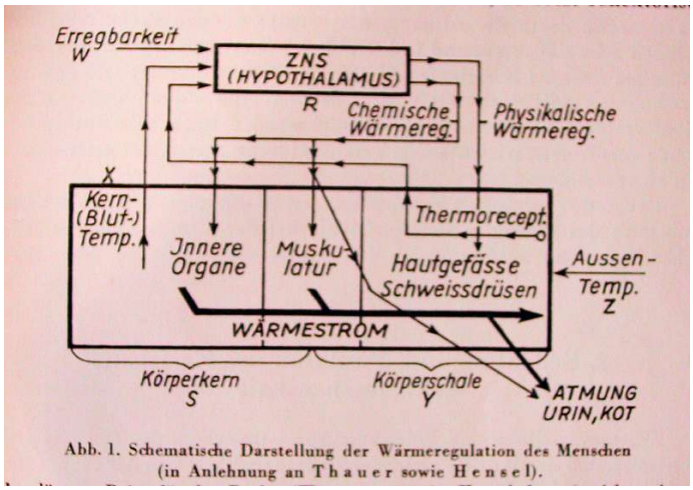


Abb. 1. Schematische Darstellung der Wärmeregulation des Menschen (in Anlehnung an Thauer sowie Hensel).

Abb. 6: Schema der Thermoregulation (Signale, Regelkreise, Determinanten und Effektororgane) nach R. Thauer (Klin. Wschr. 1958: 989) und H.Hensel (Erg. Physiol. 1952; 47: 166-368), zit. E. Kern und K. Wiemers: Chirurgische Pathophysiologie und Klinik der Temperaturregulation. Enke, Stuttgart, 1961

Abb. 6. Schema der Wärmeregulation nach H. Hensel (1956) und R: Thauer (1958), zit. E. Kern und K. Wiemers 29)

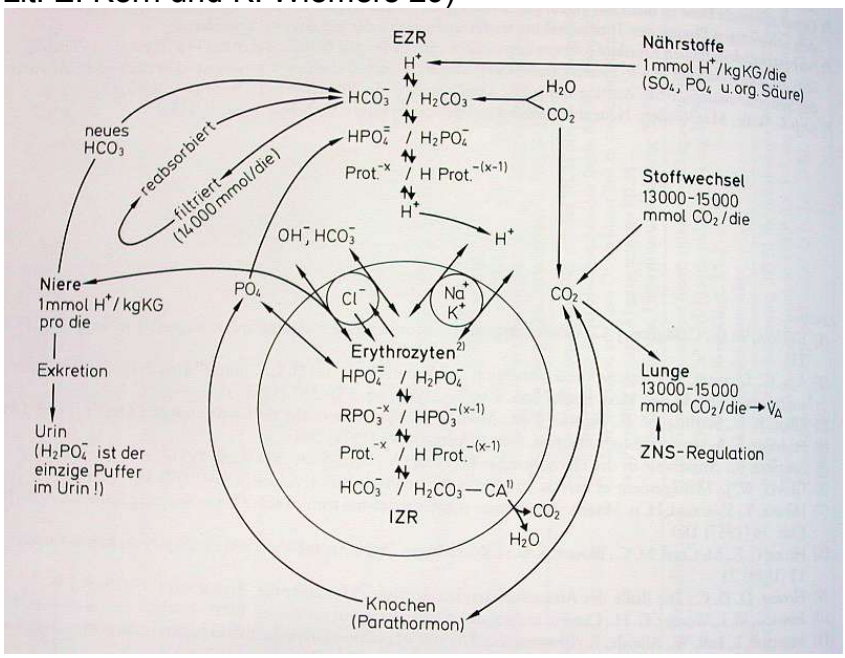


Abb. 7.: Schema der Säuren-Basen-Haushaltregulation: Regelkreise, Determinanten und Effektororgane: Die tägliche Säure-Basen-Bilanz (nach C. Nemes, M. Niemer , G. Noack: Datenbuch Anästhesiologie, G. Fischer, Stuttgart, 1985, p 374)

Jedes Lebewesen „lehnt“ sich gegen die Entropie, also den Wärmetod, gegen die zunehmende Unordnung im Weltall, in der physikalischen Welt, auf. Es wird allerdings neuerdings in Frage gestellt, ob die Gesetze der Thermodynamik und der Entropie im Nanobereich der Molekularbiologie Gültigkeit besitzen .
Jedenfalls arbeiten die physiologischen Prozesse, auch unter krankhaften Bedingungen gegen den Wärmetod, wenngleich chaotische Vorgänge im Stadium des Sterbens allmählich Überhand gewinnen. Nur wird das Ausserkraftsetzen der Thermodynamik durch die begrenzte Lebensdauer biologischer Systeme erkauft. Um die Schwierigkeiten und Widersprüche der thermodynamischen Gesetze an Lebenden umzugehen, führte Albert Szent-Györgyi den Begriff der „Syntropie“, einen der Entropie entgegengesetztes Verhalten der Organismen, ein (1973). Boltzmann (9) macht darauf aufmerksam, dass der zweite Hauptsatz der Thermodynamik (über Entropie) niemals mathematisch allein, sondern nur mittels der Gleichungen der

Dynamik bewiesen werden kann. H. Bergson hielt diesen 2. Hauptsatz als das Metaphysischste von den Gesetzen der Physik (H. Bergson: L´évolution créatrice. F. Alcan, Paris, 1907). Die letzten Worte des sterbenden Bergson: „Das Universum ist eine Maschine, um Götter hervorzubringen“. Da dieses Gesetz ein Wahrscheinlichkeitsansatz ist (5), vermuteten Thompson, Helmholtz und Boltzmann, daß das Gesetz der Entropie an gewissen Punkten des Universums, so im Lebendigem durchbrochen werden könne. (Deshalb hatte Maxwell das Bild des sortierenden Dämons entworfen, der durch ein Loch in der Wand mit großer Wahrscheinlichkeit anlangende Moleküle in eine Kammer einläßt und auf diese Weise –dem Entropiegesetz widersprechend – die Temperatur dort erhöht.)

* Ein solches, der gleichmäßigen Energieverteilung widerstrebendes Phänomen spielt sich offenbar in den *Schwarzen Löchern* des Alls ab. Die kosmischen Feuerspeier *Quasare* in den Zentren Milliarden Lichtjahre entfernter Urgalaxien schöpfen ihre Energie aus dem Einsturz von Materie in ein Schwarzes Loch. Die Schwarzen Löcher, die aus dem Kollaps eines einzelnen sterbenden Sternes hervorgingen, können zu Objekten von der Masse einiger Miliionen herangewachsen sein. Dazu ist lediglich ein Massenzufluß von nur 1/1000stel Sonnenmasse pro Jahr erforderlich. Somit können Schwarze Löcher im Lauf der Zeit regelrecht angespart werden.

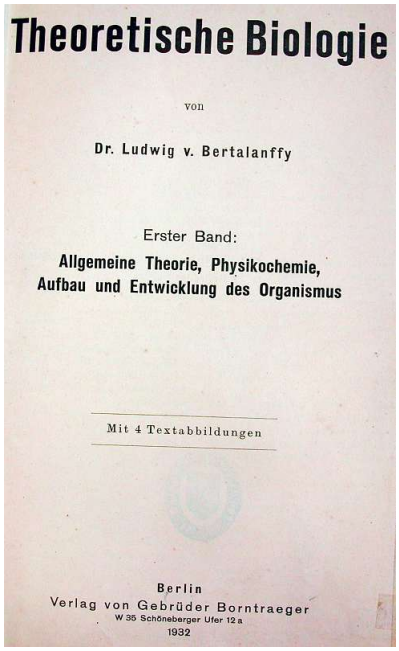
Hinzufügen wäre noch in unserer Überlegung über die Entropie, daß *der Organismus keine kalorische Maschine ist, der Wärme in Arbeit umwandelt. Dies geht auch schon aus der niederen Temperatur, bei welcher die Lebensprozesse ablaufen, ohne irgendwelche nennenserte Temperaturdifferenzen aufzubauen, klar hervor*. Vielmehr ist *der Organismus eine chemodynamische oder eine chemoelektrische Maschine, bei der die chemische Energie unmittelbar in Arbeit (und weniger in Wärme) überführt wird* (5).

In der klassischen, bis Kopernikus gültigen Naturphilosophie galt die lineare oder einzeitige Kausalität (z. B. das Zwei-Körper-Problem der Mechanik und der Himmelsmechanik) und eine absolute Determiniertheit der Vorgänge. Die unbelebte Natur wurde als ein Komplex nichtorganisierter Einzelereignisse interpretiert[15]. Hingegen ist das moderne, mit der kopernikanischen Wende beginnende Weltbild der Physik und der Naturwissenschaft gekennzeichnet durch das Erkenntnis, daß a) alle Gesetze statistischer Natur sind, b) es zahllose Welten in einem unendlichen Raum existieren und c) die unbelebte Natur, das Mikro- und Makrokosmos ebenfalls organisiert ist. Schon das Bohrsche Atommodell ist eine solche Organisation.
Die kopernikanische Wende selbst hatte epochemachende Bedeutung in der europäischen Geistesgeschichte und Naturforschung, in dem sie mit den Kategorien von Aristoteles brach und sie durch die Begriffe des unendlichen Raumes, der mechanischen Kausalität und der Fernwirkung der Kräfte ersetzte (6)
Ein wesentlicher Unterschied der Organismen zu Kosmos liegt im Vorhandensein des genetischen Kodes (6), weiterhin in Signalverarbeitung, reflektierendem (Selbst) bewußtsein und in der Kommunikation (weitere Eigenschaften siehe **Tab. 3**.).
In der Evolution war neben dem genetischen Code die Herausbildung von zwei Organen von besonderer Bedeutung: einerseits das Erscheinen des Auges und damit die Wahrnehmung der optischen Welt und Unterscheidung von Lebewesen auf Jäger und Gejagte, andererseits das Auftreten der Nervensubstanz mit seiner Fähigkeiten, die chaotischen Einzelereignisse zu analysieren, zu ordnen und zu speichern, und damit die naturgegegebenen Grenzen der Raum-Zeit-Koordinaten zu überwinden. Letztere ist die Funktion der Erinnerung und der Imagination, Quellen alles Schöpferischen im Menschen. Ohne diese Funktion des Gedächtnisses – hebt Erwin Schrödinger (38/a) hervor -, bliebe die ganze Schöpfungsakt und Weltgeschichte ohne Zeugen, „ein Schauspiel vor leeren Bänken, für Niemandem vorhanden“. Allerdings war dieses singuläre Phänomen der Genese neuraler Strukturen die letzte Ursache für unsere anthropomorphe Neigung, den

physikalischen Vorgängen einen Sinn zu geben und hinter den Ereignissen transzendentale Ursachen zu vermuten. *Durch den Akt des Beobachtens entsteht überhaupt Realität. Die Materialisierung der Phänomene setzt die Mitwirkung des Subjekts voraus.* Allerdings wird die Unterscheidung zwischen lebendiger und unbelebter Natur wieder problematischer, seitdem wir wissen, daß es kognitive Vorgänge auch im Bereich der Elementarteilchen vorhanden sein müssen [17].
„Der grundsätzliche Gegensatz zwischen Organischem und Anorganischem (liegt) nicht in der Beschaffenheit des Objekts, sondern in der Einstellung des Subjekts", der den aufrängenden Zweifel beseitigt, „daß dieses ‚so ganz andere' Organische aus dem ‚Anorganischen' ‚allmählich' könne hervorgegangen sein (38/a). Hierher gehört ein weiteres Merkmal des Lebendigen, die R. Semon als *Mneme* bezeichnet und das darin besteht, daß ein Reiz, oder ein Reizkomplex bei Wiederholung so eingeprägt wird, daß später nur dessen Signal schon ausreicht, den gleichen biologischen Prozess ablaufen zu lassen (38/a) [18]. Repetitive Stimuli hinterlassen nämlich physiologische Spuren, Engramme (griechisch= Eingeschriebenes) im Gehirn zurück, an deren Entstehung chemische Prozesse organischer Substanzen wie der Nukleoproteine, DNS und RNS sich beteiligen. Dieselbe extrem stabilen, beinahe mit fossiler Lebensdauer ausgestatteten, über Jahrtausende in Gefolge von Generationen im wesentlichen unverändert gebliebenen Makromolekülen bilden auch den genetischen Code (38).
Woltereck hält den geordneten Ablauf der Kreislaufprozesse und die zunehmende Differenzierung für die zwei wesentlichen Charakterzug des Lebens und nennt diese „Anamorphose". *Ordnung, Organisation und Selbstregulation stellen die grundsätzliche Problematik für die Erforschung lebendiger Materie dar* (5, 6, 22, 23, 38). Durch die Prozessforschung entstanden in der Zeit der Postmoderne (1939-2000) vier selbständige Wissenschaftszweige: die allgemeine Systemlehre (L. von Bertalanffy: Theoretische Biologie, 1932, 1942; s. **Abb. 8**), die Kybernetik (Norbert Wiener: Cybernetics or control and communication in the animal and in the machine 1948), die Informations- und Spieltheorie (N. Wiener, C. Shannon, John Harsányi) und die binäre Informationsspeicherung in der Computertechnik (Hans Neumann). Man bezeichnet diese neuen Disziplinen zusammen als „human engineering". Von diesen interessiert uns hier vor allem die Kybernetik (kybernetes=Steuermann) bzw. ihre Anwendung in der theoretischen Biologie, die Biokybernetik (Fr. Vester (48)), ihren Ansatz, in der die Eigeschaften eines Systems als ein vernetztes Gefüge vorkommen und dessen Faktoren andere Größen (die Regelgrößen) desselben Systems verstärken oder schwächen können (positive und negative Rückkoppelung). Wenngleich die Parallele zu Selbststeuerung im Organismus lediglich Modellcharakter haben, so eignen sich diese kybernetischen Regelsysteme (**Abb. 5/a**) doch besonders gut für biologische und soziale Fragestellungen[16]. Durch kybernetische Modelle, durch Simulation können negative, selbstmindernde Rückkoppelungskreisläufe erkannt, Einflußgrößen in ihrer Systemqualität sichtbar und meßbar gemacht werden. Solche sozialkybernetischen Modellversuche erlauben auch Fragen nach langfristigen, zukünftigen Ereignissen in der Weltgeschichte zu beantworten, sie vorauszusagen (z.B. UNESCO-Studie: Ballungsgebiete in der Krise, 1976) [20]. Aus dieser Sicht sind die historisch-politischen Ereignisse der letzten Jahre (z. B. die Globalisierung als Kolonisierung im neuen Gewand) als antikybernetische Modelle aufzufassen, die demnach zwangsläufig im gesellschaftlich-sozialen Chaos enden müssen.

Es ist eine verhältnismässig neue Erkenntnis, dass in der Evolution nicht der Erhaltung des Individuums, sondern der Fortexistenz der Rasse (des Genus) ein höherer Stellenwert zukommt. Nicht das Überleben des Organismus ist das höchste

Ziel, sondern die Wahrung der Unabhängigkeit, selbst wenn dies den Tod des Individuums bedeutet (31). Wie sonst wären atavistische, in der Evolution auf frühere Entwicklungsstufen zurückgreifende Abwehrmassnahmen zu verstehen, die sich in den sog. „Selbstrettungsmechanismen“ des Körpers manifestieren (**Tab. 5**). John Hunter (1728-1793) wies das erste Mal auf den defensiven Charakter des Organismus auf Verletzung hin, der ja im Körper Überlebensstrategien wachruft (25).


Theoretische Biologie

von

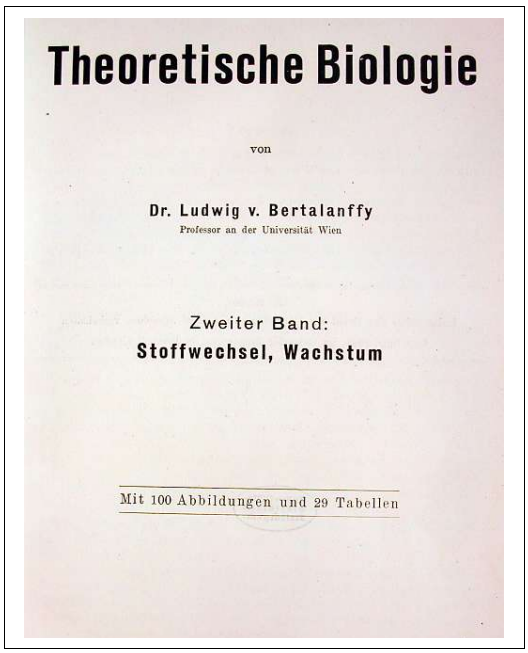
Dr. Ludwig v. Bertalanffy

Erster Band:

Allgemeine Theorie, Physikochemie, Aufbau und Entwicklung des Organismus

Mit 4 Textabbildungen

Berlin
Verlag von Gebrüder Borntraeger
W 35 Schöneberger Ufer 12a
1932


Theoretische Biologie

von

Dr. Ludwig v. Bertalanffy
Professor an der Universität Wien

Zweiter Band:

Stoffwechsel, Wachstum

Mit 100 Abbildungen und 29 Tabellen

Abb. 8: Ludwig von Bertalanffy’s Hauptwerk, die „Theoretische Biologie“ (1932, 1942), in dem er die Systemlehre begründet und die Eigenschaften der offenen Systeme untersucht.

Tab. 5: Charakteristika der geschlossenen und offenen Systeme (nach (5, 6):

Geschlossene Systeme der phys. Welt (s. Tab. 3):	*Offene Systeme der Organismen*
Strukturen eher statisch (Ausnahme: die Flamme)	Strukturen durch Auf-und Abbau immer dynamisch (fließendes Gleichgewicht)
Stabilität durch Unveränderbarkeit	Stabilität durch „Baustoffwechsel, durch Gleichgewicht von Abbau und Aufbau*, Dissimilation und Assimilation
völlige Abhängigkeit von Umgebung	Autonomie von der Umgebung durch eigenständigen Stoffwechsel
ungehemmtes Wachstum periodischer Körper (Kristalle)	artspezifisch definiertes, begrenztes Wachstum aperiodischer Strukturen
Entropiezuwachs	Entropieverlust
zunehmende Unordnung	zunehmende Differenziertheit
Selbstorganisation ohne Regelkreise	Selbststeuerung mit Rückkoppelung
Informationsgehalt kont. abnehmend (Information ist lediglich Geräusch)	Informationsgehalt stetig zunehmend (Information ist Signal für Steuerung)
praktisch unbegenztes Fortbestehen	genetisch determinierte Lebensdauer durch programmierten Zelltod (Apoptose)
nur passiver Austausch von Energien und Stoffen (Wärmeausgleich, Äquilibrium der chemischen Prozesse)	aktiver Energie- u. Materialaustausch (Metabolismus)

fast alle Vorgänge reversibel und determiniert	die meisten Prozesse unumkehrbar und äquifinal (mehrere Wege und Modi führen zum Ziel)**
Steuerungszentrale fehlt	Genetischer Code, ZNS (neuroendokrine Steuerung) und duale (vagale und sympathische Innervation (**Abb. 4**)
Lineare Kausalität	zirkuläre Kausalität der Prozesskreisläufe

(* Schon *Johannes Müller* bemerkte, daß „solange ein Organismus lebt, befindet sich in ständiger Zersetzung und die aufgezehrte Materie wird immer wieder durch neue ersetzt“. Ähnlich äußerte sich auch von *E. Tschermak* (1916), der im gleichzeitigen Auf- und Abbau die Grundeigenschaft des Lebendigen erblickte. Ohne Metabolismus kann es kein Leben existieren: diese Kernaussage muß in Kenntnis des Aufbaus von Viren relativiert werden. Viren haben ja keinen eigenständigen Stoffwechsel, können sich jedoch in der Gastzelle als infektiöses Partikel vermehren.
** d. h.: ein zum Zeitpunkt „t-Null“ gehörender Zustand definiert den Zustand im Zeitpunkt „t“)

Adnoten zur Tab. 5:
Physikalische Gesetze laufen immer im Sinne des zweiten Gesetzes der Thermodynamik ab, wie das von Clausius mit Einführung des Entropie-Begriffes (1865) in mathematische Form gekleidet wurde. Clausius’ erstes Axiom behauptete, daß die Wärme von kälterem Körper in wärmeren Gegenstand von selbst nicht fortgeleitet wird, weiterhin, daß es nicht möglich ist, ein Perpetuum mobile zweiter Ordnung zu konstruieren, in dem die Wärme vollständig in mechanische Arbeit umgewandelt wird. Diese Annahme spräche der Äquivalenz mechanischer Arbeit und Wärme entgegen[19]. An diesem Punkt müssen wir auf einige Einschränkungen hinweisen. Erstens wurde das 2. Gesetz der Thermodynamik ursprünglich für Makrobereiche und die mechanische Arbeit aufgestellt. Neuerdings wird vermutet, wie oben schon erwähnt, daß im Nanobereich diese Gesetze nicht unbedingt wirksam sind. Zweitens: Die Gesetze der Thermodynamik gelten nur für geschlossene Sy-steme; nur in solchen können Prozesse ablaufen, in denen die Entropie, d. h. der Grad der Unordnung stetig zunimmt. Zunächst ist die Tatsache, daß im lebendigen Organismus, in der Phylo- und Ontogenese die meisten –selbstregulierenden –Prozesse der Entropie widersinnig verlaufen, d. h. in Richtung größerer Ordnung und geringerer Wahrscheinlichkeit, erscheint paradox. Noch mehr im soziokulturellen Bereich, in dem zudem auch die Zielstrebigkeit, d. h. die Teleologie hinzukommt und an derer Existenz nicht zu rütteln ist. Es gibt keine Modelle in der physikalischen Welt, die diese sonderbare Kausalität abbilden könnten (5, 6). Andererseits kommen Ordnungsvorgänge auch im Kosmos vor. Auf dem Leiter der Hierarchie erscheinen erst – nach dem Urknall – einige Elementarteilchen, dann Atome, Moleküle, schließlich riesige Eiweißmoleküle, dann der genetische Code, Viren, einzellige und mehrzellige Lebewesen, Zellverbände mit „Arbeitsteilung“, Gewebe, Organe, Organsysteme und zuletzt die neurohumoralen Steuerungsmechanismen, Werkzeuge der Homöostase. Das Prinzip der Selbstorganisation kann demnach auch in der unbelebten Natur nicht geleugnet werden. Auch hier nimmt, wenngleich nicht überall, die Ordnung zu.
Leben verwirklicht sich stets als ein offenes System der selbstregulierenden Regelkreise, denen demnach nicht die lineare, sondern die zirkuläre Kausalität eigen ist (6). Die Gesetze der Thermodynamik gehen aus umkehrbaren Prozesse aus; in den Organismen laufen jedoch fast alle Vorgänge von der Geburt bis hin zum Tod irreversibel ab, wenngleich von Differenzierungs- und Aufbauschritten verdeckt. Dabei bleiben lebendige Strukturen im Zustand größtmöglicher Ordnung und damit geringstmöglicher Wahrscheinlichkeit, allesamt antientropische Prozesse. In unserer Überlegung darüber wie überhaupt Leben dennoch entstehen und bestehen könne, ist aber gerade dieser Hinweis auf die Unumkehrbarkeit hilfreich. Durch die irreversiblen Vorgänge findet sich nämlich in offenen Systemen nicht nur

Entropieproduktion (Zuwachs), sondern auch Entropietransport, der freie Energie, also negative Entropie in das System einbringt. Nur so kann die Entropiebalance auch im offenen System negativ ausfallen, d. h. im dem Sinne, daß die Entwicklung In Richtung höherer Ordnung, größerer Differenziertheit und geringer werdender Wahrscheinlichkeit vor sich geht, während im Gesamt-System des Organismus mit seiner Umgebung als Einheit die Entropie zunimmt. Ein offenes System ohne sein Umfeld wäre weder vorstellbar noch existenzfähig; zusammen bilden sie eine Einheit. Somit bleibt die Gültigkeit des zweiten Grundsatzes der Energieerhaltung gewahrt (5, 6). Das fließende Gleichgewicht, die Homöostase ist in einem offenen System durch
ein Minimum an Entropieproduktion charakterisiert (Prirogine, zit. L. von Bertalanffy (6)).

3/a) Manifestation homöostatischer Prozesse in Krankheiten

Tab. 6: Adaptations- und (atavistischen) Selbstrettungsmechanismen des menschlichen Körpers:

Barorezeptor-Stimulation (und Hemmung) und andere homöostatische Kreislaufreflexe (Autoregulation auf lokaler Ebene, Bainbridge-Reflex bei erhöhtem Vorhofdruck, Blutdruck-Zügelung bei Hypertonie: Bezold-Jarisch-Reaktion: Schonreflex des Herzens mit Blutdruckabfall und Bradykardie (41, 50)
Schüttelfrost →Hyperthermie (als Beispiel der Gegenregulation)
„non-shivering“ Wärmeproduktion im braunen Fett der Säuglinge und durch Noradrenalinausschüttung bei Hämorrhagie
Hyperventilation bei Hypoxie und Azidose
Ausgleich der Kumulationsazidose durch Verlustalkalose/ Puffersysteme des Blutes und der Nierentubuli
Ausgleich der Kumulationsalkalose durch Verlustazidose/ Puffersysteme des Blutes und der Nierentubuli
Spontane Hypothermie (Winterschlaf, Hibernation, als Beispiel der „Unterwerfungsstrategie“)
Selbsthibernation des ischämischen Myokards (*stunned myocardium*)
Luxusperfusion des Gehirns
Selektive Vasokonstriktion der Lungengefässe bei Ventilation-Perfusions-Missverhältnis, hypoxische Sparschaltung bei Neugeborenen
Wundstupor (regionale, zeitlich begrenzte Deafferentation durch Neuropraxis)
Splanchnische Vasokonstriktion und Umverteilung der zirkulierenden Blutmenge bei Volumenmangelschock
Mobilisierung der Blutdepots bei Blutverlust (**Abb. 3**)
Immunosuppression und Schutz vor Autoimmun-Prozessen (siehe Apoptose)
Anaerober Stoffwechsel unter ischämischen Bedingungen
Reaktive arterielle Vasodilatation (Nachlastsenkung) bei verminderter Auswurfleistung des linken Ventrikels
Selektion afferenter, nozizeptiver Impulse in der Substantia gelatinosa Rolandi, durch Aktivierung des serotoninergem Neuronen im Nucleus raphae magnus („diffuse noxious inhibitory control“*) oder Aktivierung der endogenen Opioid-Liganden und deren Interaktionen am Hinterhorn
Aktivierung der adrenergen Gegenregulation und der Nebennierenkortex-Hypophysen-Achse nach Verbrennung, Trauma und Operation.

(* D. Le Bars, A. H. Dickinson, J. M. Besson: Pain 1979; 6: 283-304
** A. L. Basbaum, H. L. Fields: Ann. Neurol. 1978; 40: 699-716)

Tab. 7: Selbststeuerungsprozesse mit oder ohne Rückkoppelung: Grenzfälle der Homöostase

(Atavistische) Selbstrettungsmechanismen des Körpers (s. **Tab. 6**)

Programmierter Zelltod (Apoptose)

Circulus vitiosus (entzügelte Selbststeurung ohne regulierende Rückkoppelung)

Die Regulation bestimmter biologischer Parameter (der Regelgrössen), genauer die Hemmung homöostatischer Prozesse erfolgt - wie J. Monod in seiner Rede vor dem Nobelpreis-Komitee betonte, - nicht einfach darin, dass eine biochemische Reaktionskette durch eine inhibitorische Substanz (ein Hormon, ein Enzym oder einen Kofaktor) gebremst wird, sondern darin - wie der Kernphysiker Leo Szilárd instinktiv in einem seiner Pariser Vorträge erkannte -, den Aktivator desgleichen Prozesses zu blockieren (indirekte Hemmung).

Cannon's Thesen über den Sinn der Homöostase (*W. B. Cannon 1945 (13)):*
1) Alles, was in unserem Körper vor sich geht, ist auf ein nützliches Ziel ausgerichtet. Daher ist man berechtigt, nach Nützlichkeit der homöostatischen Vorgänge zu fragen. Die Ansicht, daß es organische Ausgleiche gibt, die das körperliche Wohl fördern und folgerichtig von Nutzen sind, setzt die Vorstellung voraus, daß diese Tätigkeiten gelenkt sind – heute würden wir eher „programmiert" sagen -, das heißt, daß die Teile teleologisch arbeiten zum Besten der Gesamtheit des Organismus". Der Deutsche Physiologe *E. von Brücke* bemerkte einmal hierzu: „Die Teleologie ist eine Dame, ohne die kein Biologe leben kann. Er schämt sich jedoch, sich mit ihr in der Öffentlichkeit zu zeigen". All dies will nicht weniger andeuten, als die Folgerung, daß alle Stufen der Reaktion als zweckvoll angesehen werden können. Beispiele: Hustenparoxysmus bei Fremdkörperaspiration, oder das durch Vagus vermittelte Wechselspiel der Motorik der Ösophagus- und der Magenpassage nach Aufnahme eines Bolus (*J. N. Langley*). Adrenalinausschüttung nach Schmerz, Trauma oder Blutung hebt augenblicklich den Muskeltonus und beschleunigt die Gerinnungsabläufe. Alle Adaptationsvorgänge – z. B. die Polyglobulie bei längerem Aufenthalt in der Höhe oder eine erhöhte Sauerstoffabgabe an das Gewebe in Hypoxämie, sind solche teleologischen Einrichtungen im „Kampf ums Dasein". Nicht alle Adaptationsmodi sind für das Überleben erforderlich und auch wirken solche Reaktionen nicht immer günstig auf das Überleben des Gesamtorganismus aus (s. u.). (*Von Cannon's teleologischen Schlußfolgerungen unterscheidet die Auffassung des Ludwig von Bertalanffy grundlegend, der schon im Jahre 1932 die Wiederkehr des Vitalismus, des Maxwellschen Dämons bemerkt hat, die sich in Ausdrücken wie „aktive Zelle", „Regulierung und Zweckmäßigkeit" biologischer Prozesse äußert.)*
2) Struktur und Funktion gehören zusammen. Unser Körper stellt kein geschlossenes System dar, sondern er befindet sich in fortgesetzter Wechselbeziehung mit seiner Umwelt. Die Aufrechterhaltung konstanter Zustände – z. B. des Blutglukosespiegels -, ist ein Beleg dafür, daß es gleichmäßige, d. h. nicht nur artspezifische homöostatische Regulationen gibt.
3) *Bleibt ein Zustand konstant, so deshalb, weil jede Tendenz zur Veränderung automatisch einer gesteigerten Wirksamkeit der Faktoren (wie z. B. Aktivatoren oder Inhibitoren) begegnet, die der Veränderung widerstehen.* Beispiele: Durst,

Austrocknung der Schleimhäute und Oligurie bei Wasserverlust, Adrenalinfreisetzung bei Hypoglykämie. Auf Kurzform gebracht: *In einem homöostatischen System wird der Grad der Aktivität der antagonistischen Kräfte von der Größe des Störsignals proportional bestimmt.*
4) Das regulierende Sytem, das die Homöostase eines einzelnen Faktors (z. B. syst. Blutdruck) bestimmt, kann eine Anzahl zusammenarbeitender Faktoren umfassen, die simultan oder sukzessive in Aktion treten. Gute Illustrationen hierfür sind die diversen Schutzvorkehrungen bei oder nach einer akzidentellen Hypothermie.
5) Ist ein Faktor bekannt, der einen homöostatischen Zustand nach einer bestimmten Richtung hin verändert, so sieht man sich vernünftigerweise danach um, mit welchen (therapeutischen) Mitteln ihn automatisch kontrollieren könnte. Dazu gehört die Suche nach Faktoren, die in der umgekehrten Richtung agieren. Ein gutes Beispiel hierfür stellt die Gerinnungskaskade mit den Aktivatoren und deren Aktivatoren dar sowie die Äquifinalität der extrinsic und intrinsic Koagulationskette.
6) Die Erforschung dieser homöostatischen Vorgänge in der theoretischen Biologie könnte hilfreich sein, nach ähnlich wirksamen und lenkbaren Selbstregulationsmechanismen bei gesellschaftlichen Konflikten zu suchen, zumal im sozialen Gefüge bei einem drohenden Übermaß an Fehlschlägen das stattfindet, was die Physiologen eine „negative Induktion“ nennen. Nach dem altem Sprichwort: „Train up a child in the way be should go“ statt „Chain up a child and away be will go“. Im Wechselspiel von Regierung und Opposition wirken solche stabilisierenden homöostatischen Kontrollen mit (12).
Cannon glaubt ferner im europäischen Schicksalsjahr 1945 immer noch, daß ein wissenschaftliches Studium des Menschen und der Faktoren, die sein Verhalten bestimmen, ethische Folgen nach sich ziehen könne. Die Unmenschlichkeit menschlicher Wesen ist es, was die Großtaten der Naturwissenschaft, ihre segensreichen Effekte beeinträchtigen. Ähnlich optimistisch, aufklärerisch äußerte sich I. P. Pavlov im Jahre 1923: Nur die Wissenschaft, die exakte Wissenschaft vom Wesen des Menschen selbst, und die aufrichtige Annäherung an sie mit Hilfe der allmächtigen naturwissenschaftlichen Methode den Menschen aus der jetzt bestehenden Dunkelheit befreien und ihn aus seiner Schande in die Sphäre allmenschlicher Beziehungen emporläutern werden“. Hierzu sind Vergleiche des Menschen mit seinen tierischen Vorfahren, ihren Verhaltensweisen gleichsam sehr hilfreich.

3/b) Homöostase unter pathologischen Bedingungen in der perioperativen Phase:
Lassen Sie mir im dritten Teil meiner Ausführungen einige Formen der Steuerung der Homöostase in der Anästhesie und der Intensivmedizin näher zu untersuchen (Tab. 6)!

Nicht so selten sind diese adaptativen homöostatischen Prozesse überfordert, vor allem bei massivem Reizeinfluß, Faktorenverbrauch oder Substratmangel. In solchen Fällen geht es nicht immer um das Überleben des Gesamtorganismus, der zerfallen ist auf Einzelorgane, die untereinander um die Blut- und Sauerstoffversorgung „kämpfen“. Im Körper entstehen Prioritäten zugunsten der vitalen Organe. In solchen Fällen liegt die Signalgröße über dem Maß der Regelgröße; die Oszillation des Homöostats beruhigt sich nicht: aus der selbstregulativen Kreislaufreaktion wird eine Kettenreaktion mit verhängnisvollem Ausgang. Eine solche Entgleisung äußert sich in Form eines *Circulus vitiosus*. Auch darin wirkt eine positive Rückkoppelung, jedoch in entzügelter Form. Ein Beispiel: Hypovolämie → Vasokonstriktion → regionale Hypoxie → Gewebsazidose → Noradrenalinfreisetzung → stärkere Vasokonstriktion → stärkere regionale Hypoxie

und zunehmende Azidose (bis zu terminaler Vasoplegie der Region mit *sludge* und Mikrothrombosen).

Gestörte Homöostase während der Anästhesie und in der Schocktherapie::
1872 hielt noch *S. D. Gross* den Schock für einen Erschöpfungszustand lebenswichtiger Zentren und untermauerte seine These mit einem experimentellen Schockmodell und dessem Verlauf nach Sympathektomie. *Hinter der adaptativen Kreislaufregulation und der Kreislaufinsuffizienz sollte als Ausgangpunkt die duale, antagonistische, d. h. die vagale und die sympathische Innervation des Herzens (***Abb. 4***) und die beinahe vollständige Unabhängigkeit der Plexus myentericus beachtet werden.*

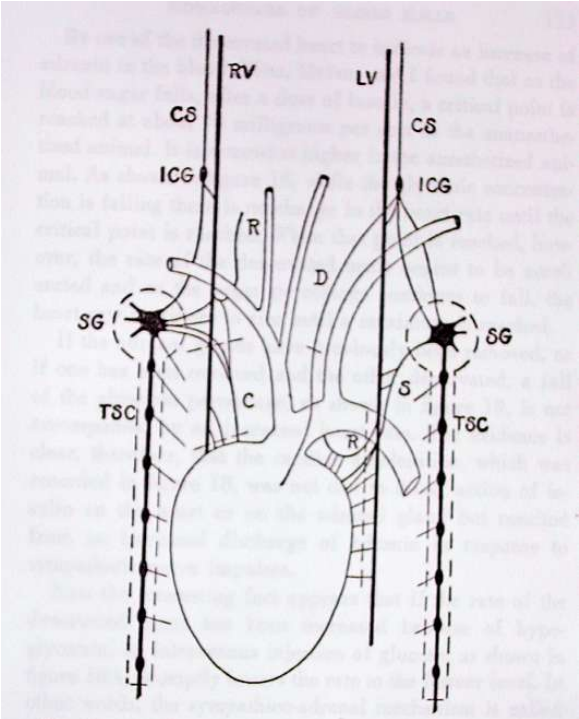


Fig. 17. Diagram of the usual arrangement of the cardiac nerves in the cat. RV, right vagus; LV, left vagus; CS, cervical sympathetic; ICG, inferior cervical ganglion; R, recurrent laryngeal nerve; D, depressor nerve; SG, stellate ganglion; C, "common cardiac nerve"; S, sympathetic fiber; TSC, thoracic sympathetic chain. The dash lines indicate the parts cut or excised.

Abb. 4: Die duale (vagale und sympathische) Innervation des Herzens; nach W. B. Cannon (11), p 109

Mit der Schockforschung der Jahrhundertwende begannen die Studien über die gestörte Homöostase. Crile's erste Hypothese (14) ging 1899 noch aus der Erschöpfung des Vasomotorzentrums infolge protrahierter sensorischer Überstimulation aus; der Blutdruckabfall und die venöse Stauung in den Kapazitätsgefässen wären demnach Folgen dieser Ermüdung durch Überbeanspruchung. *Henderson* erkannte schon 1908, daß die Determinanten des Schocks der verminderte venöse Rückfluß und das verringerte Herzzeitvolumen sind. Wenig später übernahm *Malcolm* (Tr. M. Soc. London 1909; 32: 274) die frühere Annahme von *Mapother* (Brit. Med. J. 1879; 2: 1023), wonach das hervorragendste Merkmal im Schock die Vasokonstriktion der Arterien darstellte. Diese Widerstandserhöhung führt dann zur Plasmasequestration in den extravasalen Raum mit konsekutiver Verringerung des zirkulierenden Blutvolumens. Hingegen behauptete Starling 1918, dass die Verminderung der Blutmenge durch die extreme Dilatation der Muskelkapillare zustandekäme. Die meisten Muskeln sind nach dem Trauma hypoton und die grossen Arterien kontrahiert; diese zwei Faktoren führen nach Starling zur Verlangsamung des venösen Rückflusses (Starling: Arch. Méd belg. 1918; 71: 369). *Erlanger und Mitarb*. riefen solche Kapillardilatation durch Manipulation der Bauchorgane und partielle Abklemmung des thorakalen Aorta oder der Vena cava inferior hervor (Erlanger et al.: Am. J. Phys. 1919; 49: 90, 151, 1919; 50: 104, 119). Diese widersprüchlichen Theorien gaben Anlass dem British Medical Research Committee, durch andere Forscher, *Bayliss, Cannon (12), Richards, Sherrington und Dale* (15), die Pathomechanismen des chirurgischen Schocks zu klären. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Cannon´s Monographie wiedergegeben (W. B. Cannon: Some Characteristics of Shock Induced by Tissue Injury. Report of Shock Committee, Medical Research Committee, nr. 265, p 27, March 1919).

Cannon und Bayliss lenkten die Aufmerksamkeit auf die Toxintherorie des Schocks; die Rolle der Hypovolämie verlor zunächst an Bedeutung. Die balancierten und kombinierten Anästhesietechniken mit dem primären Ziel der neurovegetativen Blockade sind auf diese Erkenntnisse zurückzuführen.00 Wesentliche Entdeckungen in der vegetativen Steuerung und Fehlsteuerung untermauerten die Ergebnisse der Schockhypothesen. Am besten kann die z. T. phylogenetische Genese der Selbststeuerung nachvollzogen werden in der Entstehung des Crile´s Konzepts über *Anoci-Association* (19, 20; s. a. **Abb. 13**).
Die Beeinflussung der gestörten Homöostase bei chirurgischen Patienten kann daher exemplarisch an drei Beispielen, an der Regulation von Wärmehaushalt, Wasser- und Elektrolythaushalt und der Hämodynamik (im Schock) am besten gezeigt werden (s. a. unten).
Die bis zuletzt nicht ganz akzeptierten Theorien von *Hans Selye*, das *Generalisierte Adaptationssyndrom und die Stresshypothese* stellten die Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse, die hormonelle Umstellung und Aktivierung des sympathoadrenalen Systems in den Vordergrund. Diese Hypothesen übernahm auch Seitz (s. **Abb. 9**), auf die *L. von Bertalanffy* ebenfalls hinwies (1942 (5)).

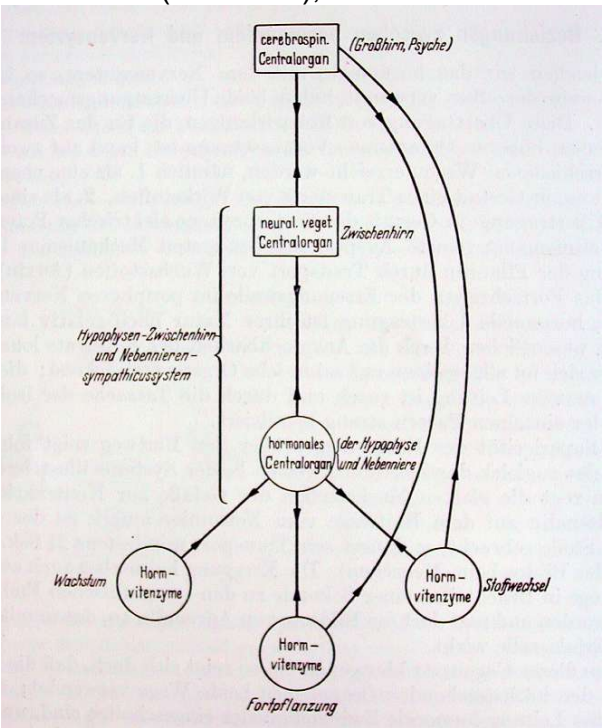


Abb. 9: Schema der Steuerung der Lebensvorgänge auf humoralem und neuralem Wege nach L. Seitz: Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung (Berlin, 1939), zit. L. von Bertalanffy (5).
Auf niedriger Entwicklungsstufe erscheinen die Lebensprozesse nur durch Biokatalysatoren gesteuert. Bei fortschreitender Phylogenese bleibt diese Steuerung im wesentlichen bestehen, und zwar fast ausschliesslich als Faktoren für Wachstum, Fortpflanzung und Stoff -wechsel, i n derer Achse die Hypophyse und Nebennierenrinde steht. Diese Regulationskreis wird lediglich ergänzt durch das Zwischenhirn und das vegetative Nervensystems – erklärt von Bertalanffy im Jahre 1942

Cannon gelang den Beweis dieser Theorie, als er 1937 durch Sympathikusstimulation und Adrenalininfusion experimentell einen Schock auslösen konnte. Seine Thesen blieben auch später unangefochten, wurden jedoch durch *J. Reilly und R. Laplane* 1945 dahingehend präzisiert, daß Splanchnikusreizung und Bakterientoxine an der Perpetuierung des Schocks beteiligt sind (*Reilly-Phänomen*; J. Reilly, E. Rivalier, A. Compagnon et al: Ann. Méd. 1936; 37: 321).

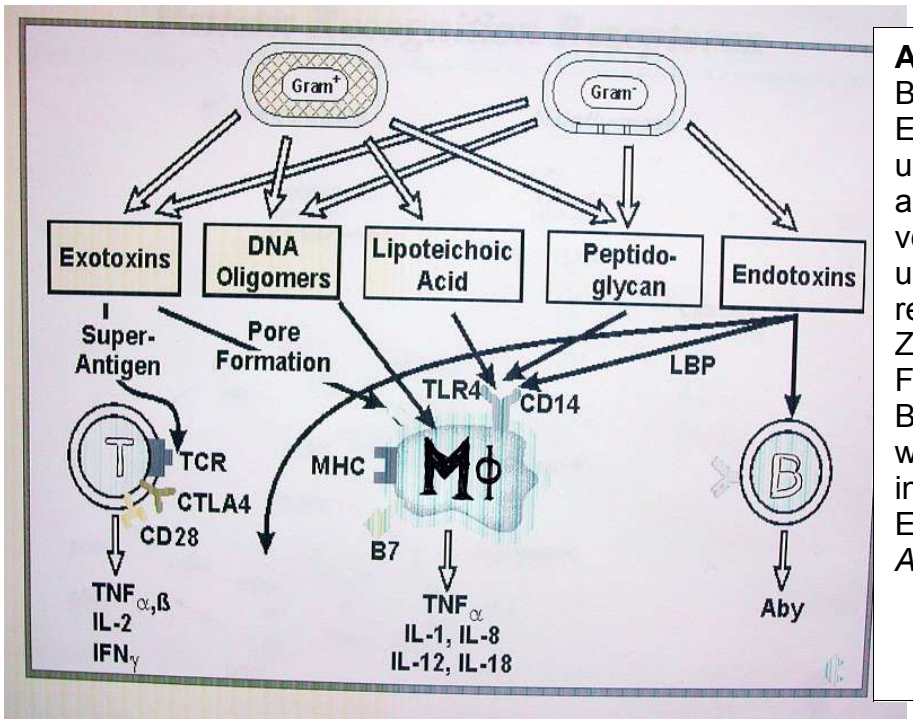


Abb. 10/a: Bakterielle Exo-und Endotoxine und ihre Wirkungen auf die Kaskaden von Entzündungs- und Schockmediatoren (nach Peter Zabel, Med. Klinik, Forschungszentrum Borstel (Internet: www.antiinfectioses-intelligence. De/); Einzelheiten s. a. *Abb. 10/b-d*

Noch zweimal taucht diese Hypothese in der Schockforschung auf. Erst haben *J. Fine (1961) und R. C. Lillehei* (1962) diese Toxintheorie verfeinert und die zentrale Rolle des bakteriellen Endotoxins betont (s. auch **Abb. 10**), dann kehrte sie 1991 im Konzept der generalisierten Entzündung (*SIRS*), wie sie durch die ACCP/SCCM Consensus Conference des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine bei der Neudefinition der Sepsis definiert wurde, erneut zurück [34.]

Tab. 8: Entwicklung der Schocktheorien (1899-1985)

*Im Wandel der Schocktheorien im 20. Jahrhundert (**Tab. 8**) können wir den Wechselkurs antagonistischer „Abwehrstrategie“ und „Unterwerfungsstrategien“ beobachten*, je nachdem, ob in der Behandlung der Kreislaufinsuffizienz die gegenregulatorische Sympathikusaktivierung verstärkt (so in der von *M. H. Weil*

1955 eingeführte Vasopressortherapie) oder sie durch pharmakologische *Neuroplegie*, wie in der Praxis der Deafferenzierungstherapie von *S. C. Wang* (1947) und der Gabe von Adrenolytika (*C. J. Wiggers* 1950) empfohlen, geschwächt wurde. In den letzten 20 Jahren standen neben dem Konzept der Abschirmung vor afferenten Noxen („*stress-free*“ Anästhesie) immer mehr die Beeinflussung der Mediatoraktivierung im Vordergrund, als der traumatische und septische Schock als ein immunologisches Problem (*A. M. Lefer* 1985) betrachtet wurde, in dessem Zentrum man die Schock- und Entzündungsmediatoren sowie die Aktivierung von Komplement- und Gerinnungskaskade und der Apoptose (**Abb. 10**., s. u.) gestellt hatte [34, 39].
Entsprechend dieser Schocktheorien wandelte auch die Schocktherapie (**Tab. 8**) und das Anäshesieverfahren mit neurovegetativer Blockade. Erst hatte *H. Cushing* dem Operationsschock durch preventive Cocainisierung großer Nervenstämme vorzubeugen versucht (13). Dieses Konzept erweiterte dann *G. W. Crile* ab 1908 im H. Cushing’s Laboratorium und in seiner Praxis der „*Anoci-Association*“, um durch Abschirmung (Blockade) der nozizeptiven Erregung („noci-summation“), Ausschaltung des afferenten Reflexbogens eine „*shockless operation*“ zu erreichen (15, 16, 18-20). In der „*balanced anesthesia*“ von *John Silas Lundy* wurde ab 1925/26 Crile’s Konzept erweitert, in dem er neben (afferenter) Nozizeption auch die zentralen Synapsen und den efferenten Reflexbogen auszuschalten beabsichtigte (34). Letztlich war die Abschirmung homöostatischer Systeme durch Deafferenzierung („*deconnexion*“) auch das Wesentliche der von *H. Laborit und P. Huguenard* zwischen 1950 und 1958 propagierten *künstlichen Hibernation*, des künstlichen Winterschlafes (31).

Laborit akzeptierte die Theorien von Claude Bernard und Cannon, verwarf jedoch die Alarmreaktion von Cannon und das generalisierte Adaptationssyndrom von Selye. Nach seiner Auffassung stellt nicht das Überleben eines Organismus, sondern vielmehr die Bewahrung der physischen Unabhängigkeit von der Umgebung um jeden Preis, auch um den Preis des individuellen Todes – das höchste Ziel der Evolution dar. Mit dieser teleologischen Spekulation berührt sein Theorem die Chiffre, das Geheimnis unserer Existenz. Ob dennoch zielgerichtete Mechanismen in der Evolution verborgen sind, bleibt indes ein Enigma.
Auch nach Aufgabe der Hibernation blieb man der Schockprävention und der Abschirmung von nozizeptiven Stimuli während der Anästhesie dem ursprünglichen Cannon’schen Konzept (*E. Lowenstein* et al. 1969: „*analgesic anesthesia“, „stress-free anaesthesia*“) treu, sogar in der präoperativen Phase („*preemptive analgesia*“, also Schmerzprävention).

Mit der neurovegetativen Blockade versucht man dieser auf das zeitweilige Überleben abzielenden Fehlsteuerung und den Abwehrmechanismen des Körpers entgegenzuwirken. Manche adaptive Vorgänge haben nämlich einen ausgesprochen selbstzerstörerischen, thanatogenetischen Charakter, dessen Aktivierung eindeutig auf das kurze Überleben des Organismus abzielt ohne ausreichende Schutzvorkehrungen (Histaminfreisetzung bei anaphylaktischem Schock, renale und splanchnische Vasokonstriktion beim Volumenmangel, „Autokannibalismus“ der Strukturproteine bei Sepsis und im Postaggressionsstoffwechsel, „Reperfusions-trauma“ nach Anoxie, nekrobiotische Prozesse bei frühzeitiger Aktivierung der Apoptose (s. unten) und des TNF bei Multiorganversagen). Oder wahren sie die zelluläre Integrität und begünstigen gleichzeitig den Untergang ganzer Organe. Auch die selektive Luxusperfusion vitaler Organe auf Kosten der Lebensdauer des Gesamtorganismus kann so interpretiert werden.

Klassisches Beispiel für die perioperativ gestörte Homöostase stellt die akzidentelle Hypothermie oder das seltene Maligne Hyperthermie dar, letztere nicht mehr ein Selbstregulation unter krankhaften Bedingungen, sondern ein Circulus vitiosus, dessem Teufelskreis der Organismus aus eigener Kraft nicht mehr entrinnen kann.

In Monitoring des anästhesierten Patienten wird neuerdings von Datex-Ohmeda ein sog. S/5 Entropie-Modul (M-Entropy) zur gemeinsamen Erfassung der EEG und EMG-Signalen mit Hilfe eines Entropie-Algorithmus angeboten, doch hat diese Überwachungsmassnahme mit dem physikalischen Konzept der Entropie nicht das geringste zu tun (s***. Abb. 11)***.

Abb. 11: Das S/5-Entropie-Modul von Datex-Ohmeda (Erklärung s. Text)

Die frühesten Studien über die Selbstregulation des Körpers in der perioperativen Phase gehen neben der Schockforschung (7, 8, 14, 19, 21; s. unten) auf **W. B. Cannon**'s experimentelle Arbeiten über die Homöostase und die Begründung der physiologischen Grundlagen der Chirurgie von **René Leriche** (1879-1955) in den Jahren 1924-1937 zurück. Die Hauptwerke von Leriche, „Thérapeutique chirurgicale" (1926), die „Physiologie et pathologie chirurgicale" (1929, mit H. Policard zusammen) und „La philosophie de la chirurgie" (1951, in deutscher Sprache: „Die Philosophie der Chirurgie", 1954, **Abb. 12**) enthalten jene Vorträge und Synthese dessen, was Leriche über die ***„maladie postoperatoire"*** seit 1924 gelehrt hatte.

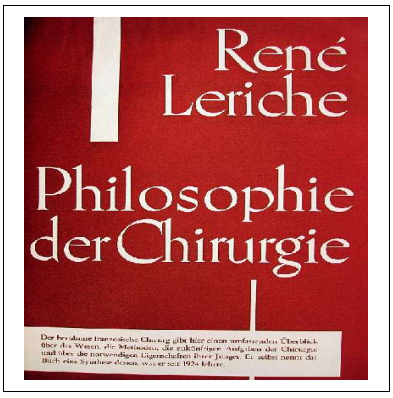


Abb. 12: Titelblatt von René Leriche: La philo-sophie de la chirurgie (1951) in der deutschen Ausgabe vom 1954. Hier beschrieb er die Adaptation des Intermediärstoffwechsels in der postoperativen Phase („maladie postopé-ratoire").

Neben allgemeinen erkenntnistheoretischen Ausführungen über Sinn und Grenzen der Tierversuche und Aufstellen von Hypothesen ging es Leriche darum, die vegetativen Auswirkungen einiger operativer Krankheiten (Magenulkus) und vor allem die metabolischen Folgen der posttraumatischen Zustände aufzuklären. Ob es um Erfrierungen, Verbrennungen oder um Regeneration des Gewebes geht, gibt es immer eine sensitive Reizung der autonomen Innervation, eine Beteiligung des

Sympathikus mit konsekutiver Störung des nutritiven Lokalkreislaufs wie dies neben Leriche auch schon *Trueta, Barclay* bei der Niere bzw. *Barclay und Bentley* bei Magengeschwür nachgewiesen haben. Ähnliche Beobachtungen machte auch schon *Speranski* 1935 in Moskau, der die Rolle des ZNS auf den Verlauf der Infektionskrankheiten untersuchte. Nur sind die Ausführungen im Spätwerk, „Philosophie der Chirurgie“ von Leriche immer noch so wenig mit Daten und Experimenten untermauert und sind aus heutiger Sicht so wenig aussagekräftig, daß wir in der Suche nach genaueren Mechanismen der gestörten Homöostase auf aktuellere, historisch noch nicht zu würdigende Arbeiten zurückzugreifen hätten [21]. Wichtiger als die Arbeiten von Leriche für die parenterale Ernährung waren ***Sir David Cuthbertson'***s Erkenntnisse über den biphasischen Ablauf (Ebbe- und Flutphase) des postoperativen Katabolismus (Biochem. J. 1930; 24: 1244), die Zusammenhänge zwischen Hypermetabolismus und Multiorganversagen (R. Barton, F. B. Cerra: Chest 1989; 96: 1153-60) sowie zwischen der generalisierten Entzündungsreaktion (SIRS) und der Neudefiniton der Sepsis [22].

Gestörte Homöostase in der Intensivmedizin:

Das gestörte Äquilibrium des Flüssigkeitshaushalts konnte durch parenterale Infusionszufuhr auch bei nichtoperierten Patienten wiederhergestellt werden [23]. Gezielte Eingriffe in die gestörte Homöostase der Flüssigkeitsregulation waren jedoch erst möglich, als Grösse und Funktion der extra- und intrazellulären Kompartimente bekannt [24], genauso wie der Flüssigkeitsaustausch, der Soluta-Transport (Starling ´sche Gesetze), die hydrostatischen Druckdifferenzen der Flüssigkeitsräume nachgewiesen [25] und die Rolle des Vasopressin für die Aufrechterhaltung des Volumens und der Tonizität im EZR erkannt wurden [26], s.. **Tab. 11**). *Shires und Mitarb.* bestimmten das Volumen des EZR mit Hilfe radioaktiven Sulfats. Dies brachte die große Überraschung mit, daß in der postoperativen Phase unerwartet hohe Defizite von -28% im EZR bstehen [27]. Es war schon früher bekannt, daß Wasser- und Elektrolytstörungen in der postoperativen Phase vorkommen [28], derer Ursache klärten jedoch *Le Quesne und Lewis* in ihren klassischen Studien, mit dem Nachweis der Existenz eines nonsteroidalen Hormons, des antidiuretischen Faktors und der Rolle der Nebennierenkortex-Hormone in der Natriumretention [29].
Überangebot an Energieträgern (hyperkalorische Ernährung) oder Substratmangel (bei Nulldiät) können das Gleichgewicht der ineinander greifenden Reaktionsschritte erheblich stören. Die Immunantwort wird durch Aktivierung der Entzündungs- und Schockmediatoren potenziert wie auch durch den immunosuppressiven Effekt von Anästhetika, Massivtransfusion oder Glukokortikoide geschwächt .
Ähnliche Beispiele für die Steuerung und Fehlsteuerung von Regelkreisen liessen sich anführen u. a. in der Atemregulation über die Chemorezeptoren, bei Determinanten der cerebralen Autoregulation, im Wärmehaushalt (**Abb. 6**.), der Säure-Basen-Haushaltregulation (**Abb. 7**), der generalisierten Entzündungsreaktion, der Sepsis, in der neuroendokrinen Antwort, und im posttraumatischen Hypermetabolismus (der Phase Ebbe und Flut), in der Katabolie.
Neben atavistischen Selbstrettungsmechanismen (einzelner Organe; **Tab. 6***) und den circuli vitiosi kann auch der programmierte Zelltod als ein homöostatischer Grenzfall angesehen werden.*
Daher werde ich zum Schluß noch *die Zusammenhänge zwischen Homöostase und dem programmierten Zelltod, die Rolle der* ***Apoptose*** *in der Genese von Sepsis und Multiorganversagen* kurz erwähnen, wenngleich diese Kenntnisse noch keine historische Reife erlangten. *Dieser in den Mitochondrien lokalisierte, genetisch determinierte programmierte Tod ist ein sinvoller homöostatischer*

Regulationsmechanismus in der Embryogenese (wo das nicht mehr benötigte Gewebe absterben läßt), in der Entwicklung des ZNS (in der Begrenzung der Zahl von Neuronen), im Immunsystem (als Schutz gegen autoimmune Prozesse) und letztlich in der Frühphase der Tumorbildung und in der von Viren infizierten Zelle, inder die Angiogenese der entarteten oder befallenen Zellverbände durch diese Apoptose gehemmt wird. Die Apoptose - das Wort bedeutete im Altgriechischen Fall-laub oder Laubabfall -, begrenzt somit die Größe einer Zellpopulation. Täglich werden etwa 600 Milliarden Zellen in unserem Körper vernichtet und erneuert. Am einfachsten nachvollziehbar ist diese ständige Erneuerung – um mit Goethe zu sagen: „stirb und werde!" – an der vollständigen Regeneration der Cutis innerhalb von ca. 4 Wochen. Ein wesentlicher Charakterzug der Apoptose liegt darin, daß sie in der Abtötung unbrauchbar gewordener Zellen weder eine Entzündung hervorruft, noch eine Narbe hinterläßt [50]. Übrigens gibt es in unserem Körper auch privilegisierte Gewebearten oder Organe wie die Hodenkanälchen oder das Auge, die sich dem Zugriff der Todesgene weitgehend entziehen können. Kommt ein Immunozyt in ihrer Nähe, so werden sie durch ihre an der Zelloberfläche befindlichen Todesgene von diesen Geweben umgehend „umgebracht"[50].

Über das lange unerkannt gebliebene Phänomen der Apoptose (oder Apoptosis) erschienen in den 80er Jahren nur einige Dutzend Arbeiten; in den 90er Jahren jedoch wuchs die Anzahl der dem programmierten Zelltod gewidmeten Publikationen jährlich 12-13.000! Im Jahre 2005 sind 3.870.000 Artikel oder Hinweise für die Apoptose im Internet zu finden.

Die erste detaillierte Beschreibung der Apoptose verdanken wir ***J. F. R. Kerr, A. H. Wylie und A. R. Currie im Jahre 1972*** [30]. Fünf Jahre später entdeckten *J. R. Sulston und H. R. Horvitz* beim Fadenwurm (Caenorhabditis elegans) die ersten Gene, die für die Apoptose verantwortlich sind [31]. Für Ihre Entdeckungen betreffend der genetischen Regulation der embryonalen Organentwicklung und des programmierten Zellsterbens erhielten **Sydney Brenner** (UK), **Robert Horvitz** (US) und **John S. Sulston** (UK) im Jahre 2002 den Nobelpreis der Medizin.

-Brenner entdeckte das Phänomen der Apoptose am Fadenwurm, der sich als Modell für die Studien hervorragend bewährt hat,

-Sulston klärte die genetische Determination des programmierten Zelltodes auf, und

-Horvitz fand mit Hilfe von Mutanten die ersten Todesgene (cad=cell death). Inzwischen ist auch die ganze menschliche Genkarte, ca. 40.000 Gene, bekannt geworden (2002). Ende 2003 waren bereits 21 gegen die Apoptose gerichtete Proteinarten (bcl-2 Familie) und etwa 14 eiweißabbauende Enzyme, die Captasen bekannt. Man hat erkannt, daß die Klärung der apoptotischen Vorgänge helfen kann, neue Therapiemöglichkeiten einiger Krankheiten zu entwickeln. Denn sterben die Tumorzellen nicht rechtzeitig ab, und sichern sich durch ungehemmte Angioneogenese ihr Wachstum. Andererseits sterben lebenswichtige Zellen frühzeitig ab, z. B. die immunkompetenten Makrophagen bei HIV [49] oder die Neuronen bei Alzheimer-Patienten [50].

Der genauere Mechanismus der Apoptose ist inzwischen ebenfalls aufgeklärt: Verschiedene externe oder interne Signale aus der Umgebung der Zelle können bewirken, daß sie den Zellteilungszyklus verläßt und die Apoptose einleitet, entweder durch Entzug des Wachstumshormons (passive Apoptose) oder Aktivierung von Rezeptoren (von Cytokinen wie des TNF-R1) auf der Zellmembranoberfläche (aktive Apoptose). Zellinterne Störsignale können jedoch primär die DNS-Struktur zerstören. Der erste Schritt zur Einleitung der Apoptose stellt die Aktivierung der in den 90er Jahren von László Fésüs und Mitarbeitern [48] an der Debrecziner Universität entdeckten Transgutaminase dar, die die Querverbindung der Proteine herbeiführt [50]. Dieser Vorgang ist irreversibel.

Gleich durch welche Mechanismen ausgelöst, wird *Cytochrom C* aus den Mitochondrien freigesetzt und werden die sog. Caspasen durch gewisse apoptotische mitochondriale Proteine [46] aktiviert, welche die DNA der sterbenden Zelle zerschneiden [42]. „Viele Zellen teilen sich nur bis etwa 50mal; anschließend wird automatisch das Apoptoseprogramm aktiviert, das zum Tod der Zelle führt. Gezählt werden dann die Teilungen durch das Eliminieren von Telomerabschnitten, bei jeder Zellteilung. Nach 50 Teilungen sind nur noch ganz wenig Telomere vorhanden, so daß die DNS-Polymerase keine Mitose mehr einleiten kann. Die Zelle is somit als alt anzusehen und muß sich umbringen. Sie schaltet ihr Apoptoseprogramm ein und löst sich unter Aufwendung von Energie autolytisch auf. Anschließend werden sie von den Phagozyten eliminiert [42].
Man soll jedoch zwischen der Apoptose, die immer einzelnen Zelltypen betrifft, unterscheiden von der nicht programmierten Nekrose, die den undifferenzierten Untergang des Gewebes bedeutet.
Apoptotisch betroffene Zellen weisen Vakualisation der Zellmembran und Fragmentierung des Zellkerns, der DNS auf; die Zellen zerfallen in kleinere Fragmente, welche dann von anderen Zellen gefressen werden. Neuere Untersuchungen zeigen, daß bei schweren Verbrennungen [33], beginnender Organabstoßung nach Transplantation [34], Sepsis, SIRS und Multiorganversagen [35], nach cerebraler Ischämie [37] , bei Reperfusionssschäden [38] und in der Proteolyse bei Hyperkatabolismus[39] dieses genetisch kodierte „Suizidprogramm“ vorzeitig ausgelöst werden kann, an dem einige Cytokine (vor allem der Tumor Nekrose Faktor, TNF-R1)[40] bzw. NO (Nitrogenmonoxid) [41] beteiligt sind. Manche Apoptose-Induktoren besitzen daher prognostischen Wert bei Patienten mit Polytrauma, so wie einige Cytokine (TNFα, IL-1, MIF, MCP-1, IL-6, IL-10) Biomarker für die Schwere der Sepsis anzusehen sind [47]; s. a. **Abb. 10/a-d**.
Das Janusgesicht der Apoptose verliert in jenen Fällen seinen selbstregulierenden Charakter und wird ein Circulus vitiosus. Bildlich gesprochen verhalten sich die in ihrer Teilung ungehemmten Mitochondrien wie Dr. Jekyll und Mr. Hyde: „einerseits produzieren sie die Energie, die die Zelle zum Leben braucht, andererseits sind sie Schaltzentrale“ zum Starten des „Todesprogramms“ [42]. Für die Chemoprophylaxe und die prophylaktisch kontinuierlich verabreichte Zytostatikatherapie in niedriger Dosis [43] war die Entdeckung von *T. J. McDonnell et al*. [44] von größter Bedeutung, als sie feststellten, daß *ein tumorerzeugende Überexpression die Apoptose der malignen Zellen verhindert.* Mittlerweile sind mehr als 50 Apoptose induzierende Gene, darunter der Metastasen-Suppressorgen C33/CD82 isoliert [45], von welchen man die Hemmung des Tumorwachstums erhoffen darf.

Ausblick:
In der Zukunft wird es eher darum gehen, Modelle zu entwickeln, mit deren Hilfe neurophysiologische, psychologische und philosophische Theorien mit in die Systemtheorie zu integrieren sind (42). Die biologische Evolution des Menschen setzt mehr voraus, als die Entdeckung der physikalisch-chemischen Prozesse, ihrer Regelkreise. Es geht darum, die hierarchisch aufgebaute Welt ohne die aristoteles ´sche Teleologie in der Gesamtheit zu entschüsseln. Vom Atom -> Molekül-> Zelle-> Organe-> Organismus bis hin zu der Gesellschaft samt ihrer sinnstiftenden und der Gemeinschaft Identität gebender Symbolwelt zu beschreiben. Die Folge dieses Bestrebens wäre eine zunehmende Humanisierung und „Cerebralisation“ der Biosphäre (*Pierre Teilhard de Chardin*) in einer Welt, in der in globalen Ökosystemen alle Arten auf die Dauer miteninander existieren können.

Anmerkungen:

[1]Claude Bernard: Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme (Paris, Baillière 1859)
[2] Charles Blagden: Experiments and Observations in heated room, 1774
[3] John Hunter: Phil. Trans. 1778; 68: 7-49
[4] A.-L. Lavoisier: Mémoire sur la nature du principe qui se combine avec les métaux pendant leur calcination, et qui en augmente le poids. Hist. Acad. roy. Sci. (1775) 1778: 520-26, Mémoire sur la chaleur. Hist. Acad. roy. Sci 1780-1784: 355-40
[5] Der Streit über den Ort des Gasstoffwechsels, mit heutigen Sprachgebrauch: der inneren Atmung und des Intermedierstoffwechsels hielt auch bis Mitte des 19. Jh. an, bis W. Pflüger (1828-1910) 1865 eindeutig bewiesen hat, daß beide Prozesse in der Zelle stattfinden.
[6] The Anatomical Memoirs of John Goodshir, ed. William Turner (Edinburgh, Black, 1868)
[7] R. Virchow: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathophysiologische Gewebelehre. Archiv. Pathol. Anat. und Physiol. und klin. Med. 1855; 8: 3-39
[8] Claude Bernard: Leçons sur les propriétés des tissus vivants. (Paris, Germe-Baillière, 1866), Leçons sur la chaleur animale, sur les effets de la chaleur et sur la fièvre. Paris, J. B. Baillière et Fils, 1876, 471 pp)
[9] I. Ott: The heat-centre in the brain. J. Nerv. Ment. Dis. 1887; 14: 152-62
[10] M. Rubner: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. F. Deuticke, Leipzig 1902
[11] H. G. Barbour: Die Wirkung unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung der Wärmezentra auf die Körpertemperatur. Arch. exp. Path. Pharm. 1912; 70: 1-16
[12] J. Barcroft: Phil. Trans. 1923; 211 B: 455-64, 459-60
[13] A. B. Macallum: The paleochemistry of the body fluids and tissues. Physiol. Rev. 1926; 6: 316-57
[14] W. B. Cannon, A. Querido: The rôle of adrenal secretion in the chemical control of body temperature. Proc. nat. Acad. Sci (Washington) 1924; 10: 441-54, W. B. Cannon: Some general features of endocrine influence on metabolism. Amer. J. med. Sci. 1926; 171: 1-20
[15] C. E. Shannon, W. Weaver: The Mathematical Theory of Communications, 1949
[16] N. Wiener: The human use of human beings (1950, 1954)
[17] Siehe Jean Guitton, Grichka und Igor Bogdanov: Dieu et la science. Vers le métaréalisme. Editions Grasset & Fasquelle, Paris 1991 (in deutscher Übersetzung: Gott und die Welt. Auf dem Weg des Metarealismus. Artemis Verlag, München, p 118)
[18] R. Semon: Die Mneme als erhaltendes Prinzip im Wechsel des organischen Geschehens (1904) und R. Semon: Die mnemischen Empfindungen (1909). Semon's Theorien spornten neuere Forschungen in gleiche Richtung an (W. Halstead, H. Hyden und J. V. McCornell, 1965-67).
[19] Simonyi Károly: A fizika kultúrtörténete. Gondolat Könyvkiadó, Budapest, 1978 (in deutscher Ausgabe: Die Kulturgeschichte der Physik)
[20] In Internet: Frederic Vester (1923-2003): Definition- Erklärung im Mathe Lexikon (s. a. Lit. (48)).
[21] Der Postaggressionsstoffwechsel, der Hypermetabolismus, die Ebbe- und Flutphase, der erhöhte Substratbedarf und die Substratmobilisierung, die erhöhte Sekretion kontrainsulärer Hormone, die relative Insulinresistenz und die Mediatorenaktivierung sind zwar allesamt Ausdruck der gestörten postoperativ-posttraumatischen Homöostase, der neuroendokrinen Fehlsteuerung, doch können diese aktuelleren Forschungsergebnisse noch nicht in diese historische Betrachtung einbezogen werden. Diese können den folgenden Literaturquellen entnommen werden: R. A. Little, K. N. Frayn, eds: The Scientific Basis for the Care of the Critically Ill. (Manchester University Press, Manchester, 1986), R. Barton, F. B. Cerra: Chest 1989; 96: 1153-60, Editorial: Lancet 1989; i: 995-97, R. A. Little: Intens. Care Med. 1990; 16: 285, und vor allem Ch. Weissmann: The metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology 1990; 73: 308-327 (mit 292 Literaturen).
[22] R. C. Bone, C. J. Fisher, T. P. Clemmer: Sepsis syndrome. A valid entity. Crit. Care Med. 1989; 17 (5) 389-93, ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 1992; 20 (6) 864-874, sowie T. Koch, S. Heller: Sepsis /SIRS. Pathomechanismen und therapeutische Ansätze. Anästh. Intensivmed. 1996; 37: 386-403
[24] L. S. Edelmann, J. Leibman: Amer. J. Med. 1959; 27: 256-59, F. D. Moore, K. H. Olesen, J. D. McMurrey et al.: The Body Cell Mass and Its Supporting Environment. W. B. Saunders, Phildalephia
[23] Mark G. Jeschke: Arch. Surg. 1998
[25] A. C. Guyton, A. E. Taylor, H. J. Granger: Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of Body Fluid. W. B. Saunders, Philadelphia, 1975
[26] E. B. Verney; Proc. Roy. Soc. London 1947; 135: 25-106
[27] G. T. Shires, J. Williams, F. Brown: Ann. Surg. 1962; 154: 803-10
[28] H. Pringle, C. H. Maunsell, S. Pringle: Br. Med. J. 1905; ii: 542-44
[29] L. P.Quesne, A. A. G. Lewis: Lancet 1953; i: 153-58

[30] J. F. R. Kerr, A. H. Wylie und A. R. Currie: *Brit. J. Cancer Research* 1972; 26: 239.
[31] Dev. Biol. 1977; 56: 110.
[32] siehe R. Matas: Ann. Surg. 1924; 79: 643-61 und F. A. Coller, V. S. Dick, W. G. Maddock: JAMA 1936; 107: 1522-27
[33] Mark G. Jeschke: Arch. Surg. 1998
[34] C. Schwarz, R. Oberhauer: Curr. Opin. Urol. 2002; 12: 109
[35] M. Max: Wie definieren wir Sepsis heute? Internet: www.medizinimdialog.com/
[37] S. A. Padosch, P. Vogel, B. W. Böttiger: Neuronale Apoptose nach cerebraler Ischämie. Anaesthesist 2001; 50: 905-920
[38] C. Peralte, J. C. Perales, R. Bartrons et al: Am. J. Pathol. 2002; 160: 2111-2122
[39] M. Nicole: Einfluss von Aminosäuren und Proteinmangelernährung auf die intestinale Immunsantwort. Internet: www. Arcs.ac.at/ (Proteinmangelernährung führt in vier Tagen zu einer signifikanten Abhahme der Lymphozyten in den Peyerschen Plaques und der Milz. Diese Abnahme ist von einer Verminderung des intestinalen IgA-Gehalts begleitet. Auch eine Endotoxinämie ruft die Atrophie der Peyerschen Plaques hervor, die durch eine gesteigerte Apoptose charakterisiert wird.)
[40] M. Weingärtner: Molekulare Mechanismen der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor (R1)-vermittelten Apoptose. Internet: http://opus.uni-stuttgart.de/
[41] J. Liversidge, A. Dick, S. Gordon: Nitric oxide mediates apoptosis through formation of peroxynitrite and Fas/Fas-Ligand interactions in experimental autoimmune uveitis. Am. J. Pathol. 2002; 160: 905-9
[42] Im Internet: www. jenskleemann.de/ und www. biorama.ch/biblio
[43] So konzentrieren sich die Forschungen auf Herstellung neuer Angiogenesehemmer (Calcium, Vitamin D, COX-1 und COX-2-Inhibitoren) als „Hoffnungsträger der medikamentösen Krebsprävention (K. Dente: Deutsches Ärzteblatt 2005; 102; C 315-316, D. Lebeau: Lancet: 1998; 352: 1683). Auch andere Apoptose-induzierende Stoffe wie Curcumin, Phytoöstrogene, Karotinoide und die im grünen Tee in hoher Konzentration vorhandenen Catechine (das Epigallocatechin-3-gallate) werden an ihrer Wirksamkeit in der Hemmung der Angioneogenese bei Malignomen, vermittelt durch den VEGF (vascular endothelial growth factor) untersucht. Catechine als Chemoprophylactica hemmen die Phosphorylierung und damit die Sekretion von VEGF der Tumorzellen (z. B. bei Leukämie B), wodurch die – VEGF-vermittelte – Produktion angiogener Cytokine in der frühen (angiogenetischen) Phase der Tumorbildung abgestellt wird.
[44] T. J. MacDonnell et al: Mol. Cell. Biol. 1990; 10: 1901
[45] N. Schönfeld: Isolation und molekulare Charakterisierung des Apoptose-induzierenden Metastasen-suppressors C33/cd82. Im Internet: http:77 edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/
[46] Th. Berger: Untersuchungen zur Apoptose: Charakterisierung von mDAP-3, eines pro-apoptotischen, konservierten, mitochondrialen Proteins. LMU Dissertation. Im Internet: http://edoc.ub-uni-muenchen.de/archive/
[47] F. A. Bozza, P. T. Bozza, H. C. F. Neto: Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity. Mem. Inst. Oswandlo Cruz (Rio de Janeiro) 2005; 100: 1-5
[48] Siehe: Kopper László, Fésüs László: Apoptóze. Budapest, Medicina, 2002, 474p
[49] Zs. Szondy, R. Tóth, E. Szegezdi, L. Fésüs et al.: Cell death in HIV pathogenesisd and its modulation. Annals of New York Acad. Sciences 2001; 946: 95-107
[50] L. Fésüs: Die Geheimnisse des natürlichen Zelltodes (A természetes sejthalál titkai). Vortrag am 6. 10. 2003 an der „Mindentudás Egyetemén“, Budapest

Weiterführende Literatur zur Apoptose: Fritz Höffeler: Die Maschinerie der Apoptose: Chronik eines angekündigten Todes. Biologie in unserer Zeit 2004; 34: 16-23, A. Lawen: Apoptosis – an introduction. BioEssays 2003; 25: 888-896)

Literatur:

1) Ahnefeld F W, Halmágyi M: Wiederherstellung und Aufrechterhaltung. Springer Verlag, Berlin, 1972
2) Alper C C, Conroy J M, Roy R C: Anesthesia and perioperative medicine. Anesthesiology 1996; 84: 712
3) Bernard Claude: An Introduction to the Study of Experimental Medicine. Dover Publications, Inc., New York, 1957
4) Bernard Claude: Le**c**ons sur les phénomenes de la vie communs aux animaux et aux végétaux (2 vols., Paris, Baillière et Fils, 1878)
5) von Bertalanffy L: Theoretische Biologie. Bd. I-II. Berlin, Verlag Borntraeger, 1932, 1942

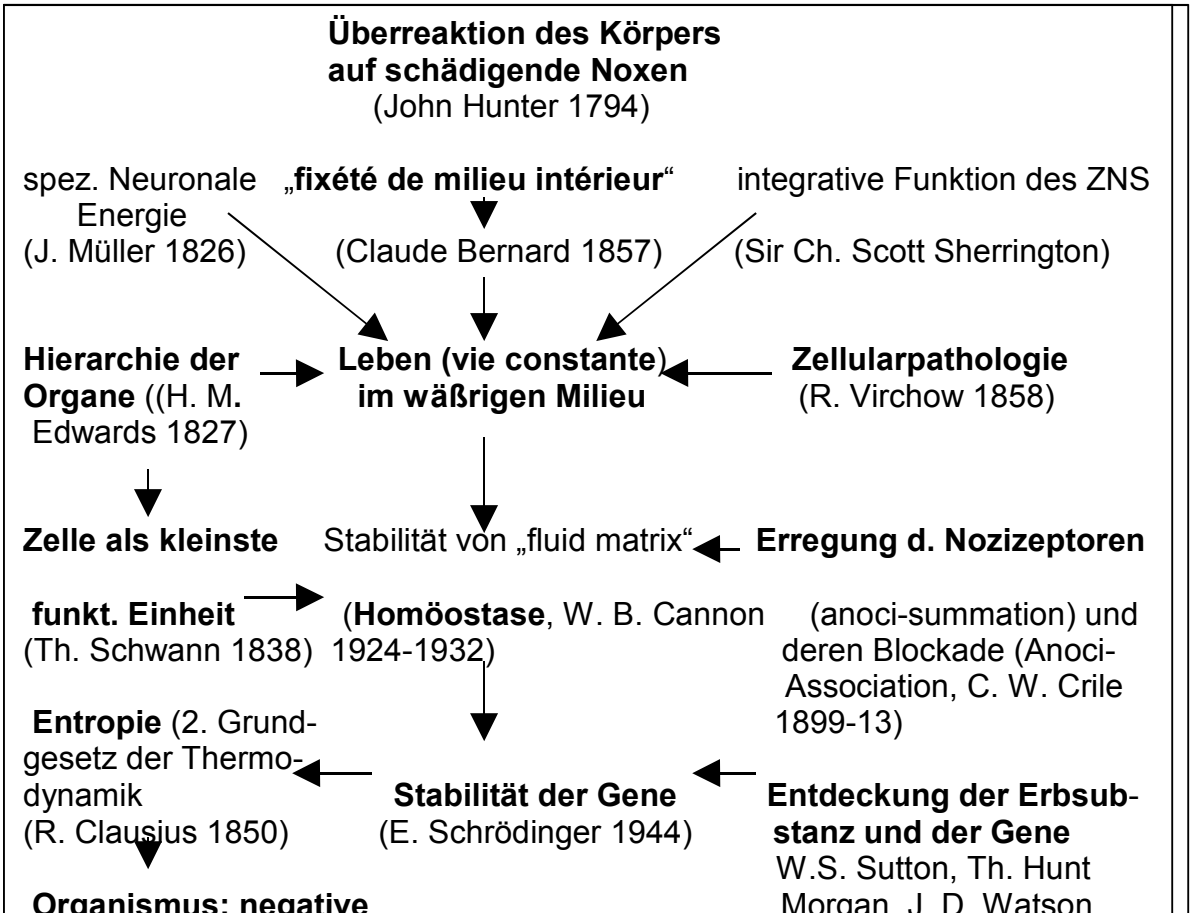
6) von Bertalanffy L: .. ám az emberrôl semmit sem tudunk (Robots, Men and Minds). Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó, Budapest, 1991
7) Blalock A: Mechanism and treatment of experimental shock. Arch. Surg. 1927; 15: 762-798
8) Blalock A: Experimental shock. The cause of the low blood pressure produced by muscle injury. Arch. Surg. 1930; 20: 959-996
9) Boltzmann L: Theoretical Physics and Philosophical Problems. Selected Writings, ed. By McGuiness..
10) Canguilhem G: Grenzen medizinische Rationalität. Historisch-epistemologische Untersuchungen. Edition discord, Tübingen, 1989
11) Cannon W B: The Wisdom of the Body. W. W.Norton & Co., Inc., Publishers, New York, 1932, 1939
12) Cannon W B: Der Weg eines Forschers. Verlag Hermann Rinn, München, 1945
13) Cushing H: On the avoidance of shock in major amputations by cocainization of Large nerve-trunks preliminary to their division. Ann. Surg. 1902; 36: 321-345
14) Crile G W: An experimental research into surgical shock. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1899
15) Crile G W: An eperimental and cinical research into certain problems relating to surgical operations. J. B. Lippincott Co, Philadelphia, 1901
16) Crile G W: Blood pressure and surgery. Lippincott Co., Philadelphia, 1903
17) Crile G W: Hemorrhage and transfusion. D. Appleton & Co, New York, 1909
18) Crile G W: Phylogenetic association in relation to certain medical problems. Boston Med. Surg. Journal 1910; 163: 893-898
19) Crile G W: The kinetic theory of shock and ist prevention through anoci-association (shockless operation). Lancet 1913; 2: 7-16
20) Crile G W: Anoci-Association. W. B. Saunders, Philadelphia, 1914
21) Dale H H, Sir: Histamine shock. J. Physiol (London) 1919; 52: 355-390
22) Diettrich O: Realität, Anpassung und Revolution. Philosophia naturalis 1991; 28 (2): 1-27 (In: www.vub.ac.be/CLEA/people/diettrich/realitÄt.html)
23) Ebeling W, Freund J, Schweitzer F: Komplexe Strukturen: Entropie und Information. Verlag Teubner, Stuttgart, 1998
24) Eddington A, Sir: Philosophie der Naturwissenschaft. A. Francke Verlag, Bern, 1939
25) Fulton J F: Selected Readings in the History of Physiology. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1930, 1966, pp 327-340 (homeostasis, milieu intérieur)
26) Hempel C G: Philosophie der Naturwissenschaften. Deutscher Taschenbuch Verlag, München, 1974
27) Holmes F L: The milieu intérieur and the cell theory. Bull. Hist. Med. 1963; 37: 315- 335
28) Hunter J: Of the heat of animals and vegetables. Phil Trans. 1778; 68: 7-49 (pp 7-8, 18-20, 26
29) Kern E, Wiemers K: Chirurgische Pathophysiologie und Klinik der Temperaturregulation. Stuttgart, F. Enke Verlag, 1961
30) Landauer B: 150 Jahre Anästhesie- was nun? Oder vom Narkotiseur zum Arzt für perioperative Medizin. Anästh. Intensivmed. 1997; 38: 5-6
31) Laborit H: L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses. Paris, Masson, 1951
32) Leriche R: Philosophie der Chirurgie. Rascher Verlag, Zürich, 1954
33) Little R A, Frayn K N: The Scientific Basis for the Care of the Critically Ill. Manchester University Press, Manchester, 1986
34) Lundy J S: Balanced anesthesia. Minnesota Med. 1926: 9: 399-404
35) Manstein B, Keller H, Hofmann H W, Reck W R: Untersuchungen zur Thermoregulation des Menschen. Fortschr. Med. 1965; 83 (3) 111-115

36) Nemes C: Der Wandel der intravenösen Narkose von der *balanced anesthesia* bis zur TIVA (DAK 2002, 25. 6. 2005, Nürnberg, Abstracts)
37) Nunn J F: Applied Respiratory Physiology. 3rd ed., Butterworths, London, 1987
38) Schrödinger E: What is Life? Cambridge University Press, Cambridge, 1944 (in deutscher Sprache: Was ist Leben? Die lebende Zelle mit den Augen des Physikers betrachtet. Serie Piper, München-Zürich, 1989
38/a) Schrödinger E: Meine Weltansicht. P. Zsolnay Verlag, Hamburg/Wien 1961
39) Schou J: A Philosophical Approach to Anesthesia. Alix Publ. Group, Lörrach, 1994
40) Selye H: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Montreal, Acta Inc., 1950
40/b: Selye H: The story of the adaptation syndrome. 1952
41) Silbernagl St, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1979
42) Skirke U: Selbstorganisation, Wahrnehmung und Kognition. Internet: www.online.de/u.skirke/2_6.html
43) Szent-Györgyi A: Oxidation, energy transfer, and vitamins. Nobel Prize Lecture, Stockholm, 11. 12. 1937
44) Szent-Györgyi A: Az élet jellege. Magvetô Kiadó, Budapest, 1973
45) Szent-Györgyi A: The Living State and Cancer. Marcel Dekker Inc., 1978
46) Systemtheorie und Psychomotorik (In: Internet www.kew-psychomotorik.de)
47) von Weizsäcker C Fr: Voraussetzungen des naturwissenschaftlichen Denkens. Carl Hanser Verlag, München, 1971
48) Vester Fr: Das kybernetische Zeitalter. S. Fischer, Frankfurt a. Main, 1974
49) Wilson D W: Neutrality Regulations in the Body. Physiol. Rev. 1923; 3: 293
50) Wormer E J: Syndrome der Kardiologie und ihre Schöpfer. Medikon Verlag, München, 1989

Liste der Abbildungen (Code: homoiostase_05_kepek)

1) Lavoisier's kalorimetrische Experimente im geschlossenen Rückatemsystem
2) W. B. Cannon: The Wisdom of the Body (Titelblatt)
2) Maccallum: Paleochemistry of the body fluids (Tabelle, Fulton, p 328)
3) Cannon : Graduelle Verkleinerung der Milz bei Verblutungsexperiment Im Tierversuch (in 3: p 55)
4) Cannon: Die duale (vagale und sympathische) Innervation des Herzens (in 3: p 109, Fig. 17)
5) Tab. 4: Schema der homöostatischen oder kybernetischen Regelkreise (schematisch als Kreisdiagramm; Manuskript)
6) Wärmeregulation des Menschen nach Thauer und Hensel (in: Kern/Wiemers, p 5)
7) Determinanten der Säure-Basen-Haushaltregulation (Nemes-Niemer: Daten-Buch Anästhesiologie, 3. Auflage, 1985, p 374)
8) Ludwig von Bertalanffy: Theoretische Biologie. Bd. 1 (1932), Bd. 2 (1942):

Die zwei Titelblätter
9) L. von Bertalanffy: Bd. 2 (1942, p 165, Abb. 44): Schema der Steuerung der Lebensvorgänge auf humoralem und nervösem Wege nach Seitz
10) Bakterielle Exo- und Endotoxine, Entzündungs und Schockmediatoren
11) Das S/5-Entropie-Modul der Fa Datex/Ohmeda
12) René Leriche: Philosophie der Chirurgie (Titelblatt)

Liste der Tabellen:

1) Entwicklung der Konzepte von milieu intérieur und Homöostase
2) Vorkommen offener Systeme
3) Eigenschaften offener biologischer Systeme
4) Macallum: Paleochemistry of body fluids
5) Charakteristika der geschlossenen und offenen Systeme: ein Vergleich
6) Adaptative Selbstrettungsmechanismen des Körpers
7) Selbststeuerungsprozesse mit und ohne Rückkoppelung: Grenzfälle der Homöostase
8) Wandel der Schocktheorien im historischen Kontext