

Krankheit

Das Jahr 1687, als Isaak Newton der Royal Society seine *Philosophiae naturalis principia mathematica* vorlegte, könnte als das Geburtsdatum der modernen Wissenschaft betrachtet werden. Die Vorstellung einer Zeit, die wie in einem Uhrwerk gleichförmig und deterministisch von der Vergangenheit in Gegenwart und Zukunft verrinnt, war in der Folge grundlegend bis in das 20. Jahrhundert hinein. Aus diesem Zeitbegriff resultiert ein deterministisches Kausalitätsverständnis: Alles, was geschieht, ist verursacht und folgt demnach aus etwas, was ihm vorhergeht. Im Zusammenhang mit Darwins Theorie über die Entstehung der Arten gewann im 18. Jahrhundert auch der Entwicklungsgedanke in der Biologie zunehmend an Bedeutung. Rudolf Clausius formulierte 1850 erstmals das Verbotssprinzip, dass Wärme niemals von allein von einem kälteren zu einem wärmeren Körper strömen kann. Damit war die Thermodynamik der Physik etabliert und der Zeit eine irreversible Richtung verliehen worden.

In der Naturwissenschaft richtete sich das Augenmerk auf Systeme in Nichtgleichgewichtszuständen und auf Prozesse mit irreversiblen zeitlichen Modi. Die Untersuchung chaotischer Zustände war mit der Einführung des Wahrscheinlichkeitsbegriffs in die klassische Physik eingebunden, die bislang ein Prototyp des deterministischen wissenschaftlichen Paradigmas gewesen war. Alle Systeme, die einer irreduziblen probabilistischen Beschreibung folgen, können definitionsgemäß als chaotisch bezeichnet werden. Dabei handelt es sich um die meisten Systeme der uns umgebenden Umwelt, bspw. das Wetter, das Verhalten fließenden Wassers oder die Entwicklung biologischer Systeme. Die Dynamik derartiger Systeme kann nicht durch eine einzige Trajektorie beschrieben werden, sondern eher durch Bündel von Trajektorien. Der Begriff der Selbstorganisation wurde zur Zentralmetapher dieser neuen wissenschaftlichen Sichtweise.

Selbstorganisation kann als spontane Entstehung von Ordnung definiert werden, ohne dass externe Anweisungen oder interne Programme diese Ordnung bestimmen. Auf Humberto Maturana geht dabei das Konzept der Autopoiesis zurück (vgl. Maturana 1982). Am Aufbau der materiellen Körper, d.h. der Makromoleküle

bzw. der Proteine auf der Ebene der biologischen Systeme, spielen im Gegensatz zur physikalischen Ebene Selbstorganisationsprozesse mit großem Energie- und Materialaufwand eine Rolle. Materie, die unter Energieaufwand im Nichtgleichgewichtszustand gehalten wird, weist andere Eigenschaften auf als Materie im Gleichgewicht. Materie im Gleichgewicht ist einförmig. Materie im Nichtgleichgewicht ist sensibel und spezifisch. Es hat sich gezeigt, dass Forschungsstrategien eines reduktionistischen Ansatzes, nämlich Objekte bzw. Systeme in ihre Einzelteile zu zerlegen und die Eigenschaften von Systemen bzw. Systemzusammenhängen durch die seiner Elemente zu erklären, zur Erklärung selbstorganisatorischer Prozesse nicht hinreichend bzw. nicht erfolgreich sind. Immanuel Kant war der erste, der ein Programm der Selbstorganisation konzeptuell zu erfassen suchte (Küppers 1996: 124). So schreibt er in der *Kritik der Urteilskraft*: „In einem solchen Produkte der Natur wird ein jeder Teil, so, wie er nur durch alle übrige da ist, [...] gedacht, [...] als ein die andern Teile (folglich jeder den andern wechselseitig) hervorbringendes Organ [...]; und nur dann und darum wird ein solches Produkt, als organisiertes und sich selbst organisierendes Wesen, ein Naturzweck genannt werden können“ (Kant 1974: 321f.). Dieses grundlegende Vermögen der Natur hielt Kant für eine „unerforschliche Eigenschaft“ (ebd.).

Auch Krankheiten können als emergent im System des Organismus entstandene selbstorganisatorische Systeme verstanden werden. Sie stehen in vielfältigen rekursiven Beziehungsgefügen mit dem System, aus dem sie hervorgegangen sind. Es handelt sich um komplexe selbstorganisatorische Prozesse, in denen eine Vielzahl von Systemen zueinander in komplexen Rückkopplungsbeziehungen stehen.

Um das Verhalten dynamischer Systeme zu beschreiben, wurde der Begriff des Phasenraumes eingeführt. Dessen Koordinaten bzw. Dimensionen entsprechen den Freiheitsgraden bzw. Variablen des Systems. Die reibungsfreie Pendelbewegung einer Uhr unter idealen Bedingungen, d.h. im Vakuum, beschreibt bspw. eine exakte Kreisform. In der Realität werden die Pendelausschläge im Gefolge des Luftwiderstandes dagegen abgebremst und schließlich nimmt das Pendel eine Ruhelage ein. Dieser Endpunkt scheint die Bahn des Pendels quasi anzuziehen und wird deshalb als Attraktor bezeichnet. Wird das Pendel durch Energiezufuhr von außen wiederholt angetrieben, so resultiert daraus eine sich von Umlauf zu Umlauf geringfügig ändernde zyklische Bahn, die Grenzyklusattraktor genannt wird. Bei quasi-periodischen Oszillationen auf einer Fläche im dreidimensionalen Phasenraum handelt es sich um einen Torusattraktor.

Der Meteorologe Edward Lorenz entwarf 1963 ein System von Gleichungen für Wettervorhersagen. Zu seinem Erstaunen stellte sich heraus, dass sich die vom Computer angebotenen nichtlinearen Gleichungen nach kurzer Zeit völlig unterschieden, wenn die Anfangswerte nur ganz geringfügig geändert wurden (Lorenz

1963). Sein seltsamer Attraktor wurde erst 10 Jahre später als ein solcher erkannt. Eine Vielzahl der biologischen Prozesse im Organismus, und damit auch eine Vielzahl von Krankheitsbildern, ist in der Form von Attraktoren darstellbar. In der Chronobiologie spielen Grenzyklen eine wichtige Rolle. Dies beginnt beim Tagesablauf, der einer circadianen Rhythmik von Wachheit (2/3) und Schlaf (1/3) folgt. Schlafstörungen, also Störungen dieses grundlegenden biologischen Rhythmus, machen auf Dauer krank. Circadiane Rhythmen kommen in jeder Zelle vor. In komplexen Organismen und Organen müssen diese zellulären Uhrwerke miteinander koordiniert werden, d.h. deren periodische Umläufe müssen auf einen gemeinsamen Grenzyklus, auf eine circadiane „Masterclock“ hin, koordiniert werden.

Der Herzschlag ist der wohl bekannteste Biorhythmus. Er steht quasi als Archetypus für das Leben selbst. Die Koordination von Millionen von Herzmuskelzellen erfolgt durch elektrische Signalgeber in einem hierarchisch gegliederten System neuronaler Schrittmachereinheiten. Jedes dieser gegliederten Schrittmacherzentren erzeugt quasiperiodische elektrische Signale in der Form von Grenzyklus-Attraktoren. Jeder dieser Attraktoren ist an weitere Attraktoren gekoppelt, sodass ein komplexes Netzwerk von Attraktoren wirksam ist. Erst ein derartig komplexes, aus Attraktoren unterschiedlicher Periodizität gegliedertes System garantiert die unfassbare und über viele Jahrzehnte anhaltende funktionelle Integrität der Dynamik des Herzens und seine große Anpassungsfähigkeit an wechselnde Belastungssituationen. Der Organismus als Ganzes ist vorstellbar als ein unüberschaubar komplexes Netzwerk von zahllosen miteinander gekoppelten Attraktoren, welche in ihrem Zusammenwirken die unverwechselbare Identität und Integrität jedes einzigartigen Individuums repräsentieren.

Circadiane Rhythmen sind genetisch determiniert. Entsprechende „Uhrgene“ wurden bspw. bei der Fruchtfliege, dem Goldhamster, der Maus und anderen Tieren entdeckt. Als biologische Zeitgeber wurden spezielle Kerngebiete im vorderen Hypothalamus (Nucleus paraventricularis; Nucleus suprachiasmaticus) identifiziert, wobei noch eine Reihe weiterer Zeitgeber vermutet werden. Aschoff sprach in diesem Zusammenhang von einer „Mutteruhr“, von mehreren Tochteruhren und angekoppelten schwingungsfähigen Untereinheiten (Aschoff 1963: 1939). Es ist bekannt, dass Melatonin Funktionen eines „Zeithormons“ aufweist, denn es spielt eine Rolle bei Zeitverschiebungen im Zusammenhang mit Interkontinentalflügen oder bei Schichtarbeit. Bei Schlafstörungen ist der Attraktor der circadianen Rhythmik deformiert. Wir wissen auch, dass bei depressiven Patient*innen häufig auch das Zeiterleben tiefgreifend gestört sein kann. Die Trajektorien der Blutdruckwerte folgen gleichermaßen einer circadianen Rhythmik und es gilt als erwiesen, dass Herzinfarkte in den Morgenstunden doppelt so häufig auftreten wie im restlichen Tagesverlauf. Schon vor 300 Jahren war bekannt, dass Asthmaanfälle bevorzugt

nachts auftreten. Grundlegende biologische Rhythmen steuern auch den Wechsel zwischen verschiedenen Schlafstadien, aber auch die periodischen Generierungs- und Steuerungsprozesse im Bereich des blutbildenden Systems, des Hormon- und Immunsystems. Die Chronopharmakologie beschäftigt sich mit dem Verhalten eines Arzneistoffes im Körper unter den Aspekten der zeitlichen Strukturierung physiologischer Prozesse im Organismus: Das richtige Arzneimittel muss nicht nur in der richtigen Dosis, sondern auch zum richtigen Zeitpunkt verabreicht werden.

Sein und Zeit können nicht unabhängig voneinander gedacht werden. Sein und Zeit stehen in einem wechselseitigen Bedingungsverhältnis zueinander, wobei das Eine das Andere konstituiert. Erfahrung ist nur in einer zeitstrukturierten Wirklichkeit möglich. Schon Augustinus unterschied im 11. Buch der *Confessiones* drei Modi von Zeit, nämlich die Gegenwart der Vergangenheit, die Gegenwart der Gegenwart und die Gegenwart der Zukunft. Ein Vorher-Nachher existiert erst dann, wenn diese Zeitfenster geöffnet worden sind. Das Erleben von Zeit geschieht als Erinnerung, als Anschauung, als Erwartung (Augustinus 1982: 318).

Die Erfahrung der komplexen Verschränkung von Zeitmodi ist in der erfahrenen Gegenwart von Krankheit besonders präsent. Wie dargestellt, folgen Krankheitsprozesse einer zeitlichen Dynamik, die in der Form von Attraktoren darstellbar sind. In diesen nichtlinearen Prozessen spielen Rückkopplungsprozesse an die jeweiligen Ausgangsbedingungen eine wesentliche Rolle. Krankheiten etablieren multidimensionale Zeitgefüge, die sich in den kognitiven bzw. emotionalen Systemen als Erfahrungswelten präsentieren.

Bösartige Erkrankungen entstehen durch Fehlregulationen von Genen, d.h. sie werden durch Generierung und Weitergabe von fehlerhaften Informationen und Signalen ausgelöst. Solche Fehlregulationen auf molekularer Ebene gehen dem Ausbruch einer Erkrankung oft viele Jahre, nicht selten Jahrzehnte voraus. In der Gegenwart der Krankheit ist damit die Vergangenheit in Form von Myriaden fehlerhaft generierter Informationsketten und abnormer Signalwege implizit präsent. Immer ist somit die Vergangenheit auf den Trajektorien bzw. Trajektorienbündeln der Krankheitsprozesse kodiert. Weit in der Vergangenheit liegende genetische Abnormitäten wirken determinierend und prognoserelevant auf das Zukünftige ein. So gelten bspw. Mutationen des Gens p53 als Indiz für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko von malignen Erkrankungen, Mutationen von p53 können also als Warnsignal für in der Zukunft wahrscheinliche Ereignisse gewertet werden.

In der Entwicklungsgeschichte eines malignen Tumors spielen nicht zuletzt auch chaotische Musterbildungen eine wichtige Rolle: Eingangs auf einem Genlocus fehlerhaft produzierte Informationen bzw. fehlerhafte Signalketten können über positive Rückkopplungen weitere Selbstverstärkungsmechanismen und damit eine lawinenartige Zunahme der Fehler in Gang setzen. In den frühesten Stadien

einer Tumorerkrankung können die Veränderungen auf molekularer Basis noch reversibel sein. Man weiß, dass bestimmte Formen von Dickdarmadenomen sich in frühen Stadien noch zurückbilden können, während in anderen Adenomen die Veränderungen bis zur Ausbildung eines manifesten Karzinoms fortschreiten. Im Gefolge sich weiter anhäufender genetischer Abnormitäten erreichen die Prozesse einen Bifurkationspunkt und treten damit in ein irreversibles Stadium über. In der Dynamik einer Tumorentstehung ist ein abrupter Umschlag der Zeitstruktur zu beobachten, d.h. vom frühen Stadium einer zeitsymmetrischen Reversibilität zur Irreversibilität. Ein solcher Wechsel der Zeitstruktur ist unbedingt prognoserelevant. Die aufgetretenen Veränderungen sind jetzt permanent vorhanden und verstärken die Tendenz zu weiteren Irregularitäten und Abnormitäten auf der Ebene der Gene und damit auch der Proteinbiosynthese: Ein sich autodynamisch beschleunigender Prozess hat sich etabliert.

Viele Trajektorien auf den Attraktoren von Krankheiten tendieren im Vergleich zu den physiologischen Prozessen zu fraktalen Eigenschaften. Lebende Systeme, besonders jedoch die Systeme der Krankheiten, entwickeln sich in einem Doppelmodus von reversiblen und irreversiblen Zeitstrukturen. Das Verhältnis von Chaos und Ordnung hängt wiederum eng mit der Struktur der Zeit zusammen. Mandelbrot sprach in diesem Zusammenhang auch von fraktaler Zeit und definierte diese so: „Die Anzahl $M(r)$ von Fehlern zwischen den Zeitpunkten 0 und r misst die Zeit, indem sie solche Zeitpunkte zählt, in denen etwas Bemerkenswertes passiert. Sie ist ein Beispiel für eine fraktale Zeit“ (Mandelbrot 1987: 90). Derartige „bemerkenswerte“ Ereignisse könnten im Verlauf eines Krankheitsgeschehens abrupte Veränderungen des Verlaufes, bspw. akute Fieberschübe, eine unvorhersehbare Verbesserung oder Verschlechterung des klinischen Zustandes bei einem bis dato völlig ungestörten postoperativen Verlauf markieren. Man könnte möglicherweise auch sagen: In den Zuständen schwerer Erkrankungen nimmt die Geometrie der Zeitstrukturen fraktale Eigenschaften an.

Im Kontext der biologischen Evolution können Medizin und Krankheit als Systeme verstanden werden, die in komplexen Selektionsbeziehungen mit der Herausbildung von neuen Informationen und Ordnungen stehen: Bspw. sind Änderungen ihres genetischen Repertoires die Hauptursachen für die Resistenzentwicklung von Bakterien im Laufe einer zunächst erfolgreichen Antibiotika-Therapie. Unter dem Selektionsdruck von Antibiotika ist also ein neuer Stamm von Bakterien entstanden, die unter der laufenden Antibiotikatherapie überleben und sich reproduzieren können. Damit ist wiederum die Medizin gefordert, neue Klassen von Antibiotika zu entwickeln, gegen welche diese Bakterien nicht resistent sind. Auf diese Weise sind Spiralen von Selektion und Anpassung aktiviert, die zum Entstehen neuer Bakterienspezies auf der einen Seite und zur Generierung von neuen Informationen

im Bereich der Medizin und zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren auf der anderen Seite führen.

Krankheiten und Medizin können als Schwungräder in der Natur- und Geistesgeschichte der Menschheit gedeutet werden. In der Kulturgeschichte des Menschen nehmen die Auseinandersetzungen des Menschen mit der Krankheit, mit seinem Verfall und Siechtum, mit der zeitlichen Begrenztheit seines Lebens einen zentralen Raum ein. Krankheiten konfrontieren den Menschen mit einer elementaren Seinsweise. Diese elementare Seinsweise wurde von Seneca, dem großen Weisen der römischen Kaiserzeit, in folgende Trias eingefasst: *Intermissio voluptatum*, *Dolor corporis* und *Meatus mortis*. Die Unterbrechung des Wohlbefindens, die körperlichen Schmerzen und die drohend aufkeimende Furcht vor dem Sterben. Es gibt erhabene Kulturleistungen, wie die Philosophie, die bildende Kunst und die Musik, aber es gibt keine unmittelbar menschlichere als die Medizin. Nicht das Vollkommene, sondern das Gebrochene und Begrenzte fragt nach dem Ganzen. Im Sog der Bugwellen der Krankheiten werden die Fragen nach Bedeutung und Sinn des eigenen Lebens aufgeworfen.

Michael Imhof

LITERATUR

- Aschoff, J. (1963): Gesetzmäßigkeiten der biologischen Tagesperiodik. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift, Jg. 88, Heft 40, S. 1930-1937.
- Augustinus, A. (1982): Bekenntnisse. München: dtv.
- Kant, I. (1974): Kritik der Urteilskraft. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Küppers, G. (1996): Selbstorganisation: Selektion durch Schließung. In: Küppers, G. (Hg.): Chaos und Ordnung. Formen der Selbstorganisation in Natur und Gesellschaft. Stuttgart: Reclam, S. 122-148.
- Lorenz, E. N. (1963): Deterministic Nonperiodic Flow. In: Journal of the Atmospheric Sciences, Jg. 20, Heft 2, S. 130-141.
- Mandelbrot, B. B. (1987): Die fraktale Geometrie der Natur. Berlin: Akademie-Verlag.
- Maturana, H. R. (1982): Erkennen: Die Organisation und die Verkörperung von Wirklichkeit. Braunschweig: Vieweg.