

Zusammenfassung der Forschungsleistung

Reinhold Kiehl

A) Elektrophysiologie und Thermodynamik von Mitochondrien. Von der Funktion zur Sequenz: Mitochondrien als ideale Neuro-Oszillatoren – Der F_0F_1 -Komplex = K^+/H_2O -Pumpe mit H^+/Pi^- -induzierbarer ATPsynthase. Kopplung über Schwefel-Elektronenverschiebungen, Sulfenyl/Dithiol-Austausch.

Die letzten 20 Jahre Forschung führten zwangsläufig zur Formulierung des mitochondrialen F_0F_1 -Komplexes als gekoppelte K^+/H_2O -Pumpe (K^+ -ATPase) mit H^+/P^- -induzierbarer ATPsynthase (Transport) sowie zum Atmungsketten-Substrat getriebenen K^+/H^+ -Antiport-System. Verbunden sind diese Einzelsysteme über antizyklische K^+/H_2O und H^+/P^- -Bewegungen (Transport; Schwelungen plus Kontraktionen= Oszillationen), kontrolliert durch O_2 und die freien Mg^{2+} - und Ca^{2+} -Konzentrationen im Cytosol der Zellen. Dabei zeigt sich das Gesamtsystem verantwortlich für die Thermoregulation unseres Körpers. Die in diesem System freiwerdende Wärme (q) wird durch die oszillierenden Mitochondrien sowie das pumpende Herz über den Gesamtkörper (Einstellung der Körpertemperatur, T) und durch die normalen Körperfunktionen verbraucht. Störungen dieses Systems werden normalerweise durch niedrigere/höhere Atmungsraten kompensiert. Die Regulation erfolgt über Noradrenalin/Adrenalin (-Ca/Mg-ADP/ATP-Atmungsaktivität) und verbindet das Nervensystem/Gehirn (ZNS-Sympathicus-Parasympathicus) mit den Mitochondrien/Körper und Immunsystem/Gehirn. Das heißt, unsere Körpertemperatur wird reguliert via Mitochondrien durch Nervensignale vom Gehirn.

Die normale Substrat-Oxidation und die O_2 -Aufnahme/Reduktion unseres Körpers (Anorexia/Distrophia) ist direkt gebunden an die Nervensignale unseres Körpers, hauptsächlich des Gehirns. Eine Substrat-“Überladung“ führt zur Erhöhung der Cholesterol-, Hormon- und Vitamin D2-Konzentrationen und als Resultat zur Entwicklung von Arteriosklerose, Herzattacken und Krebs(Schlaganfall). Sauerstoff-Unterversorgung oder Abwesenheit in den Zellen führt zur Zerstörung der Mitochondrien und Zellen, zur Bildung von Ödemen und wahrscheinlich auch epileptischen Anfällen während Anoxia/Hypoxia. Schock und Verwirrtheit mit Koma, oder sogar Tod sind weitere Seiteneffekte. Dies sind nur einige Beispiele für die Wechselwirkungen zwischen Nervensystem und Mitochondrien, sowie Organen - eingeschlossen Immunsystem. Mitochondrien sind ideale Oszillatoren und prädestiniert zur wechselseitigen Kopplung mit der Plasmamembran, wobei dann auch die Funktionen des Gehirnes - wie Gedächtnis und Denken - beeinflusst werden.

Eine vereinfachte Beschreibung der Thermodynamik von Mitochondrien kann aus der Theorie von Carnot abgeleitet werden. Die hauptsächlich von Eisen und seinem Oxidationszustand abhängigen H^+/e^- -Verschiebungen, Strom (i), führen zu hohen lokalen Spannungen (ΔV) über der Membran mit entsprechenden magnetischen Feldern (H). Die unter physiologischen Bedingungen arbeitende mitochondriale Membran fungiert hierbei gleichzeitig als Kondensator, Transmitter und als Supraleiter (37^0C). Einen guten Eindruck von diesem System erhält man, wenn man die Theorie von Maxwell und Kirchhoff liest. Weitere Studien an Faradays und Oerstedts Gleichungen führen zu der Kompliziertheit der mitochondrialen Elektrophysiologie und in die Zusammenhänge von Gedächtnis und Denken, sowie zu den Grundlagen der Akupunktur.

Das Gesamtsystem in den Mitochondrien ist abhängig von oxidiertem oder reduziertem Glutathion/ vom Redoxpotential und Elektronentransfer. Die verschiedensten „ **Drugs** „ beeinflussen dieses System: substituierte Phenole, Arsenat, Thiophosphate, Thiol- und Sulfenylgruppenreagentien (Maleimide, Thiouracile, Thioharnstoffe, usw.), Acetylsalicylsäure, Picrylacetat, Chinin, Peroxide, N_2 -Verbindungen ... usw. Beteiligt ist hierbei auch das mitochondriale P_{450} System, sowie die Glutathion-S-Transferase.

Aspirin, benutzt gegen Kopfschmerz, reagiert im Gehirn mit dem Zentrum, das für die Auslösung der Schmerzen sowie die Temperaturregulation verantwortlich ist. Seine Reaktion mit dem Arachidonsäuremetabolismus macht Aspirin wertvoll als antiinflammatorisches Mittel und zeigt demgemäß seine neuroimmunomodulatorische Wirkung: via Sympathicus-Parasympathicus: Beeinflussung der normalen hormonellen Rezeptoren (Adrenalin/Noradrenalin-Acetylcholin, usw) auf der Plasma-Membran von Zellen des Gehirnes, der Organe, inklusive des Immunsystemes. Eine hohe „ turnover Rate „ von Chemikalien (Plasma - Zelle - Mitochondrien - Zelle - Plasma) erhöht sehr stark die Glykolyse (glykol. ATP Synthese) und führt im Endeffekt zur erhöhten Proliferation der Zellen.

B) Neuroimmunologie – Atopisches Ekzem: Stressprotein Immunoglobulin E. Von der Funktion zur Sequenz: Signalübertragung von der Plasmamembran NADPH-Oxidase zur DNA mittels Dithiol/Disulfid-Redoxreaktionen.

Die letzten 11 Jahre Grundlagenforschung, sowie die angewandte Forschung in der Klinik an Patienten mit Atopischem Ekzem/ Neurodermitis führten zur Aufstellung einer zusammenfassenden Logistik der Entstehung und Therapie dieser multifaktoriellen Erkrankung. Bei der Entstehung des Atop. Ekzemes spielt das Streßprotein IgE sowie die

Regulierung seiner Synthese durch gIFN und Il-4 eine entscheidende Rolle, wobei der Teil-Signalübertragungsweg von der Plasmamembran (NADPH Oxidase) zum Zellkern (DNA) als wichtigste(r) Angriffspunkte (Weg) für die Regulierung fungieren.

Auch hier spielen die Beeinflussung von Dithiol/Disulfid- Wechselwirkungsmechanismen mit entsprechenden Redox-Potentialen und der Elektronentransfer eine wichtige Funktion. Sensitive ist die Elektronenverschiebung hier wiederum gegen die verschiedensten Drugs (inkl. Umweltgifte), Interleukine/Hormone etc. Das Immunsystem, die Zellen des Immunsystems, sowie die IgE- Synthese sind gekoppelt mit dem Gehirn, den Zellen des Gehirnes, d.h. dem Nervensystem, wobei hier die Psyche/ das Befinden der Personen ein wichtiger Faktor ist.

Das wichtigste Enzymsystem in unserem Verteidigungsmechanismus ist die Plasmamembran NADPH Oxidase, ein höchst kompliziertes Elektronentransfer-System, welches wahrscheinlich den wichtigsten Überschneidungs-, End-, Startpunkt verschiedener Signaltransduktionswege darstellt: $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -sensitive Phosphorylierung/ Dephosphorylierung (eingeschlossen JAK- STAT- gProtein- Signalweg) des Komplexes reguliert den Elektronentransport (eingeschlossen Thiol-, Disulfid- Wechselwirkung/ FeS- Protein) zwischen Plasma/ Mitochondrien und Zellkern/ ER (NADH/ATP-NADPH/ K^+ - O_2 -DNA/IgE). Eine andere Kontrolle wird zum Beispiel durch Arachidonsäure (aus PL A_2) gespielt. Der **Gesamtkomplex** ist nicht ständig Teil der Plasma- Membran, sondern bildet sich jeweils in seiner endständigen Form aufgrund der besonderen Verteidigungslage unseres Körpers aus den verschiedenen Untereinheiten. So ist ein Elektronentransfer-Faktor (wahrscheinlich ein FeS- Protein/ Rieske/ Cytochrom P_{450} ?) nur zeitweise eine Komponente dieses Komplexes.

Die Anpassung der Zellen an Streß, d.h. oxidativen Streß, Hitzeschock, Umweltgifte, psychischen Streß, mechanischen Streß, etc, ist nichts anderes als ihr natürlicher Schutz vor Verletzungen. Das generelle Schema für die Aktivierung dieses Verteidigungsmechanismus scheint der Gebrauch von stimulierenden oder inhibierenden Cytokinen/ Hormonen inkl. zu sein. TNF und Il-1 kontrollieren die NADPH Oxidase (nicht-phagozytär). TNF und Il-1 kontrollieren die Kollagenase und gIFN/ Il-4 kontrollieren die Synthese von IgE. In den meisten Fällen (oder allen?) wird simultan die NADPH Oxidase (O_2^- -Produktion/ IgE-Synthese) aktiviert oder deaktiviert. Speziell die Leukozyten Kollagenasen Aktivität kontrolliert die gIFN- und damit die IgE Konzentration. Toxische Schwermetallverbindungen oder reaktive Sauerstoffverbindungen wiederum scheinen für die Aktivierung der Me-Proteasen und damit verbundene Glukocorticoid sensitive Entzündungen verantwortlich zu

sein. Umweltschadstoffe, eingeschlossen Formaldehyd, Sulfite/SO₂, Isocyanate und Anhydride, NO, O₂⁻ reagieren irreversibel mit dem involvierten essentiellen Dithiol/Disulfid Redox-Gleichgewicht - oder CO (NO) durch Bindung an die NADPH Oxidase - und verschieben das Gleichgewicht in den reduzierten Zustand mit niedriger oder null O₂⁻-Synthese aber erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine IgE-Synthese. Im Gegensatz dazu ist eine total oxidierte Kette nicht in der Lage, IgE-Moleküle zu synthetisieren (aber O₂⁻) und das Risiko für mitogenstimulierte Proliferationen (Leukämie) ist extrem hoch.

Eine Schwächung des Immunsystems durch dermale oder intestinale Dysbiose (C.Albicans), Essen (Zucker) oder aber Psychischer Streß (Noradrenalin) führt zur erhöhten Entwicklung von IgE-Antikörpern: Psychischer Streß erhöht die Noradrenalin-Konzentration, erniedrigt damit verbunden die celluläre cAMP-Konzentration und schwächt dabei die Immun-Antwort (d.h. die Arachidonsäure-, PG-, LT-, Interleukin-, etc.- Konzentrationen) mit Erhöhung der IgE- Konzentration. Noradrenalin, d.h. psychischer Streß, spielt nicht nur in der Schwächung des Immunsystems, sondern auch in der Entwicklung von Psoriasis vulgaris, sowie Krebs, Leukämie und Altern, u.a., wie schon erwähnt eine Rolle.

Literatur: R.Kiehl, pdf-Dateien, www.rki-i.com, www.dr-kiehl.net

Furth im Wald, den 25. April 1999(1993), re 6.August 2002

Anschrift: Prof.Dr.Dr.,Dipl.Ing(FH).Reinhold Kiehl, RKI-Institute, Dr.Kiehl Labor und Forschung, Saliterweg 1, D-93437 Furth im Wald/Opf.

Fon.+49(0)9973801056,Fax.+49(0)9973801057,m.+49(0)1752251986,mail.rki-i@t-online.de

Internet. www.rki-i.com , www.dr-kiehl.net , www.regioport.com .