

## OPEN ACCESS

*Bearbeitet von:*

Vitor Engracia Valenti,  
Staatliche Universität São Paulo,  
Brasilien

*Rezensiert von:*

Moacir Fernandes Godoy,  
Medizinische Fakultät von São  
José do  
Rio Preto,  
Brasilien  
Wei-  
Zhong Wang,  
Zweite Medizinische Militäruniversität,  
China

Eberhard Weihe,  
Universität Marburg, Deutschland

*\*Korrespondenz:*

Harald Walach  
hwalac@gmail.com

*Fachbereich:*

Dieser Artikel wurde bei  
Autonomic Neuroscience  
eingereicht,  
eine Sektion der  
Zeitschrift *Frontiers in  
Physiology*

*Empfangen: 08 Mai 2020*

*Angenommen: 26. August 2020*

*Veröffentlicht: 23. September 2020*

*Zitat:*

Ofner M und Walach H (2020) Der  
vegetative Rezeptor-Gefäß-Reflex

# Gefäß-Reflex (VRVR) - ein neuer Schlüssel zur Regeneration

Michael Ofer<sup>1</sup> und Harald Walach<sup>2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathophysiologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich, <sup>2</sup> Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie, Poznan University of Medical Sciences, Poznan', Polen, <sup>3</sup> Abteilung für Psychologie, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland, <sup>4</sup> Change Health Science Institute, Berlin, Deutschland

**Zielsetzung:** Wir beschreiben einen potenziell neuen physiologischen Reflexweg, der bisher vernachlässigt wurde, der aber für einen neuen therapeutischen Ansatz genutzt werden könnte: Der vegetative Rezeptor-Gefäß-Reflex. Dabei handelt es sich um eine physiologische Reaktion, die vom Bindegewebe ausgeht und den gesamten Organismus beeinflusst. Wir haben verschiedene Forschungsbereiche miteinander befruchtet.

**Zentrale Erkenntnisse:** Die Matrix oder das Bindegewebe bildet ein passives Substratreservoir für das Wachstum und die Entwicklung von Zellen und fungiert als das ursprüngliche Kommunikationssystem aller lebenden Systeme. Sie enthält ein kontinuierliches Netzwerk von Zellen, wie z. B. Fibroblasten, zusammen mit Proteinbündeln aus Kollagen, die den elektrischen Austausch durch piezoelektrische Effekte unterstützen. Dieses archaische vegetative System umgibt alle Zellen, einschließlich der Neuronen, und kann somit als das ursprüngliche Koordinatensystem in jedem Organismus angesehen werden. Es ist sehr wahrscheinlich die Grundlage für einen Reflex, den wir hier zum ersten Mal beschreiben: den vegetativen Rezeptor-Gefäß-Reflex. Wir zeigen auch einige mögliche praktische Anwendungen und Testverfahren auf.

**Schlussfolgerung:** Der vegetative Rezeptor-Gefäß-Reflex beschreibt den Weg von Reizen, die ihren Ursprung im Bindegewebe oder der extrazellulären Matrix haben, zu Organsystemen. Sie können chemischer Natur sein oder elektrisch über piezoelektrische Effekte, die Nervenenden stimulieren, und können somit Prozesse höherer Ordnung wie die Regeneration oder Heilung von Gewebe beeinflussen. Somit bietet sich dieser Reflex für einen neuartigen therapeutischen Ansatz über bestimmte Arten der Manipulation des Bindegewebes an.

Stichworte: Faszien, extrazelluläre Matrix, Regeneration, vegetativer Rezeptor-Gefäß-Reflex, manipulative Therapien

## HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Zellen sind als Einzelwesen funktionsfähig und gelten daher als das Grundelement aller

Lebensprozesse. Aus dieser Einsicht hat sich spätestens seit 1850 in Anlehnung an die Arbeiten von Virchow die Vorstellung entwickelt, dass Zellen auch der einzige pathologische Treiber für Krankheitsprozesse sind (Uexküll und Wesiack, 1988; Meyer-Abich, 2010). Praktisch alle therapeutischen Bemühungen zielen darauf ab, das Verhalten von Zellen zu beeinflussen

## Der vegetative Rezeptor-



pathologisch - durch ihre chirurgische Entfernung, durch pharmakologische Beeinflussung oder durch sonstige Unterstützung. Sobald die Zellen normal funktionieren, so die Theorie, ist die Gesundheit wiederhergestellt. Diese Standardansicht vernachlässigt einige wichtige Tatsachen.

Erstens funktionieren Zellen nie als einzelne Einheiten, sondern stehen immer in einem organismischen Kontext, d. h. sie werden durch übergeordnete und Top-down-Kontrollprozesse gesteuert (Sonnenschein und Soto, 1999; Spencer et al., 2010; Hyland, 2011; Kim et al., 2011; Scholkmann et al., 2013; Capra und Luisi, 2014). Solche Steuerungsprozesse und Rückkopplungsmechanismen werden für das Verständnis des Verhaltens einzelner Zellen und als potenzielle therapeutische Ziele immer wichtiger (Discher et al., 2017). Zweitens sind die Zellen in das Interstitium der Matrix eingebettet, auch extrazelluläre Matrix (ECM) genannt, die das Bindegewebe bildet (Heine und Anastasiades, 1992). Wenn es Muskeln umgibt, wird dieses Bindegewebe als Faszie bezeichnet. Es ist wahrscheinlich, dass auch das Knochengewebe zu dieser funktionellen Einheit gehört (Langevin und Huijing, 2009; Schleip et al., 2012; Bordoni et al., 2018; Bordoni, 2019). Wir vergessen oft, dass das Bindegewebe nicht nur Organe umgibt und abkapselt, wodurch es sich von anderen Geweben unterscheidet und eine Stütz- und mechanische Funktion erfüllt, sondern auch alle Zellen umgibt und somit ein ganzheitliches System bildet, das den Austausch von Informationen, Substrat und den Transport von Abfallprodukten und Nahrung ermöglicht und eine kommunikative und Austauschfunktion erfüllt (Langevin, 2006; Tozzi, 2015a,b). Aufgrund der Betonung der einzelnen Zelle als Subjekt und Objekt von Gesundheit und Krankheit werden die ganzheitlichen Eigenschaften organischer Subsysteme und die sie steuernden Regulationsmechanismen erst in jüngster Zeit genauer untersucht. Im Folgenden möchten wir den Schwerpunkt umkehren und auf die aktive Rolle hinweisen, die das Bindegewebe bei der Erhaltung und Wiederherstellung der Gesundheit spielen kann. Wir werden bereits bekannte Fakten über das Bindegewebe und die Faszien beschreiben, einige Punkte zusammenfassen, die normalerweise isoliert diskutiert werden, und einige Spekulationen hinzufügen. In der Folge werden wir den vegetativen Rezeptor-Gefäß-Reflex (VRVR) vorstellen, den Weg von Reizen, die von der Matrix oder dem Bindegewebe ausgehen und das Verhalten von Organsystemen und Regenerationsprozessen im Körper beeinflussen und koordinieren können. Dieser Reflex wird manchmal bei der manipulativen Therapie von Verletzungen beobachtet und könnte viel breiter anwendbar sein (Litscher et al., 2013a,b; Ofner et al., 2014, 2018).

Wir haben die in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse miteinander verglichen, um das für unsere Fragestellung relevante Material zusammenzufassen.

## SCHLÜSSELFESTSTELLUNGEN

### Zellen, ihre Umgebung und ihre Regulierung

Einzellige Organismen befinden sich in ständigem Austausch mit ihrer Umwelt. Amöben, Pantoffeltierchen und andere einzellige Organismen nähern sich allem, was als Substrat für die

Aufnahme dienen kann, stoßen Giftiges aus, vermeiden gefährliche Bedingungen, indem sie sich entfernen, und ziehen an Orte, an denen sie günstige Bedingungen vorfinden (Fels, 2009). Auf diese Weise passen sie sich ihrer Umwelt an. Im Laufe der Evolution haben sich einzelne Zellen wahrscheinlich zu Organismen zusammengeschlossen, weil sie sich dadurch sowohl passiv als auch aktiv an ihre Umwelt anpassen konnten.

ihre Umwelt aktiv zu kontrollieren und die Bedingungen zu schaffen, die letztlich für ihr Überleben förderlich sind (Varela, 1979; Hands, 2015). Die Evolution kann als Internalisierung all jener Anpassungen gesehen werden, die der einzellige Organismus zur externen Anpassung an seine Umwelt nutzte (Carlucci et al., 2011). So befindet sich beispielsweise das flüssige Milieu, in dem sich ein Paramecium oder eine Amöbe bewegt, nun *innerhalb* des Organismus und ist das Interstitium unserer Zellen. Anstatt sich *an* seine physikalischen oder chemischen Eigenschaften anzupassen, verändert unser Organismus inzwischen aktiv die chemischen und physikalischen Eigenschaften seines internen Milieus, indem er beispielsweise die Temperatur innerhalb sinnvoller Grenzen konstant hält, chemische und physikalische Prozesse im Gleichgewicht hält usw. Dabei wurde das Erfassen und Regulieren immer mehr zentralisiert, während die grundlegenden Mechanismen noch immer vorhanden sind. So wurden die früheren und primitiveren Wahrnehmungs- und Regelungsmechanismen einfacher ein- oder mehrzelliger Organismen allmählich durch komplexere Regelungs- und Koordinationsmechanismen ergänzt.

## Der grundlegendste Regulierungsprozess: Das Archaische Vegetative System (AVS)

Jeder einzelne zelluläre Organismus muss seinen inneren Zustand regulieren: Er nimmt Substrat auf und scheidet Abfall- und Schadstoffe über die Zellmembran und Membranproteine aus. Durch den Prozess des Zusammenschlusses von Zellen zu mehrzelligen Organismen und schließlich zu Tieren, die fühlen und sich bewegen können, sind Regulationsprozesse höherer Ordnung hinzugekommen. Das grundlegendste Regulierungssystem ist jedoch immer noch vorhanden. Wenn Organismen komplexer werden, können Zellen an verschiedenen Stellen des Organismus unterschiedliche Bedürfnisse und Stoffwechselsituationen haben. Im Falle des Fluges benötigen beispielsweise die Zellen, die für die Bewegung zuständig sind, weil sie geflaggt sind, mehr Nahrungssubstrat und Sauerstoff als die Zellen, die für die Aufnahme zuständig sind und die dann vergleichsweise still sein müssen. Selbst sehr einfache Organismen müssen diese Rückkopplungs- und Regelungsprozesse beherrschen.

Es ist anzunehmen, dass diese Prozesse in einfachen Organismen ohne neuronales System über interne Austauschprozesse, zum Beispiel chemische oder elektrische Gradienten, funktionieren (Werb und Chin, 1998; Tseng et al., 2010). Chemische Gradienten, die den osmotischen Druck aktivieren, funktionieren über Ionenströme und damit im Wesentlichen über elektrische Phänomene (Tseng und Levin, 2013). Die ursprüngliche interstitielle Matrix primitiver multizellulärer Organismen enthält also das grundlegendste Beispiel für einen Kommunikationsprozess in ihrem interstitiellen Milieu: chemische Gradienten und elektrische Ströme/Spannungen. Wir können davon ausgehen, dass diese Organisationsprozesse auch in höheren Organismen, die allmählich ausgefeiltere Koordinationsmechanismen, wie z. B. ein Nervensystem, entwickelt haben, noch vorhanden sind. **N e n n e n** wir also dieses archaischste Kommunikationssystem das *archaische vegetative System*. Seine Funktion besteht darin, die Gesundheit und die Funktion der Zellen zu unterstützen, indem es die Zellen mit Substrat für das

Wachstum, mit Signalen für die Differenzierung und mit Energie versorgt und die Entsorgung von Abfallprodukten einschließlich apoptotischer Zellen und den Zellumsatz ermöglicht (Pischinger, 2004).

In einem weiteren Evolutionsschritt, als sich die Zellen zu mehrzelligen Organismen vereinigten, differenzierte sich dieses archaische vegetative System in Zellen, die auf die Wahrnehmung spezialisiert waren, in Zellen, die auf die

für Bewegung oder Kontraktilität, Zellen, die auf Nährstoffaufnahme und Stoffwechsel spezialisiert sind, und so weiter. Es entwickelte sich das erste primitive Nervensystem, das heute als enterisches Nervensystem oder der älteste Zweig des autonomen Nervensystems bekannt ist (Kulkarni et al., 2018). Dies ist zum Beispiel bei einem der einfachsten Organismen, der Hydra, bekannt, der etwa 650 Millionen Jahre alt ist (Furness und Stebbing, 2018). Sie enthält bereits ein Netzwerk von etwa 100 Neuronen, die sowohl die Bewegung der Tentakel, die nährstoffhaltiges Wasser in den Organismus befördern, als auch die Wahrnehmung der Nährstoffe regeln, um die Aufnahme von Nährstoffen durch die Zellwände zu starten. Dies ist ein Beispiel für das erste neuronale sensorische und motorische System, das die Grundlage für **d a s** allererste rudimentäre Gehirn bildet. Dies wird heute als enterisches Nervensystem oder "Darmgehirn" bezeichnet und ist Teil des autonomen Nervensystems (Mayer, 2011).

Bei höheren Organismen, die über ein zentrales Nervensystem und viele Arten von Rezeptoren verfügen, gibt es zwar eine ausgefeiltere Interaktion mit diesen zusätzlichen Systemen, aber die grundlegende Natur dieses Systems bleibt bestehen: die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen und Sauerstoff und der Transport und die Ausscheidung von Abfallprodukten und Giftstoffen über chemische Gradienten, osmotischen Druck und ionische oder elektrische Ströme.

## Das vegetative System oder autonome Nervensystem (ANS)

Sobald sich mehrzellige Organismen entwickelt haben, bündeln sie ihre kommunikativen Bedürfnisse in speziellen Nervensystemen. Dieses ist zum Teil vegetativ in dem Sinne, dass es alle Prozesse unterstützt, die für das Individuum zur Aufrechterhaltung des Lebens notwendig sind. Ein Element dieses vegetativen Nervensystems ist das enterische Nervensystem, das die Versorgung **d e s** Organismus mit Nährstoffen steuert, überwacht und ausführt. Bei differenzierteren Organismen steuert es den Verdauungstrakt (Berthoud und Neuhuber, 2000; Mayer, 2011; Furness und Stebbing, 2018; Powley et al., 2019). Ein zweiter und bekannterer Teil dieses vegetativen Nervensystems ist das, was wir als autonomes Nervensystem bezeichnen, mit seinen beiden Zweigen, **d e m** Sympathikus und dem Parasympathikus. Dieses kontrolliert und koordiniert alle anderen vegetativen Funktionen wie Atmung, Herz-Kreislauf-Aktivität, innere Homöostase und immunologische Integrität (Venables, 1991; Baylis et al., 1993; Hori et al., 1995; Maier et al., 1998; Berthoud und Neuhuber, 2000; Goehler et al., 2000; Barman, 2019; Mondelli und Vernon, 2019; Muzik und Diwadkar, 2019; Pace-Schott et al., 2019). Diese vegetativen Nervensysteme können als zunehmende Spezialisierung der kommunikativen Funktionen auf dedizierte Systeme gesehen werden, die in sehr einfachen Organismen nur durch die interstitielle Matrix unterstützt werden. Diese Spezialisierung wird durch eine effektivere Kanalisierung der elektrischen Ströme erreicht.

Im Laufe der Evolution entwickeln sich diese Zellansammlungen zu spezialisierten Nervenzellen und später sogar zu myelinisierten, d.h. schneller leitenden Nervenzellen. Der Vorteil dieser Entwicklung liegt auf der Hand: Wichtige

Regelungsfunktionen können zentralisiert werden, zunächst in Ganglien, später in Gehirnen, wo die afferenten Informationen verglichen, abgewogen und Entscheidungsalgorithmen **u n t e r w o r f e n** werden können, und wirksame Regelungsmaßnahmen können bewusst und unbewusst ausgeführt werden (Spencer et al., 2004).

Dies kann selektiv sein und zu verschiedenen, scheinbar disparaten Aktionen führen, die jedoch koordiniert sind, um bestimmte Ziele zu erreichen. Wir können dies an unserem eigenen vegetativen System sehen, wo Afferenzen aus verschiedenen Teilen unseres Körpers, die Informationen über so unterschiedliche Parameter wie Blutdruck, pH-Wert des Blutes, Sauerstoffgehalt des Blutes, Verfügbarkeit von ATP, Körpertemperatur, Immunstatus, Ernährungszustand, um nur einige zu nennen, weiterleiten, werden an unseren Hirnstamm und weiter an den Hypothalamus weitergeleitet, wo all diese Informationen integriert und regulatorischen Algorithmen unterworfen werden, so dass efferente Nervenfasern den jeweiligen Zustand in ihrem Zielorgan anpassen können, indem sie beispielsweise den Tonus der Gefäße in bestimmten Körperteilen regulieren. In höheren Organismen spielt das zentrale Nervensystem (siehe unten) über seine Interaktion mit dem autonomen Nervensystem eine noch größere regulierende Rolle (Al-Khazraji und Shoemaker, 2018).

So haben wir in komplexeren Organismen nicht nur das archaische vegetative System, das über die interstitielle Matrix funktioniert und chemische Gradienten, ionische und elektrische Ströme als Afferenzen und Efferenzen nutzt, sondern auch spezialisierte Nervenfasern, die sich in verschiedene Teile eines vegetativen Nervensystems ausdifferenzieren. Je komplexer der Organismus geworden ist, desto komplexer ist auch sein vegetatives System.

Beachten Sie eine wichtige logische und biologische Konsequenz aus dieser Situation: Nervenfasern haben als spezialisierte Zellverbände auch ihr eigenes Bindegewebe und ihr eigenes archaisches vegetatives System und interagieren mit diesem. Je spezialisierter das vegetative System geworden ist, desto vielfältiger sind die Interaktionsmöglichkeiten zwischen diesem System und dem archaischen vegetativen System. In einem einfachen Organismus ohne Nervensystem ist der elektrochemische Gradient das einzige Kommunikationssystem. In einem komplexen Organismus können kompartimentierte und spezialisierte Situationen an bestimmten Orten wirksam sein. Dies führt dann zu spezifischen Aktionen über das vegetative System, während gleichzeitig eine ganzheitliche und globale Informationsübertragung über das archaische vegetative System sowie eine Vielzahl von Interaktionen zwischen diesen beiden Systemen stattfinden kann.

## Das zentrale Nervensystem (ZNS)

Bei höheren Tieren hat sich das Nervensystem weiterentwickelt und zusätzlich zum vegetativen Nervensystem in ein zentrales Nervensystem differenziert. Dieses letztere System hat hauptsächlich die Aufgabe, sensorische Informationen von den verfügbaren Sinnen afferent an das Gehirn weiterzuleiten und efferent Handlungen auszuführen, die Muskeln für die Bewegung erfordern. Bei höheren Tieren und beim Menschen nennen wir dies willkürliche Bewegungen. Da unser Bewusstsein hauptsächlich durch das zentrale Nervensystem (ZNS) unterstützt zu werden scheint, ist das ZNS historisch gesehen das Hauptziel des wissenschaftlichen Interesses geworden, während das autonome oder vegetative Nervensystem und das enterische Nervensystem vergleichsweise vernachlässigt wurden. Beim Menschen wurde das archaische vegetative System nur wenig erforscht. Erst in jüngster Zeit haben Hirnforscher auf die Bedeutung der

vegetativen und unbewussten Elemente unseres Nervensystems für unser Bewusstsein hingewiesen (Damasio, 2000). Und noch jünger ist das Interesse an der Verbindung zwischen dem enterischen Nervensystem und dem zentralen Nervensystem (Mayer, 2011; Del Colle et al., 2019; Osadchiy et al., 2019; Iseger et al., 2020).

In ähnlicher Weise wagen wir die Vermutung, dass die Einbeziehung des archaischen vegetativen Systems, des noch älteren Kommunikationssystems der interstitiellen Matrix, in das Gesamtbild auch die Art und Weise verändern wird, wie wir uns selbst sehen, und ein neues Arsenal an therapeutischen Optionen eröffnen könnte (Schleip et al., 2012; Tozzi, 2015a,b; Langevin et al., 2016; Bordoni und Marelli, 2017).

das AVS im Vergleich zum ANS und zum ZNS zu wenig erforscht. Wir können jedoch davon ausgehen, dass es, ähnlich wie bei den zwischen dem ANS und dem ZNS entdeckten Interaktionen, Verbindungen und Interaktionen zwischen dem AVS und sowohl dem ANS als auch dem ZNS in einem integrierten Kommunikationsnetz geben wird (Becker und Selden, 1985). Wir werden im Folgenden auf einen möglichen Weg hinweisen.

## Die Integration der Nervensysteme

Es ist ein heuristischer Grundsatz der Systemtheorie und eine empirische Erkenntnis der Evolutionsbiologie, dass Organismen und Prozesse höherer Ordnung Organismen und Prozesse niedrigerer Ordnung in Rückkopplungskreise und deren verschiedene Verzweigungen integrieren (Jantsch, 1980; Capra und Luisi, 2014; Ingber et al., 2014; Hands, 2015; Dupré und Nicholson, 2018). Während lange Zeit die Lehrmeinung herrschte, dass das autonome und das zentrale Nervensystem völlig unabhängig voneinander arbeiten und nichts miteinander zu tun haben, wissen wir heute, dass dies völlig falsch ist. Es gibt ein gut beschriebenes zentral-autonomes Netzwerk (Beissner et al., 2013). Bewusste oder unbewusste Erfahrungen können eine autonome Erregung auslösen. Dies nennen wir Stress. Die bewusste Antizipation einer Handlung bereitet das autonome System auf die Erregung vor, noch bevor der tatsächliche Bedarf an Sauerstoff und Glukose beginnt (Al-Khazraji und Shoemaker, 2018). Und bewusste Aktivitäten wie Meditation oder Entspannung können die autonome Erregung beeinflussen (Tang et al., 2009). Dies wurde als Entspannungsreaktion bezeichnet (Benson, 1975). Autonome Prozesse können das bewusste Verhalten beeinflussen, etwa wenn wir schläfrig werden oder uns aufgrund einer Infektion zurückziehen und deprimiert sind (Maes, 1999). Ein weiteres Beispiel ist das mit Immunreaktionen verbundene Krankheitsverhalten, wenn wir uns müde fühlen, uns zurückziehen und die Aktivität reduzieren, oder die dauerhafte Wirkung autonom aktivierter Immunreaktionen auf Verhalten und Gefühle (Mondelli und Vernon, 2019). Bewusstes Verhalten kann auch scheinbar autonome Prozesse beeinflussen, wie z. B. das Hören von Musik oder der Einsatz von Vorstellungskraft, um die Genesungsrate nach einer Operation zu beeinflussen (Krucoff et al., 2005), oder wenn das bewusste Erleben der grünen Natur von einem Krankenhausfenster aus die Aufenthaltsdauer von Patienten im Krankenhaus beeinflusst (Ulrich, 1984). Bewusste Praktiken wie Entspannung, Meditation oder Psychotherapie könnten den parasympathischen Zweig des autonomen Nervensystems aktivieren und über die entzündungshemmende Reaktion die Entzündung beeinflussen, einen ansonsten recht autonomen, vom Immunsystem initiierten Prozess (Tracey, 2007; Rosas-Ballina und Tracey, 2009). Dies könnte Teil des allgegenwärtigen Placebo-Effekts aller Arten von medizinischen Interventionen sein (Pacheco-López et al., 2006). Es gibt also mehrere Reflex- und Rückkopplungsschleifen zwischen dem ZNS und dem ANS, sowohl von unten nach oben als auch von oben nach unten.

Im gleichen Sinne können wir davon ausgehen, dass das archaische vegetative System (AVS) in die Aktivitäten der beiden anderen integriert ist. Aber ebenso wie das autonome Nervensystem im Vergleich zum ZNS zu wenig erforscht ist, ist

## Das Bindegewebe und die interstitielle Matrix

Wie bereits erwähnt, bildet das Bindegewebe oder die interstitielle Matrix ein koordiniertes und koordinierendes System, das als Teil des archaischen vegetativen Systems (AVS) angesehen werden kann, das von einfachen zellulären Organismen als einziges Kommunikationsmittel genutzt wurde. Aufgrund der Betonung der Zelle in Anlehnung an die Zellulärpathologie von Virchow wurde es vergleichsweise vernachlässigt. Doch der Kreis schließt sich, wenn wir uns fragen, wie die regulierenden Prozesse und die Top-Down-Regulation von Zellformationen funktionieren (Discher et al., 2017; Klement, 2017). Denn durch das Bindegewebe werden alle Zellen, die z.B. zu einem Organ oder einem Muskel gehören, vom Rest des Organismus getrennt und gleichzeitig zu verschiedenen Organen vereinigt (Langevin et al., 2004, 2007, 2013; Schleip et al., 2012; Myers, 2014; Tozzi, 2015b). Und über das Bindegewebe sind alle Zellen mit dem Milieu aller anderen Zellen verbunden und können somit potenziell kommunizieren. Gesundes Bindegewebe enthält ausreichend Wasser und Elektrolyte, und Kollagenproteine bilden geordnete Faserbündel. Es ist elastisch und sowohl chemisch als auch elektrisch leitfähig. Wenn innere oder äußere Einflüsse diese grundsätzlich gesunde Konstitution des Bindegewebes verändern, können pathologische oder degenerative Prozesse in Gang gesetzt werden.

Das Bindegewebe ist also nicht nur ein Organ der Trennung, sondern auch ein Organ der Kommunikation und Verbindung (Schleip und Jäger, 2012; Langevin et al., 2016; Bordoni und Marelli, 2017; Bordoni et al., 2018; Bordoni, 2019). Dort, wo sich das Bindegewebe zu optisch abgrenzbaren Strukturen formt, am Ende von Muskeln oder zur Trennung ganzer Organgruppen, spricht man von Faszien, die dann zu Sehnen, Bändern usw. verwachsen und sich verbinden. Und man kann sagen, dass auch Knochengewebe zu den Faszien gehört (Bordoni, 2019). Dort, wo sich das Bindegewebe in immer kleinere Strukturen differenziert, die Zellen verbinden und teilen, spricht man von der interstitiellen Matrix.

Die interstitielle Matrix wird von Makromolekülen aus Proteoglykanen gebildet, die die so genannte Glykokalyx bilden (Heine und Anastasiades, 1992). Diese Moleküle sind an den Zellmembranen befestigt und ragen in das Interstitium hinein. Aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften - sie sind hydrophil - bilden sie Bereiche, die als Ausschlusszonen bekannt sind, in denen sich Wasser in einer quasi-kristallinen oder geordneten Form befindet (Pollack, 2013). Diese Ordnung wird durch die ständige Zufuhr von Strahlung, meist in Form von Infrarotstrahlung, erzeugt, wodurch die Ordnung, die für das Leben fernab des thermodynamischen Gleichgewichts charakteristisch ist, aufrechterhalten werden kann (Nicolis und Prigogine, 1977). Der besondere Charakter dieses quasi-kristallinen Wassers oder Wassers der vierten Phase ermöglicht verschiedene Effekte. So erklärt es beispielsweise den osmotischen Druck und die starken Protonenströme im Interstitium. Dieses quasi-kristalline, geordnete Wasser kann auch einige mechanische Effekte erklären, wie z. B. das Anhaften von Organen oder Muskeln an Knochen oder benachbartem Gewebe. Gleichzeitig ermöglicht es die

auch seine Leitfähigkeit. Dies kann zu Transportphänomenen von und zu Mikrogefäßen oder durch Lymphkanäle führen (Langevin et al., 2013). Siehe **Abbildung 1** für eine schematische Darstellung dieser hierarchischen Struktur.

Neben diesen elektrochemisch basierten potenziellen Kommunikationsprozessen sind aber auch vielfältige Interaktionen mit dem autonomen und zentralen Nervensystem zu erwarten (Noguera et al., 2012). Das Bindegewebe ist voll von Nervenrezeptoren. Es hat 6-mal mehr Nervenrezeptoren als Muskeln, und auch die Spindelrezeptoren der Muskeln befinden sich meist an der mechanischen Schnittstelle zwischen Muskeln und Faszien. Das Bindegewebe ist also in der Tat ein Sinnesorgan (Schleip, 2012; Bordoni, 2019), und es hat auch kontraktile Eigenschaften durch Myofibroblasten (Schleip et al., 2019). Achtzig Prozent aller Nervenendigungen in den Muskeln sind unmyelinisierte C-Fasern, die im Bindegewebe enden und die sogenannte Interozeption über den spino-thalamischen Kanal zum Thalamus und weiter zum insulären Kortex leiten, wo die Informationen zu einem Bild des inneren Gefühls verdichtet werden (Bordoni und Marelli, 2017) und damit sowohl für bewusstes als auch autonomes Handeln zur Verfügung stehen (Beissner et al., 2013; Al-Khazraji und Shoemaker, 2018; Naser und Kuner, 2018; Pace-Schott et al., 2019). Damit wird es gewissermaßen zur Grundlage des somatischen Bewusstseins nach Damasio (Damasio, 2000; Schleip und Jäger, 2012).

Kollagen ist das Strukturprotein des Bindegewebes. Es ist das am häufigsten vorkommende Protein im Körper und stabilisiert das Bindegewebe in fibrillären Bündeln mit einer gerichteten Struktur im Nanomaßstab. Es ist nicht nur richtungsabhängig, sondern erzeugt auch elektrische Ladungen als Reaktion auf mechanischen Druck (Harnagea et al., 2010). Dieser Strom ist innerhalb eines Fibrillenbündels immer gerichtet, kann aber in einem benachbarten Bündel in die entgegengesetzte Richtung fließen. Das bedeutet, dass es im Bindegewebe ein sehr fein abgestimmtes mechanisch-elektrisches Kommunikationssystem gibt, das über Kollagen und seine fibrillären Strukturen vermittelt wird (Huang und Greenspan, 2012; Langevin et al., 2013). Daher wird das Bindegewebe auch als Signalnetzwerk bezeichnet (Langevin, 2006; Oschman, 2012; Schleip, 2012). Von Kollagen wissen wir, dass es *in vitro* elektrische Halbleiter- und Photoleitereigenschaften aufweisen kann. Ob dies auch *in vivo* der Fall ist, wissen wir derzeit nicht. Aber wir wissen, dass es piezoelektrische Eigenschaften hat (Vos et al., 2003; Langevin, 2006; Liu et al., 2012). Piezoelektrische Ionenkanäle sind im menschlichen Organismus für die Mechanotransduktion und Mechanorezeption sowie für die Empfindlichkeit von Barorezeptoren verantwortlich (Schrenk-Siemens et al., 2015; Nonomura et al., 2017; Zeng et al., 2018; Burke et al., 2019).

Somit könnten die potenziellen Halbleiter- und Photoleitereigenschaften im Bindegewebe eine wichtige Rolle spielen, die es weiter zu erforschen gilt. In Anbetracht der Tatsache, dass wichtige physiologische Prozesse entweder Quantenprozesse nutzen, wie z. B. der photosynthetische Effekt in Pflanzen (Collini et al., 2010), oder ganzheitlich ähnlich wie Quantenprozesse analysiert werden können (Turvey, 2015), und dass Proteine Eigenschaften aufweisen, die sich in einem metastabilen kritischen Quantenzustand befinden (Vattay et al., 2015), wäre es nicht wirklich überraschend, wenn sowohl die

Eigenschaften einzelner Kollagenmoleküle als auch das Verhalten des Bindegewebes als Ganzes noch kohärentere Prozesse unterstützen als

nur piezoelektrische. In der Tat konnte kürzlich gezeigt werden, dass bestimmte Proteine zu Halbleitern werden und große elektrische Ladungen tragen können, wahrscheinlich durch einen Quantenprozess (Lindsay et al., 2017). Und Hämoglobin unterscheidet sich von Chlorophyll, dem Molekül, das die Photosynthese unterstützt, nur durch die Tatsache, dass es einen Kern aus Eisen statt aus Magnesium enthält.

Ein weiterer möglicher, wenn auch nicht bewiesener Mechanismus könnte die Langstreckenkohärenz sein, die von Fröhlich theoretisch modelliert wurde (Fröhlich und Kremer, 1983). Demnach können elektromagnetische oder photonische kohärente Schwingungen durch biologische Materialien aufrechterhalten werden, vorausgesetzt, die Mikrostruktur und die Dimension sind ein Vielfaches der Wellenlänge, die für die Übertragung verwendet wird (Hameroff, 1988). Es wurde postuliert, dass dieses Modell die Effizienz von Katalasereaktionen erklären kann, die das Hydroxylradikal H O<sub>2</sub> neutralisieren (Milgrom, 2016), und es könnte ein noch hypothetisches, auf Licht basierendes Kommunikationssystem im Körper unterstützen (Popp, 2006; Ives et al., 2014). Sollte ein solches System jedoch gefunden werden, so wäre das Bindegewebe mit seiner Struktur der Hauptkandidat für sein anatomisches und physiologisches Substrat.

In der Zwischenzeit reicht es aus, die konventionellen Prozesse aufzuzählen, von denen bereits bekannt ist, dass sie die Kommunikationsfunktion des Bindegewebes unterstützen, die einen Großteil der Pathophysiologie und der Auswirkungen der manuellen Therapie erklären können (Myers, 2014; Tozzi, 2015a,b):

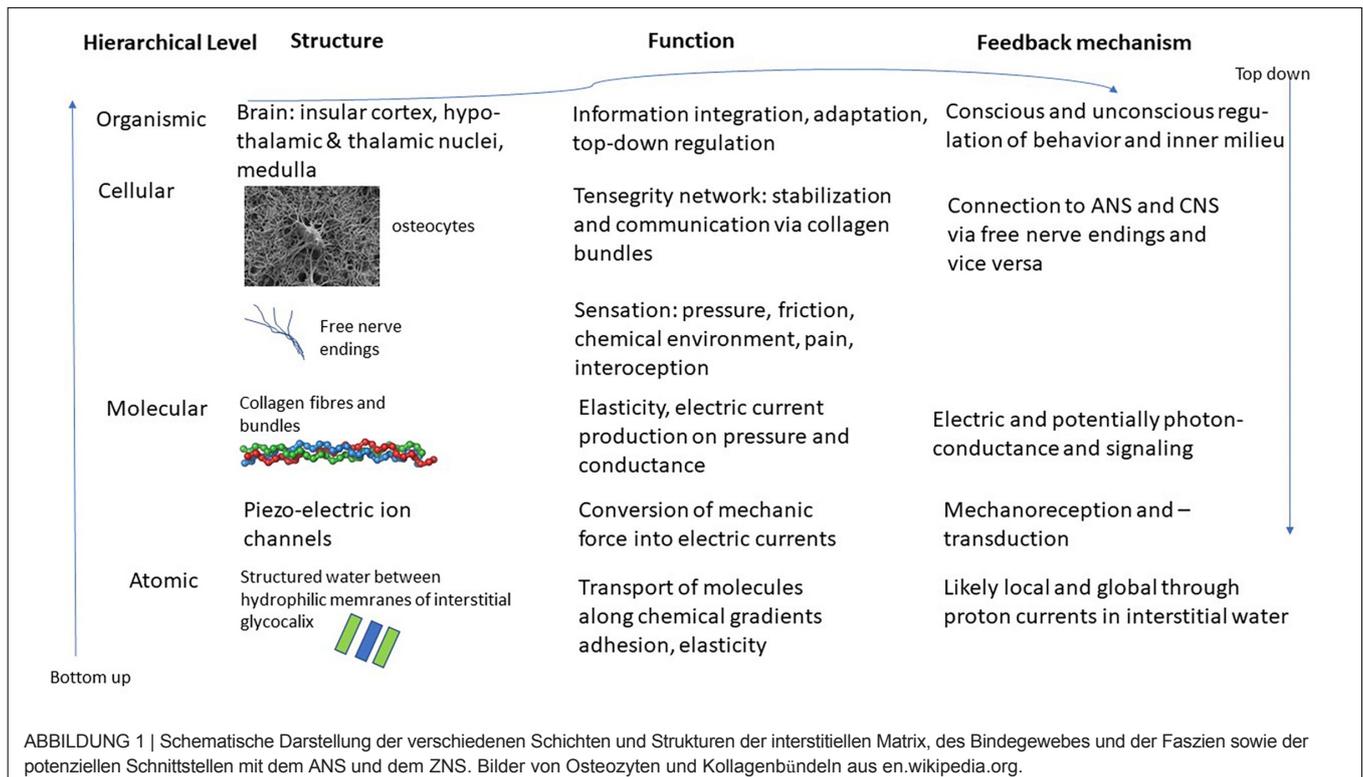
- (a) Es gibt den *chemischen* Kommunikationsprozess über die geordnete Struktur des Wassers und seine Störung und Reorganisation aufgrund von Austauschprozessen auf zellulärer Ebene.
- (b) Die Kommunikation zwischen der mechanischen und chemischen Umgebung des Bindegewebes und dem Gehirn erfolgt durch Interozeption über freie *Nervenenden* von nicht myelinisierten C-Fasern.
- (c) Die *elektromagnetische* Kommunikation zwischen dem Bindegewebe und anderen Teilen des K ö r p e r s erfolgt über *piezoelektrische* Effekte, die durch Kollagen und andere Proteinstrukturen vermittelt werden.

Spekulativ, aber durch indirekte Beweise gestützt, könnte dies der Fall sein;

- (d) Ein kohärenter Anregungsmodus der Kommunikation über Elektronen oder Photonen innerhalb des Tensegrity-Netzwerks (Ingber et al., 2014) der Proteinstrukturen des Bindegewebes.

## SCHLUSSFOLGERUNG: DER VEGETATIVE REZEPTOR-GEFÄSS-REFLEX

So unterstützt das Bindegewebe mit seiner interstitiellen Matrix mindestens drei, möglicherweise vier Kommunikationsmodi, die teilweise von den bereits bekannten Kommunikationsmodi der Nervensysteme zu unterscheiden sind. Diese Kommunikationen können lokal sein, von Zelle zu Zelle oder von Zellgruppen zu Zellgruppen über das Interstitium. Sie



innerhalb des Interstitiums (Kjaer, 2004; Langevin et al., 2004, 2007, 2013; Kim et al., 2011).

Sie könnten zentral über interozeptive Nervenendigungen und deren Afferenzen zum Gehirn integriert sein (Schleip und Jäger, 2012). Und sie können regulierend wirken, vom Interstitium und Bindegewebe zurück zu den Zellen (Spencer et al., 2010; Schleip et al., 2019) und von den Zellen weiter zu regulierenden Zentren anderswo im Körper, sei es in den Ganglien, Organen oder sogar im Gehirn (Hoheisel et al., 2012; Ingber et al., 2014).

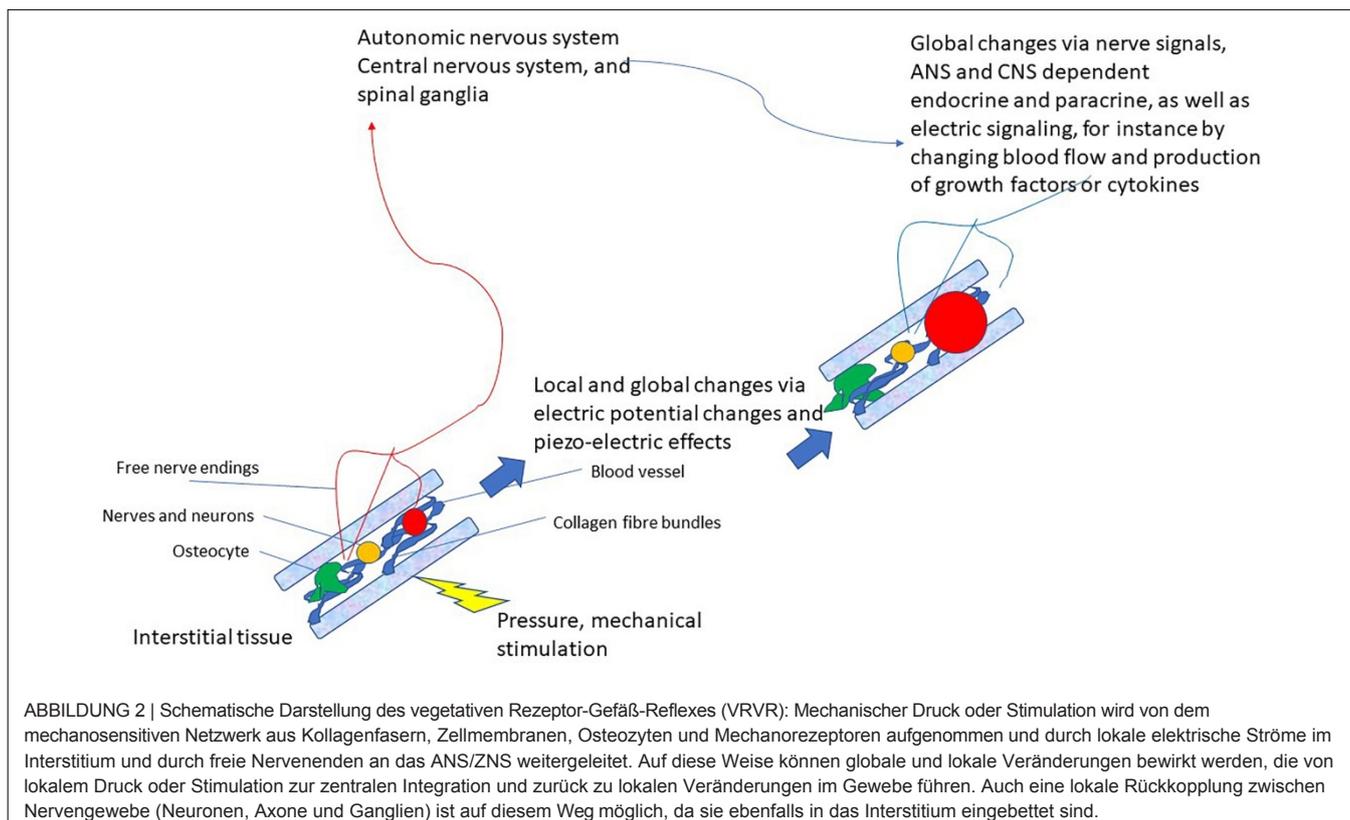
Dieser letztgenannte Weg, der höchstwahrscheinlich auch verschiedene Arten der Bindegewebskommunikation integriert, bildet die Grundlage für einen völlig neuen Reflex, der für therapeutische Zwecke genutzt werden kann: *den vegetativen Rezeptor-Gefäß-Reflex (VRVR)*. Dieser ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Dabei kann die mechanische Stimulation des Bindegewebes, wie sie in verschiedenen manuellen Therapien wie der Bindegewebsmassage, dem Rolfing und der funktionellen Integration, der Osteopathie und anderen Methoden häufig angewandt wird, zu Veränderungen von Sollwerten führen und damit die Funktionalität nicht nur von Gliedmaßen, Muskeln und Bändern, sondern auch von Organen wiederherstellen. Es wurde bereits experimentell nachgewiesen, dass die Form der Funktion folgt: Periostgewebe kann nach einer Transplantation *in vivo* in chondroitisches Gewebe umgewandelt werden, das dem Periostgewebe ebenfalls eine neue Funktion verleiht (Moukoko et al., 2010). Dieser Reflex eignet sich für ein rationales Verständnis der bekannten Wirkungen manueller Therapien, und er könnte sich als ein Reflex mit breiter Anwendbarkeit erweisen. Dies rechtfertigt weitere Studien. Wir

machen einige Vorschläge für weitere Forschung und beschreiben im nächsten Abschnitt einige vorläufige empirische Ergebnisse.

## EIN WEG IN DIE ZUKUNFT: MÖGLICHE ANWENDUNGEN, EMPIRISCHE HINWEISE UND EXPERIMENTELLE TESTS

Dieser Vorschlag ist natürlich höchst spekulativ. Es handelt sich um einen potenziellen Kommunikationsweg innerhalb des Körpers, der jedoch noch einer soliden Bestätigung bedarf, idealerweise durch Experimente an lebenden Organismen. Wir sind auf die Idee gekommen, indem wir die gewebeheilenden Effekte eines hochbegabten Manualtherapeuten aus Salzburg, Mohammed Khalifa (MK), beobachtet haben. Er hat über Jahrzehnte hinweg ein eigenes System der manuellen Therapie entwickelt, das darin besteht, bei Patienten mit Bänderrissen, aber auch bei anderen Patienten, Punkte in den Faszien und im Bindegewebe zu ertasten, meist distal vom Ort des Schmerzes oder des Traumas. Mit langsamen, drückenden und vibrierenden Bewegungen stimuliert MK die Faszien, Sehnen und Bänder einschließlich ihrer verschiedenen Rezeptoren, indem er einem Gradienten des Widerstands und des Schmerzes in Richtung der Punkte mit starker Empfindlichkeit folgt, und zwar in Bezug auf den subjektiv empfundenen Schmerz der Patienten oder in Bezug auf die von ihm selbst empfundenen Tastempfindungen. Mit dieser Technik hat er mit großem Erfolg Spitzensportler wie Weltmeister im Tennis, Klettern, Fußball und anderen Sportarten behandelt, die sich durch Gelenkverrenkungen oder Bänderrisse verletzt hatten. In der Regel konnten sie ihren Sport ohne Operation oder Pause sofort nach einer Behandlung wieder aufnehmen. Wir haben die Technik von MK in einer Reihe von klinischen und experimentellen Studien untersucht und konnten in der ersten Studie bei sieben von 15 Patienten, die mittels Magnetresonanztomographie dokumentiert wurden, eine vollständige Heilung der gerissenen Kreuzbänder nach drei Monaten ohne rekonstruktive Operation nachweisen (Ofner et al., 2014). Unsere zweite Studie



zeigte, dass eine starke Kontrollbedingung eines anderen spezialisierten Physiotherapeuten klinisch vergleichbare Ergebnisse lieferte (Ofner et al., 2018). Dies deutet darauf hin, dass die Methode von MK wahrscheinlich ein Ansatz ist, der von verschiedenen anderen Therapeuten verwendet wird. Experimentelle Messungen in kontrollierten Studien bei Patienten mit vorderen Kreuzbandrissen, die einmalig von MK behandelt wurden, zeigten, dass die Behandlung unmittelbar nach der Behandlung zu einer höheren Sauerstoffversorgung des Blutes - gemessen mit Nahinfrarotspektroskopie (Litscher et al., 2013b) - und zu einer thermographisch gemessenen Temperaturanpassung führt, wahrscheinlich aufgrund einer Wirkung auf das Gefäßsystem (Litscher et al., 2013a). Dies zeigt die unmittelbare Wirkung der Bindegewebsbehandlung auf das Gefäßsystem. Andere Messungen nach MK oder anderen, ähnlichen physiotherapeutischen Behandlungen von verletzten Patienten haben die Freisetzung von pluripotenten Stammzellen dokumentiert, die die Vorläufer von Gewebereparaturmechanismen sind, sowie die Freisetzung von Interleukin-6, Noradrenalin, Metalloproteinase 9, Myoglobin und Cortisol (Stelzer et al., 2015).

Es könnte möglich sein, die MK-Methode eingehender zu untersuchen, indem man andere Therapeuten ausbildet - dies geschieht derzeit - und dann mehr Patienten behandelt und bei diesen Patienten Parameter von Interesse misst und sie bei Patienten mit vollständiger Gewebereparatur mit denen vergleicht, die keine vollständige Reparatur erfahren. Interessante Parameter könnten Zellwachstumsfaktoren sowie pro- und antiinflammatorische Zytokine sein, zusätzlich zur Mobilisierung von Stammzellen. In experimentellen

Tiermodellen könnten chemische und elektrische Gradienten in mechanisch stimuliertem Bindegewebe und Peptide oder Transmitter, die mit PIEZO-Ionenkanälen verbunden sind, gemessen werden (Schrenk-Siemens et al., 2015; Nonomura

et al., 2017; Zeng et al., 2018). Anhand experimenteller Modelle wurde kürzlich gezeigt, dass Faszien Myofibroblasten enthalten, die sich zusammenziehen können (Schleip et al., 2019). Es sollte möglich sein, ähnliche Methoden zu verwenden, um kausale und mechanistische Wege zu untersuchen, wie mechanischer Druck oder Spannung, die auf Faszien ausgeübt werden, die Aktivität der glatten Muskeln im Gefäßsystem beeinflussen, entweder lokal durch lokale Effekte oder global durch zentrale Effekte. Letzteres wäre sicherlich nur in lebenden Tieren möglich. Unsere Studie über eine vaskuläre Reaktion auf die MK-Therapie (Litscher et al., 2013a,b) liefert genügend Anhaltspunkte für eine solche Untersuchung. Sollte sich unser Vorschlag bewahrheiten und eine experimentelle und klinische Bestätigung finden, könnte der Vegetative-Rezeptor-Gefäß-Reflex ein nicht-invasiver therapeutischer Weg für Verletzungen und Gewebereparaturen werden, indem das Bindegewebe und die Faszien manuell behandelt werden.

## ERKLÄRUNG ZUR DATENVERFÜGBARKEIT

Die in der Studie präsentierten Originalbeiträge sind im Artikel/Ergänzungsmaterial enthalten, weitere Anfragen können an den entsprechenden Autor gerichtet werden.

## AUTORENBEITRÄGE

MO hatte die konzeptionelle Idee für dieses Manuskript, führte einige der Hintergrundrecherchen durch und schrieb Teile des Manuskripts. HW setzte die Hintergrundrecherche fort, schrieb den ersten Entwurf des Manuskripts und war für die Endredaktion verantwortlich. Beide Autoren haben an dem Artikel mitgewirkt und die eingereichte Fassung genehmigt.

## FUNDING

Die Studie wurde durch einen Zuschuss eines anonymen privaten Spenders an die Gemeinnützige Stiftung für Regenerationsforschung, Bad Vigaun, Österreich, finanziert.

## REFERENZEN

- Al-Khazraji, B. K., und Shoemaker, J. K. (2018). Das menschliche kortikale autonome Netzwerk und willentliche Bewegung in Gesundheit und Krankheit. *Appl. Physiol. Nutr. Metabolism* 43, 1122-1130. doi: 10.1139/apnm-2018-0305
- Barman, S. M. (2019). 2019 Ludwig Lecture: Rhythmen im sympathischen Nervensystem ctivity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Regulat. Integrat. Comparat. Physiol.* 318, R191-R205.
- Baylis, B. W., Tranmer, B. I., und Ohtaki, M. (1993). Verbindungen des zentralen und autonomen Nervensystems zum APUD-System (und ihren APUDomen). *Semin. Surg. Oncol.* 9, 387-393. doi: 10.1002/SSU.2980090507
- Becker, R. O., und Selden, G. (1985). *The Body Electric: Elektromagnetismus und T er Grundlage des Lebens*. New York, NY: William Morrow.
- Beissner, F., Meissner, K., Bär, K. J., und Napadow, V. (2013). Das autonome Gehirn: Eine Meta-Analyse der Aktivierungswahrscheinlichkeitsschätzung für die zentrale Verarbeitung der autonomen Funktion. *J. Neurosci.* 19, 10503-10511. doi: 10.1523/jneurosci.1103-13.2013
- Benson, H. (1975). *Die Entspannungsreaktion*. New York, NY: Morrow.
- Berthoud, H. R., und Neuhuber, W. L. (2000). Funktionelle und chemische Anatomie des afferenten vagalen Systems. *Autonom. Neurosci. Basic Clin.* 85, 1-17. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00215-0
- Bordoni, B. (2019). Die Verbesserung der neuen Definition des Faszien-systems. *Complement. Med. Res.* 26, 421-426. doi: 10.1159/000500852
- Bordoni, B., und Marelli, F. (2017). Emotionen in Bewegung: myofasziale Interozeption. *Ergänzung. Med. Res.* 24, 110-113. doi: 10.1159/000464149
- Bordoni, B., Marelli, F., Morabito, B., Castagna, R., Sacconi, B., und Mazzucco, P. (2018). Neuer Vorschlag zur Definition des Faszien-systems. *Complement. Med. Res.* 25, 257-262. doi: 10.1159/000486238
- Burke, S. D., Jordan, J., Harrison, D. G., und Karumanchi, S. A. (2019). Das Rätsel der Barorezeptoren lösen: die Rolle der PIEZO-Ionenkanäle. *J. Am. Soc. Nephrol.* 30, 911-913. doi: 10.1681/ASN.2019020160
- Capra, F., und Luisi, P. L. (2014). *The Systems View of Life. A Unifying Vision*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Carlucci, M. J., Damonte, E. B., und Scolaro, L. A. (2011). Virusgesteuerte evolution: eine wahrscheinliche Erklärung für die Philosophie "Similia similibus curantur". *Infect. Genet. Evolut.* 11, 798-802. doi: 10.1016/j.meegid.2011.02.010
- Collini, E., Wong, C. Y., Wilk, K. E., Curmi, P. M. G., Brumer, P., und Schole, G. D. (2010). Kohärent verdrahtete Lichtsammlung in photosynthetischen Meeresalgen bei Umgebungstemperatur. *Nature* 463, 644-647. doi: 10.1038/nature08811
- Damasio, A. (2000). *The Feeling of What Happens. Body, Emotion, and the Making of Consciousness*. London: Vintage.
- Del Colle, A., Israelyan, N., und Gross Margolis, K. (2019). Neue Aspekte der serotonergen Signalübertragung im Darm bei Gesundheit und Gehirn-Darm-Erkrankungen. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* 1, G130-G143.
- Discher, D. E., Smith, L., Cho, S., Colasurdo, M., García, A. J., und Safran, S. (2017). Matrix Mechanosensing: von Skalierungskonzepten in 'omics-Daten zu Mechanismen im Zellkern, in der Regeneration und bei Krebs. *Annu. Rev. Biophys.* 46, 295-315. doi: 10.1146/annurev-biophys-062215-011206
- Dupré, J., und Nicholson, D. J. (2018). *Auf dem Weg zu einer prozessualen Philosophie der Biologie: A Manifesto for a Processual Philosophy of Biology*. Oxford: Oxford University Press.
- Fels, D. (2009). Zelluläre Kommunikation durch Licht. *PLoS One* 4:e5086. doi: 10.1371/journal.pone.0005086
- Fröhlich, H., und Kremer, F. (1983). *Kohärente Anregung in biologischen Systemen*. Berlin: Springer.
- Furness, J. B., und Stebbing, M. J. (2018). Das erste Gehirn: Spezies Vergleiche und evolutionäre Implikationen für das enterische und zentrale Nervensystem. *Neurogastroenterol. Motility* 30:e13234. doi: 10.1111/nmo.13234

## DANKSAGUNGEN

Die Autoren sind dankbar für die Gespräche mit Mohammed Khalifa, durch den die Untersuchung dieser Prozesse angeregt wurde.

Goehler, L. E., Gaykema, R. P., Hansen, M. K., Anderson, K., Maier, S. F., und Watkins, L. R. (2000). Vagale Immun-Gehirn-Kommunikation: eine viszerale

- chemosensorischen Weg. *Autonom. Neurosci.* 20, 49-59. doi: 10.1016/s1566-0702(00)00219-8
- Hameroff, S. R. (1988). *Kohärenz im Zytoskelett: Implications for Biological Information Processing: Biological Coherence and Response to External Stimuli*. Berlin: Springer, 242-265.
- Hands, J. (2015). *Cosmo Sapiens. Die menschliche Evolution vom Ursprung des Universums*. London: Duckworth.
- Harnagea, C., Vallières, M., Pfeffer, C. P., Wu, D., Olsen, B. R., Pignolet, A., et al. (2010). Zweidimensionale strukturelle und funktionelle Bildgebung im Nanomaßstab in einzelnen Kollagen-Typ-I-Fibrillen. *Biophys. J.* 98, 3070-3077. doi: 10.1016/j.bpj.2010.02.047
- Heine, H., und Anastasiades, P. (Hrsg.). (1992). *Normale Matrix und pathologische Zustände*. Stuttgart: Fischer.
- Hoheisel, U., Taguchi, T., und Mense, S. (2012). *Nociception: The Thoracolumbar Fascia as a Sensory Organ, Fascia: The Tensional Network of the Human Body*. London: Churchill Livingstone, 95-100.
- Hori, T., Katafuchi, T., Take, S., Shimizu, N., und Nijima, A. (1995). Das autonome Nervensystem als Kommunikationskanal zwischen dem Gehirn und dem Immunsystem. *Neuroimmunomodulation* 2, 203-215. doi: 10.1159/000097198
- Huang, G., und Greenspan, D. S. (2012). Die Rolle der ECM bei der Funktion von Stoffwechselgeweben. *Trends Endocrinol. Metabol.* 23, 16-22. doi: 10.1016/j.tem.2011.09.006
- Hyland, M. E. (2011). *The Origins of Health and Disease*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ingber, D. E., Wang, N., und Stamenovic, D. (2014). Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. *Rep. Progress Phys.* 77:046603. doi: 10.1088/0034-4885/77/4/046603
- Iseger, T. A., van Bueren, N. E. R., Kenemans, J. L., Gevirtz, R., und Arns, M. (2020). Eine frontal-vagale Netzwerktheorie für Major Depressive Disorder: Implikationen für die Optimierung von Neuromodulationstechniken. *Brain Stimulat.* 13, 1-9. doi: 10.1016/j.brs.2019.10.006
- Ives, J. A., van Wijk, E. P. A., Bat, N., Crawford, C., Walter, A., Jonas, W. B., et al. (2014). Ultraschwache Photonemission als nicht-invasive Gesundheitsbewertung: eine systematische Überprüfung. *PLoS One* 9:e87401. doi: 10.1371/journal.pone.0087401
- Jantsch, E. (1980). *Das vereinheitlichende Paradigma hinter Autopoiesis, dissipativen Strukturen, Hyper- und Ultrazyklen: Autopoiesis, dissipative Strukturen und spontane soziale Ordnung*. Boulder: Westview, 81-87.
- Kim, S. H., Turnbull, J., und Guimond, S. (2011). Extrazelluläre Matrix und Zellsignalisierung: die dynamische Zusammenarbeit von Integrin, Proteoglykan und Wachstumsfaktorrezeptor. *J. Endocrinol.* 209, 139-151. doi: 10.1530/joe-10-0377
- Kjaer, M. (2004). Die Rolle der extrazellulären Matrix bei der Anpassung von Sehnen und Skelettmuskeln an mechanische Belastungen. *Physiol. Rev.* 84, 649-698. doi: 10.1152/physrev.00031.2003
- Klement, R. J. (2017). Positive Effekte ketogener Diäten für Krebspatienten: eine realistische Überprüfung mit Fokus auf Evidenz und Bestätigung. *Med. Oncol.* 17:132.
- Krucoff, M. W., Crater, S. W., Gallup, D., Blankenship, J. C., Cuffe, M., Guameri, M., et al. (2005). Musik, Bilder, Berührung und Gebet als Hilfsmittel bei der interventionellen Herzbehandlung: das Monitoring and Actualisation of Noetic Trainings (MANTRA) II randomisierte Studie. *Lancet* 366, 211-217. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66910-3
- Kulkarni, S., Ganz, J., Bayrer, J., Becker, L., Bogunovic, M., and Rao, M. (2018). Advances in enteric neurobiology: the "Brain" in the gut in health and disease. *J. Neurosci.* 38, 9346-9354. doi: 10.1523/jneurosci.1663-18.2018
- Langevin, H. M. (2006). Bindegewebe: ein körpereigenes Signalisierungsnetz? *Med. Hypotheses* 66, 1074-1077. doi: 10.1016/j.mehy.2005.12.032
- Langevin, H. M., Cornbrooks, C. J., und Taatjes, D. J. (2004). Fibroblasten bilden ein körperweites zelluläres Netzwerk. *Histochem. Cell Biol.* 122, 7-15.
- Langevin, H. M., und Huijing, P. A. (2009). Kommunikation über Faszen: Geschichte, Fallstricke und Empfehlungen. *Int. J. Therapeutic Massage Bodywork* 2, 3-8. doi: 10.18356/17bbfe9d-de

- Langevin, H. M., Keely, P., Mao, J., Hodge, L. M., Schleip, R., Deng, G., et al. (2016). Connecting (t)issues: how research in fascia biology can impact integrative oncology. *Cancer Res.* 1, 6159-6162. doi: 10.1158/0008-5472.can-16-0753
- Langevin, H. M., Nedergaard, M., und Howe, A. K. (2013). Zelluläre Kontrolle der Spannung der Bindegewebmatrix. *J. Cell. Biochem.* 114, 1714-1719. doi: 10.1002/jcb.24521
- Langevin, H. M., Rizzo, D. M., Fox, J. R., Badger, G. J., Wu, J., Konofagou, E. E., et al. (2007). Dynamic morphometric characterization of local connective tissue network structure in humans using ultrasound. *BMC Syst. Biol.* 1:25.
- Lindsay, S., Song, W., Pang, P., Zhao, Y., Zhang, P., Csabai, I., et al. (2017). Beobachtung von Riesenleitfähigkeitsfluktuationen in einem Protein. *Nano Futures* 1:035002. doi: 10.1088/2399-1984/aa8f91
- Litscher, G., Ofner, M., und Litscher, D. (2013a). Manuelle Khalifa-Therapie bei Patienten mit vollständig rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie: erste vorläufige Ergebnisse aus der Wärmebildgebung. *North Am. J. Med. Sci.* 5, 473-479. doi: 10.4103/1947-2714.117307
- Litscher, G., Ofner, M., und Litscher, D. (2013b). Manuelle Khalifa-Therapie bei Patienten mit vollständig rupturiertem vorderen Kreuzband im Knie: erste Ergebnisse der Nahinfrarotspektroskopie. *North Am. J. Med. Sci.* 5, 320-324. doi: 10.4103/1947-2714.112477
- Liu, Y., Zhang, Y., Chow, M. J., Chen, Q. N., und Li, J. (2012). Biologische Ferroelektrizität in Aortenwänden durch piezoresponse Kraftmikroskopie aufgedeckt copy. *Phys. Rev. Lett.* 108:5.
- Maes, M. (1999). *Das Modell der Aktivierung des Entzündungsreaktionssystems bei M ajor Depression: Psychiatry, Psychoimmunology, and Viruses.* Wien, NY: Springer, 55-62.
- Maier, S. F., Goehler, L. E., Fleshner, M., und Watkins, L. R. (1998). Die Rolle des Vagusnervs in der Zytokin-Gehirn-Kommunikation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 840, 289-300. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09569.x
- Mayer, E. A. (2011). Bauchgefühl: die sich abzeichnende Biologie der Darm-Hirn-Kommunikation. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 453-466. doi: 10.1038/nrn3071
- Meyer-Abich, K. M. (2010). *Was es Bedeutet, Gesund Zu Sein.* München: Hanser.
- Milgrom, L. R. (2016). Why is catalase so fast? A preliminary network hypothesis for the rapid enzyme-catalysed decomposition of hydrogen peroxide. *Water* 7, 129-146.
- Mondelli, V., und Vernon, A. C. (2019). Von frühen Widrigkeiten zu Immunaktivierung bei psychiatrischen Störungen: die Rolle des sympathischen Nervensystems. *Clin. Exp. Immunol.* 197, 319-328.
- Moukoko, D., Pourquier, D., Pithioux, M., und Chabrand, P. (2010). Einfluss zyklischer Biegebeanspruchung auf die in vivo-Skelettweregeneration aus Periost al Ursprung. *Orthoped. Traumatol.* 96, 833-839. doi: 10.1016/j.otsr.2010.07.006
- Muzik, O., und Diwadkar, V. A. (2019). Hierarchische Kontrollsysteme für die Regulierung der physiologischen Homöostase und des Affekts: Können ihre Interaktionen die Stimmung und Anhedonie modulieren? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 105, 251-261. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.015
- Myers, T. W. (2014). *Anatomy Trains-Myofascial Meridians for Manual and Movement Therapy*, 3 Edn. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Naser, P. V., und Kuner, R. (2018). Molekulare, zelluläre und schaltungstechnische Grundlagen der cholinergen Modulation von Schmerz. *Neuroscience* 387, 135-148. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.049
- Nicolis, G., und Prigogine, I. (1977). *Self-Organization in Nonequilibrium Systems.* New York, NY: Wiley.
- Noguera, R., Nieto, O. A., Tadeo, I., Farinas, F., and Álvaro, T. (2012). Extra cellular matrix, biotensegrity and tumor microenvironment. An update and overview. *Histol. Histopathol.* 27, 693-705.
- Nonomura, K., Woo, S.-H., Chang, R. B., Gillich, A., Qiu, Z., Francisco, A. G., et al. (2017). Piezo2 erkennt die Dehnung der Atemwege und vermittelt die durch das Aufblähen der Lunge induzierte Apnoe. *Nature* 541, 176-181. doi: 10.1038/nature20793
- Ofner, M., Kastner, A., Schwarzl, G., Schwameder, H., Alexander, N., Strutzenberger, G., et al. (2018). RegentK und Physiotherapie unterstützen die Kniefunktion nach vorderer Kreuzbandruptur ohne Operation nach 1Jahr: eine randomisierte kontrollierte Studie. *Complement. Med. Res.* 25, 30-37. doi: 10.1159/000479152
- Ofner, M., Kastner, A., Wallenböck, E., Pehn, R., Schneider, F., Groell, R., et al. (2014). Manual Khalifa therapy improves functional and morphologic al outcome of patients with anterior cruciate ligament rupture in the knee: a randomized controlled trial. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 14:462840.
- Osadchiy, V., Martin, C. R., und Mayer, E. A. (2019). Die Darm-Hirn-Achse und das Mikrobiom: Mechanismen und klinische Implikationen. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 322-332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002
- Oschman, J. L. (2012). *Faszien als körpernahes Kommunikationssystem: Fasziennetzwerk: The Tensional Network of the Human Body.* London: Churchill Livingstone, 103-110.
- Pace-Schott, E. F., Amole, M. C., Aue, T., Balconi, M., Bylsma, L. M., Critchley, H., et al. (2019). Physiological feelings. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 103, 267-304.
- Pacheco-López, G., Engler, H., Niemi, M.-B., und Schedlowski, M. (2006). Erwartungen und Assoziationen, die heilen: Immunmodulatorische Placeboeffekte und ihre Neurobiologie. *Brain Behav. Immun.* 20, 430-446. doi: 10.1016/j.bbi.2006.05.003
- Pischinger, A. (2004). *Das System der Grundregulierung.* Stuttgart: Haug Verlag.
- Pollack, G. H. (2013). *Die vierte Phase des Wassers: Jenseits von fest, flüssig und dampfförmig.* Seattle: Ebner & Söhne.
- Popp, F. A. (2006). *Die Kopplung von Föhlich-Moden als Grundlage biologischer Regulation: Herbert Fröhlich, FRS: A Physicist Ahead of Hist Time A Centennial Celebration of his Life and Work.* Liverpool: University of Liverpool Press, 139-175.
- Powley, T. L., Jaffey, D. M., McAdams, J., Baronowsky, E. A., Black, D., Chesney, L., et al. (2019). Vagale Innervation des Magens neu bewertet: Gehirn-Darm-Konnektom verwendet intelligente Terminals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1454, 14-30. doi: 10.1111/nyas.14138
- Rosas-Ballina, M., und Tracey, K. J. (2009). Cholinerge Kontrolle von Entzündungen. *J. Int. Med.* 265, 663-679. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02098.x
- Schleip, R. (2012). *Faszien als Kommunikationsorgan: Fasziennetzwerk: The Tensional Network of the Human Body.* London: Churchill Livingstone, 77-79.
- Schleip, R., Findley, T. W., Chaitow, L., und Huijing, P. A. (eds). (2012). *Fascia: The Tensional Network of the Human Body.* London: Churchill Livingstone/Elsevier.
- Schleip, R., Gabbiani, G., Wilke, J., Naylor, I., Hinz, B., Zorn, A., et al. (2019). Fasziennetze können aktiv kontrahieren und dadurch die Dynamik des Bewegungsapparates beeinflussen: eine histochemische und mechanographische Untersuchung. *Front. Physiol.* 2:10.
- Schleip, R., und Jäger, H. (2012). *Interoception: Ein neues Korrelat für die komplexen Zusammenhänge zwischen Fasziennetzwerk, Emotionen und Selbstwahrnehmung.* *Fascia: The Tensional Network of the Human Body.* London: Churchill Livingstone, 89-94.
- Scholkmann, F., Fels, D., und Cifra, M. (2013). Nicht-chemische und berührungslose Zell-zu-Zell-Kommunikation: ein kurzer Überblick. *Am. J. Trans. Res.* 5, 586-593.
- Schrenk-Siemens, K., Wende, H., Prato, V., Song, K., Rostock, C., Loewer, A., et al. (2015). PIEZO2 ist für die Mechanotransduktion in menschlichen Stammzellen-abgeleiteten Berührungszellrezeptoren erforderlich. *Nat. Neurosci.* 10-16. doi: 10.1038/nn.3894
- Sonnenschein, C., und Soto, A. M. (1999). *Die Gesellschaft der Zellen.* Oxford: Bios Scientific Publisher.
- Spencer, G. J., Hitchcock, I. S., und Genever, P. G. (2004). Neu entstehende neuroskeletale Signalwege: ein Überblick. *FEBS Lett.* 559, 6-12. doi: 10.1016/s0014-5793(04)00053-5
- Spencer, V. A., Xu, R., und Bissell, M. J. (2010). Genexpression in der dritten Dimension: die Verbindung zwischen ECM und Zellkern. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 15, 65-71. doi: 10.1007/s10911-010-9163-3
- Stelzer, I., Passetger, C., Ofner, M., Fuchs, R., Wallner-Liebmann, S., Gruber, H.-J., et al. (2015). *RegentK Therapy Mobilizes Regenerating Hematopoietic stem and Progenitor Cells to the Peripheral Blood Austrian Association of Molecular Life Sciences and Biotechnology 7th Annual Meeting.* Vienna: Österreichische Gesellschaft für Molekulare Biowissenschaften und Biotechnologie.
- Tang, Y.-Y., Ma, Y., Fan, Y., Feng, H., Wang, J., Lu, Q., et al. (2009). Das Zusammenspiel von zentralem und autonomem Nervensystem wird durch Kurzzeitmeditation verändert. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 8865-8870. doi: 10.1073/pnas.0904031106
- Tozzi, P. (2015a). Ein vereinheitlichendes neuro-fasziogenes Modell der somatischen Dysfunktion - zugrunde liegende Mechanismen und Behandlung - Teil 2. *J. Bodywork Move. Therapies* 19, 526-543. doi: 10.1016/j.jbmt.2015.03.002
- Tozzi, P. (2015b). Ein vereinheitlichendes neuro-fasziogenes Modell der somatischen Dysfunktion - zugrunde liegende Mechanismen und Behandlung - Teil 1. *J. Bodywork Mov. Therapies* 19, 310-326. doi:

- Tracey, K. J. (2007). Physiologie und Immunologie des cholinergen antiinflammatorischen Weges. *J. Clin. Investigat.* 117, 289-296. doi: 10.1172/jci30555
- Tseng, A.-S., Beane, W. S., Lemire, J. M., Masi, A., und Levin, M. (2010). Induktion der Regeneration von Wirbeltieren durch einen transienten Natriumstrom. *J. Neurosci.* 30, 13192-13200. doi: 10.1523/jneurosci.3315-10.2010

- Tseng, A.-S., und Levin, M. (2013). Das Knacken des bioelektrischen Codes: Probing endogenous ionic controls of pattern formation. *Communicat. Integrat. Biol.* 6:e22595. doi: 10.4161/cib.22595
- Turvey, M. T. (2015). Quantenähnliche Probleme auf der ökologischen Skala der Natur (die Skala von Organismen und ihrer Umgebung). *Mind Matter* 13, 7-44.
- Uexküll, T. V., und Wesiack, W. (1988). *Theorie der Humanmedizin. Grundlagen Ärztlichen Denkens und Handelns [Theory of Medicine. Foundations of Medical Thinking and Action]*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Ulrich, R. S. (1984). Der Blick durch ein Fenster kann die Genesung nach einer Operation beeinflussen. *Wissenschaft* 224, 420-421. doi: 10.1126/science.6143402
- Varela, F. J. (Hrsg.). (1979). *Grundsätze der biologischen Autonomie*. Oxford: Elsevier.
- Vattay, G., Salahub, D., Csabai, I., Nassimi, A., und Kaufmann, S. A. (2015). Quantenkritikalität am Ursprung des Lebens. *J. Phys.* 626:012023. doi: 10.1088/1742-6596/626/1/012023
- Venables, P. H. (1991). Autonome Aktivität. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 620, 191-207.
- Vos, W. K., Bergveld, P., und Marani, E. (2003). Niederfrequente Veränderungen der Hautoberflächenpotentiale durch Hautkompression: experimentelle Ergebnisse und Theorien. *Arch. Physiol. Biochem.* 111, 369-376. doi: 10.1080/13813450312331337621
- Werb, Z., und Chin, J. R. (1998). Die Umgestaltung der extrazellulären Matrix während der Morphogenese. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 857, 110-118. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10111.x
- Zeng, W.-Z., Marshall, K. L., Min, S., Daou, I., Chapleau, M. W., Abboud, F. M., et al. (2018). PIEZOs vermitteln die neuronale Wahrnehmung des Blutdrucks und den Barorezeptorreflex. *Science* 362, 464-467. doi: 10.1126/science.aa.u6324

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass die Forschung in Abwesenheit jeglicher kommerzieller oder finanzieller Beziehungen durchgeführt wurde, die als potenzieller Interessenkonflikt ausgelegt werden könnten.

Copyright © 2020 Ofner und Walach. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License (CC BY) verbreitet wird. Die Verwendung, Verbreitung oder Vervielfältigung in anderen Foren ist gestattet, sofern der/die ursprüngliche(n) Autor(en) und der/die Urheberrechtsinhaber genannt werden und die ursprüngliche Veröffentlichung in dieser Zeitschrift in Übereinstimmung mit der anerkannten wissenschaftlichen Praxis zitiert wird. Eine Nutzung, Verbreitung oder Vervielfältigung, die nicht mit diesen Bedingungen übereinstimmt, ist nicht gestattet.