

Manfred Sernetz:
Fraktale biologische Strukturen:
Chaos und Ordnung im Organismus

Sonderdruck aus:

**Berichte der Justus Liebig–Gesellschaft
zu Gießen e.V., Band 5**

Vorträge anlässlich der
Jahreshauptversammlungen 1996, 97 und 99
und der
Symposien 1996 und 1998

Gießen 2001

HERAUSGEBER

Justus Liebig–Gesellschaft
zu Gießen e.V.

Liebigstr. 12, D-35390 Gießen

www.liebig-museum.de

REDAKTION

Prof. Dr. M. Winnewisser

Priv. Doz. Dr. G. K. Judel

Dr. M. Müller

ISSN 0940–3426/5

Alle Rechte des Nachdrucks, auch das der Übersetzung in fremde Sprachen
vorbehalten

Fraktale biologische Strukturen: Chaos und Ordnung im Organismus

Manfred Sernetz

Institut für Biochemie und Endokrinologie
Justus-Liebig Universität Gießen

Mit dem Namen Liebig und seinen Arbeiten verbinden wir gewöhnlich den Beginn der organischen Chemie, der Chemie der lebenden Materie. Dies verstehen wir besonders unter zwei Aspekten, nämlich dem Beginn der chemischen Analyse der Komponenten des Organismus, sowie der Bestimmung des Bedarfs eines Organismus an „Substraten“ (S) und an Energie pro Zeit- und Masseneinheit. Damit werden Umsatzgrößen und Stoffwechselraten (dS/dt) erfaßt, um daraus wieder Umsatzbilanzen, die Beurteilung von Erträgen, Effektivitäten und Wirkungsgraden ableiten zu können. Bei Liebig lag das Gewicht noch auf der Erfassung des Bedarfs von Pflanzen an Mineralstoffen, aber seither entwickelte sich diese Thematik zu dem generellen Gebiet der vergleichenden Stoffwechselphysiologie von Mensch und Tier. Heute charakterisieren wir den lebenden Organismus als ein offenes, energie-dissipatives System [1-4]. Ständiger Austausch von Materie und Energie dient zum Aufbau und Erhalt der Strukturiertheit und der Funktionen des Organismus in einem Fließgleichgewicht (steady state) fern vom thermischen Gleichgewicht. Der Organismus ist ein über viele Maßstabsbereiche (Skalen) hochkompartimentiertes Mehrphasensystem. In reaktionskinetischer Hinsicht erfolgen Umsetzungen im Organismus unter den Bedingungen heterogener Katalyse, das heißt unter der Wechselwirkung von Reaktion und Transport. Insofern ist ein Organismus auch mit einem kontinuierlichen Bioreaktor zu vergleichen (Abb. 1), in dem man eine stationäre katalytische Phase (Zellen, Gewebe) und eine flüssige, getriebene Phase (Blut) für den Transport der Substrate unterscheidet. Hohe Stoffübergangsraten zwischen beiden Phasen werden durch Konvektion erreicht, sei es durch turbulente Mischung in einem Bioreaktor oder durch ein hochverzweigtes Gefäßsystem im Organismus. Es ist daher adäquat, die Kinetik von Umsetzungen in Organismen in der Sprache der Kinetik von Reaktoren zu beschreiben, da sich beide in vieler Hinsicht kinetisch wie strukturell entsprechen (Tab. 1).

Organismen	kontinuierliche Bioreaktoren
offene, getriebene, energie-dissipative, heterogen-katalytische und fraktal strukturierte Systeme	
Lebewesen, z.B. Säugetiere, experimentelle Analyse ihrer physiologischen Funktionen	Technische Systeme, z.B. CSTR, experimentelle Analyse ihrer reaktionskinetischen Eigenschaften
Metabolismus, Stoffwechselraten	Umsatzraten im Fließgleichgewicht
Heterogene Katalyse	
Kompartimentierte, katalytische Mehrphasensysteme (Fest-, Flüssig-, Gasphase), die stationäre Phase ist Träger der katalytischen Aktivität (Enzyme), die flüssige, getriebene Phase dient dem Transport der Reaktanden	
Zellen sind die autonomen katalytischen Baueinheiten, das Gewebe oder Parenchym ist die stationäre Phase mit intrazellulär gebundenen Enzymen	Suspension poröser Enzymträgerpartikeln oder Membranen mit immobilisiertem Enzym als stationäre Phase
Verteilung der Substrate mittels des Blutes als getriebene Phase durch das Herz	Mischung der Lösung der Substrate und der Enzymträgerphase durch Rührwerke
Kinetik: Heterogene Katalyse, der Umsatz ist bestimmt durch die Wechselwirkung von enzymatischer Reaktion und konvektivem oder konduktivem Transport, Transportlimitierter Umsatz	
Quasi-turbulente Mischung mittels eines fraktalen Gefäßsystems, Clearanceprozesse nach Reaktionen erster Ordnung, exponentielle Verweilzeitverteilungen, Allometrie charakteristischer Zeitkonstanten	Turbulente Mischung unter hohem Energieeintrag durch Rühren, exponentielle Verweilzeitverteilungen entsprechend den Verdünnungsraten des Reaktors, Skalenabhängigkeit charakteristischer Zeitkonstanten
Allometrie des Stoffwechsels	Scaling des Umsatzes
Größenabhängigkeit volumenspezifischer Umsatzraten, Zeitkonstanten und Frequenzen	
Fraktale Struktur	
Fraktale Verzweigung der Transportgefäße, fraktale Faltung des Gewebes, fraktale Grenze zwischen stationärer und flüssiger Phase, ergodische Trajektorien der Zellen im Gefäßsystem, Percolation der stationären und flüssigen Phase vom makroskopischen bis zum intrazellulären und molekularen Maßstab	Turbulenz als dynamisches Äquivalent einer fraktalen Struktur, ergodische Trajektorien der Trägergelpartikeln im gerührten Bioreaktor, Percolation der stationären und flüssigen Phase in der offenen Porosität des Polymergels der Enzymträgerpartikeln
Optimierung von Wirkungsgraden durch Reduzierung von Transportwiderständen, Maximierung von Austauschflächen, Minimierung von Diffusionswegen	

Tabelle 1: Kinetische und strukturelle Entsprechungen zwischen Organismen und kontinuierlichen Bioreaktoren

Nun hat Liebig zu seiner Zeit bereits sicher die Frage interessiert, welcher Zusammenhang zwischen dem Bedarf eines Organismus an einem Nährstoff oder an Energie und seiner Größe besteht, eine Frage, die aber erst sehr viel später experimentell mit verschiedenen Methoden untersucht werden konnte. Geeignete Meßgrößen für Umsätze von Substraten (dS/dt) als Funktion der Größe eines Organismus (Masse M oder Volumen V) sind zum

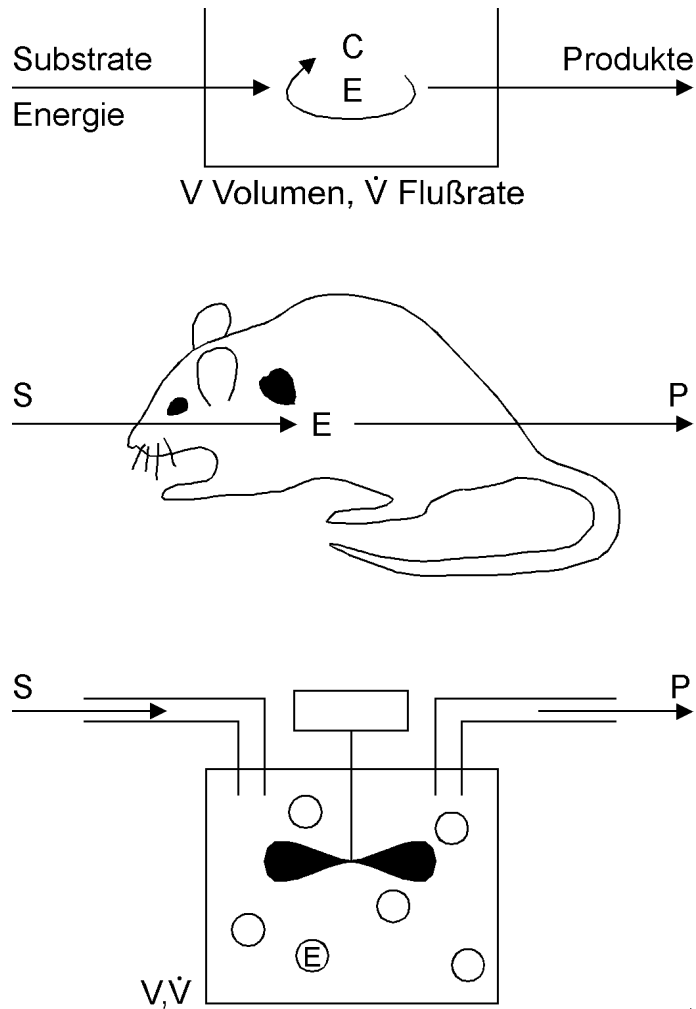


Abbildung 1: Vergleich von Organismen und Bioreaktoren als offene, energie-dissipative Systeme mit transportlimitierter, heterogener Katalyse. S Substrate, P Produkte, E in der stationären Phase gebundene Enzyme, C Konzentrationen intermediärer Verbindungen, V Volumen, \dot{V} Flußraten

Beispiel O_2 -Verbrauchsrate oder CO_2 -Produktionsrate (mol/s), Funktionsmaße für Organleistungen wie die Nieren-Clearancen für Wasser (ml/min) oder der Energie-Grundumsatz (J/s oder $kcal/d$). Gehen wir zur Beantwortung dieser Frage zunächst aus von einem kleinen Säugetier, sagen wir einer Maus, mit einer bestimmten Masse (g), einem bestimmten Volumen (ml) und einem bestimmten Umsatz dS/dt . Eine erste triviale Aussage wird nun sein, daß eine Anzahl n solcher Mäuse wohl den n -fachen Umsatz erbringen oder den n -fachen Bedarf an einem Substrat haben wird. Nicht so einfach aber ist die Antwort auf die Frage nach dem Umsatz oder Bedarf eines n -fach schwereren, ähnlichen Tieres, also zum Beispiel einer Ratte: Wächst

der Umsatz proportional dem Gewicht? Die Antwort darauf konnte Liebig noch nicht wissen, aber vielleicht ahnte er schon etwas von der Problematik, die experimentell erst in unserem Jahrhundert in der vergleichenden Stoffwechselphysiologie untersucht wurde und zu einem überraschenden Ergebnis führte.

Bei ähnlichen Organismen (z. B. Säugern) folgen die Umsatzraten $U = dS/dt$ der Körpermasse M entsprechend einer Potenzfunktion mit gebrochenem Exponenten b . Der Zusammenhang wird wegen des großen, experimentell erfaßten Meßbereichs von etwa fünf Dekaden (von der Maus bis zum Elefanten) üblicherweise in einem $\log U - \log M$ - Diagramm dargestellt, in dem er eine Gerade mit der Steigung b ergibt. Da das mittlere spezifische Gewicht (M/V) der Tiere mit $\varrho \approx 1$ konstant bleibt, kann derselbe Zusammenhang besser auch über dem Volumen V formuliert werden (Abb. 2,a)

$$U = \frac{dS}{dt} = a \cdot V^b \quad (1)$$

Der experimentell mit hoher Genauigkeit ermittelte Wert des Exponenten liegt bei $b \approx 0.74$ [1].

Konventionell definiert man spezifische Größen durch Bezug der Meßgröße auf die Masse oder das Volumen. Der Bezug der Umsatzraten auf das Volumen führt hier aber zu der Aussage, daß so definierte spezifische Stoffwechselraten (U/V) mit der Größe (V) der Organismen abnehmen.

$$\frac{U}{V} = a \cdot V^{b-1} \quad (2)$$

Dieser eigenartige Befund wird in der Biologie und vergleichenden Stoffwechselphysiologie das „Gesetz der Stoffwechselreduktion“ oder genauer das „Gesetz der Reduktion spezifischer Stoffwechselraten“ genannt (Abb. 2,b). Es besagt, daß ein kleiner Organismus (z. B. Maus) pro Volumeneinheit wesentlich mehr „verheizt“ als ein großer (z. B. Mensch). Dies ist aber nicht, wie lange postuliert, eine artspezifische oder etwa genetisch bedingte Eigenschaft. Vielmehr weisen isolierte Zellen dieser Organismen unter gleichen experimentellen Bedingungen in einem Reaktor gleiche Umsatzraten auf [1], haben also in vitro sozusagen ihre unterschiedliche Herkunft vergessen.

Das für die Physiologie Auffallende und Befremdliche an diesem Gesetz war aber, daß die Stoffwechselraten weder dem Volumen ($V^1 = L^3$) direkt proportional sind, noch einer Fläche („Körperoberfläche“), soweit aus der

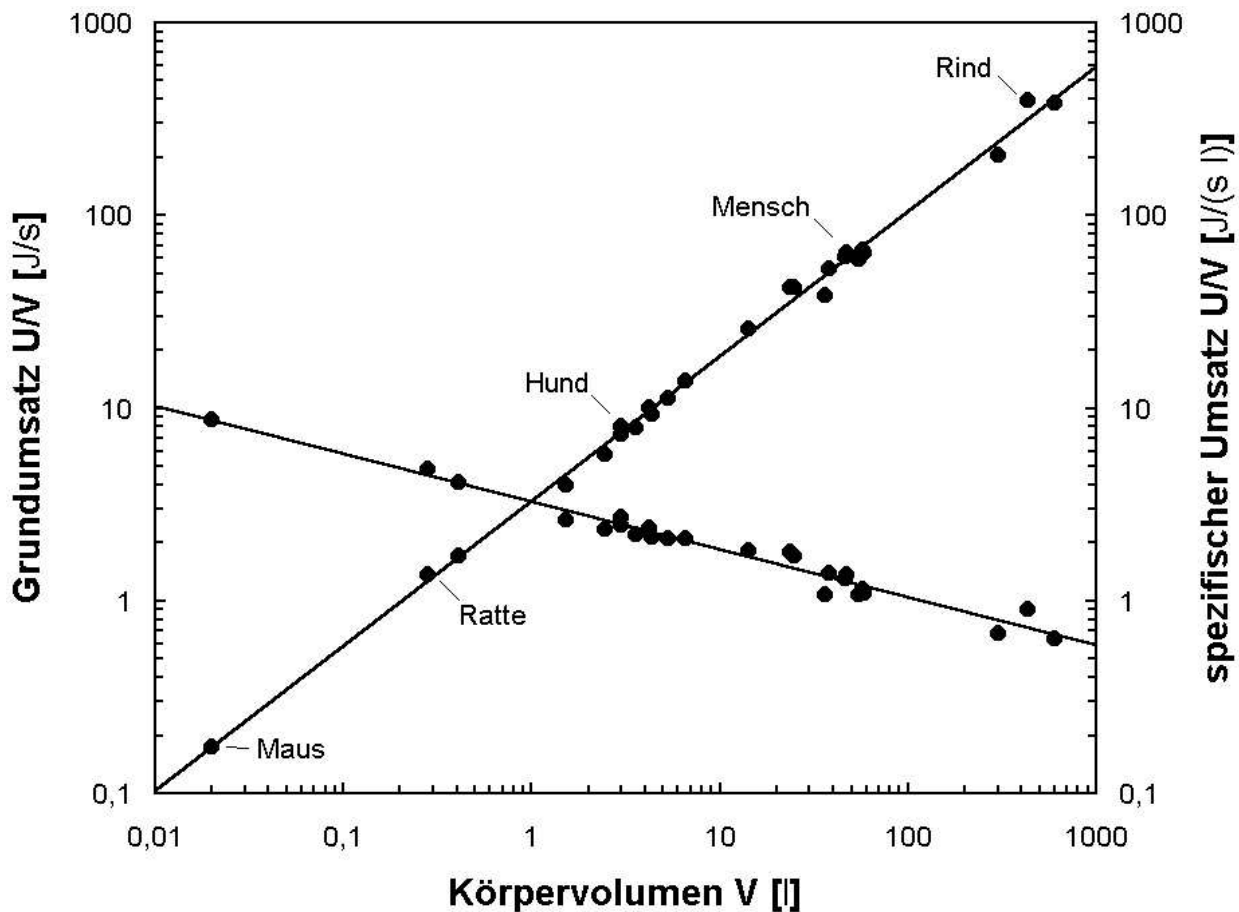


Abbildung 2: Das Gesetz der Reduktion spezifischer Stoffwechselraten. a) Grundumsatz $[J/s]$, b) Volumen-spezifischer Grundumsatz $[J/(s \cdot l)]$ als Funktion der Größe (Volumen $V[l]$) von Säugern (nach [1]).

Geometrie ähnlicher Körper die Fläche aus dem Volumen als $V^{2/3} = L^2$ abgeleitet wurde. Vielmehr bedeutet der experimentelle Befund V^b ein fremdartiges Maß, $\alpha\lambda\lambda\omicron\mu\epsilon\tau\rho\nu$, mit einer nicht-ganzzahligen Dimension zwischen einer Fläche und einem Volumen. Dieser lange nicht verstandene Befund führte in der Biologie zu dem eher resignativen Begriff Allometrie. Was aber ist das für ein Objekt V^b , insbesondere hier mit den Zahlenwerten $V^{0.74} = L^{3 \cdot 0.74} = L^{2.22}$, das von der Dimension weniger als ein Volumen L^3 und mehr als eine Fläche L^2 ist?

Der Schlüssel zu dieser Frage bietet sich in der fraktalen Geometrie, die seit gerade 20 Jahren von Benoit B. Mandelbrot [5, 6] eingeführt wurde und inzwischen in den naturwissenschaftlichen Disziplinen zu einem neuen

und mächtigen Werkzeug für die Analyse komplexer Strukturen und Prozesse wurde [7]. Die fraktale Geometrie erweitert den euklidischen Dimensionsbegriff der uns vertrauten ganzzahligen, topologischen Dimensionen D_T (Dimension 0 für Punkte oder Ereignisse, 1 für Linien, 2 für Flächen, 3 für Volumina und n für n -dimensionale Objekte) durch Verallgemeinerung auch auf gebrochene, fraktale Dimensionen D_F . Wir erhalten dadurch ein neues, quantitatives Maß zur Beschreibung komplexer, nämlich fraktaler Strukturen, deren Eigenschaften sich einer Beschreibung mit einem topologischen Maßstab (D_T) der euklidischen Geometrie gerade durch ihre Strukturiertheit entziehen, indem sie der Messung in eine dem Maßstab fremde Dimension ausweichen.

Fraktale sind Strukturen, bei denen eine Konstruktionsvorschrift rekursiv und iterierend über einen großen Maßstabsbereich immer wieder auf sich selbst angewendet wird. Für eine Unterteilung einer Linie zum Beispiel könnte die Vorschrift heißen „zerteile dich, verzweige, falte, verlängere dich und wiederhole den Vorgang iterativ auf jedem neu entstandenen Element“. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen: In jedem Maßstab, bei jeder Vergrößerung taucht dieselbe Strukturierung auf, jedes Detail ähnelt dem Ganzen, das Objekt ist selbstähnlich. Die Eigenschaft Länge oder Oberfläche ist dann keine Konstante mehr, sondern eine Funktion der Auflösung oder des Maßstabs, unter denen man das Objekt betrachtet. Insbesondere wächst diese Eigenschaft über alle Grenzen, je feiner der angelegte Maßstab oder je höher die Auflösung ist. Schließlich liefert die Intensität dieses Zuwachses die fraktale Dimension als ein Maß dafür, wie stark sich ein Objekt einer Messung mit einem euklidischen Maßstab der Dimension D_T (zum Beispiel L^1 , L^2) durch seine Strukturiertheit entzieht, indem es in eine dem Maßstab fremde Dimension D_F ausweicht. Der Zusammenhang folgt bei selbstähnlichen Strukturen einer Potenzfunktion zwischen Maßstab x und Meßgröße y mit einem Exponenten D , dessen Wert ein Maß für die Intensität, Stärke, Energie der Unterteilungsvorschrift ist

$$y = a \cdot x^{-D} \quad (3)$$

Ein Beispiel für ein selbstähnliches, rein mathematisch durch Wiederholung einer Verzweigungs- und Verkürzungsvorschrift erzeugtes Fraktal sei in Abbildung 3 gezeigt, bei dem wir sofort die Vorstellung „Farnblatt“ assoziieren.

Damit aber sind wir bei der Anschaulichkeit der fraktalen Geometrie

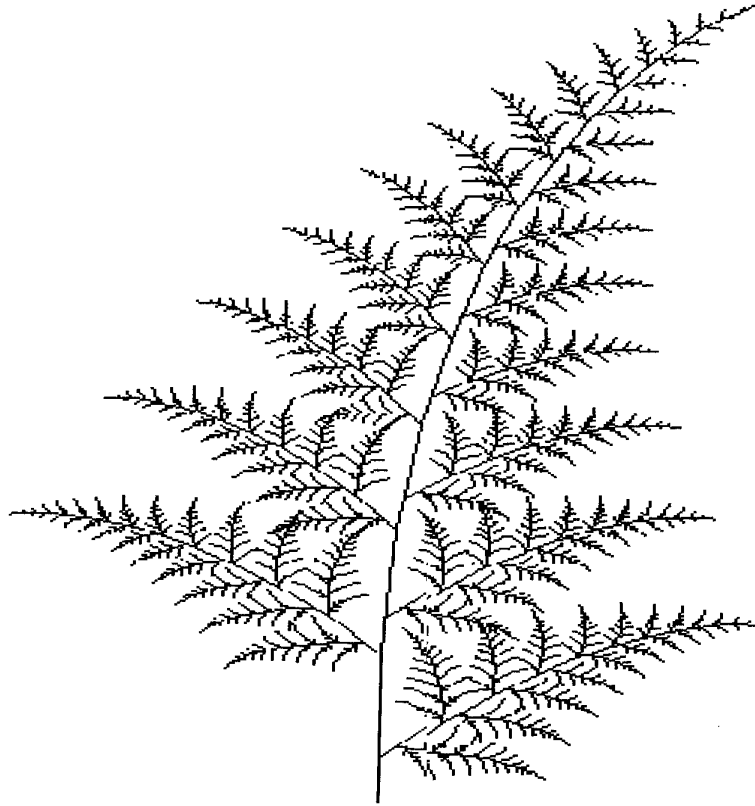


Abbildung 3: Ein durch eine rekursive Rechnervorschrift generiertes Fraktal (Farnblatt)

und Selbstsimilarität für die Charakterisierung vieler Strukturen in der Biologie gelangt, die uns in bestimmten Maßstabbereichen solche selbstsimilaren Eigenschaften zeigen und daraus ihre Komplexität beziehen. Anschauungsbeispiele für fraktale biologische Objekte, die wir im zweidimensionalen einbettenden Raum, d. h. in einer Fläche betrachten, seien Farnblätter, Fächer-Korallen, Pilzhyphenkolonien [8, 9]. Wir fragen nach dem Umfang solcher Objekte. Sind es Objekte mit eher flächigen oder linearen Eigenschaften? Beispiele für Objekte im dreidimensionalen einbettenden Raum seien die Oberflächen von Blumenkohl, Broccoli romanesco, Knochentrabekeln [10], Badeschwämme, Wacholderzweige, Dolden, aber auch poröse Gebilde wie der Bereich der Alveolen in der Lunge, sowie insbesondere die Struktur von Gelen im molekularen Bereich, etwa bei vernetzten Polysaccharidgelen [11-14] oder Geweben wie Cornea und Knorpel [12].

Wie analysiert man nun mit Rechnermethoden die geometrischen Eigenschaften eines Fraktals, den Zuwachs an Struktur, wie bestimmt man die fraktale Dimension D_F ? Von mehreren Verfahren führe ich hier nur die

sogenannte Masse-Radius-Analyse an. Ausgehend von beliebig gewählten Massenpunkten des digitalisierten Datensatzes eines zu untersuchenden Objekts schlägt man Kreise, beziehungsweise Kugeln mit wachsendem Radius und mißt die Zunahme an Objektmasse (pixel oder voxel), die sich mit der Vergrößerung des Maßstabs Radius ergibt. Bei linearen, flächigen oder voluminösen euklidischen Objekten liefert die Massenzunahme die uns gewohnten topologischen Dimensionen D_T 1, 2 beziehungsweise 3, dagegen nimmt bei fraktalen Objekten die Masse entsprechend ihrer Strukturiertheit mit der fraktalen Dimension D_F zu.

Dieses Vorgehen möchte ich nun im folgenden an der Bestimmung der fraktalen Eigenschaften der Verzweigung des Blutgefäßsystems demonstrieren, insbesondere am Beispiel der Arterienverzweigung einiger Organe (Niere, Plazenta), die wir in der eigenen Arbeitsgruppe experimentell untersucht haben [15-22]. Die Oberfläche der Gefäßsysteme stellt schließlich die Grenzfläche zwischen dem Blut und dem Gewebe dar, über die der Transport aller Metabolite erfolgt. Bei der Plazenta ist diese Oberfläche sogar die Grenzfläche zwischen zwei Organismen, Mutter und Embryo. Welche fraktalen Eigenschaften hat das Blutgefäßsystem, welche Dimension hat seine Oberfläche?

Um dies zu untersuchen, haben wir nach einem klassischen Verfahren sogenannte Korrosionsausgußpräparate der Gefäße von Organen hergestellt. Man injiziert dazu eine Polymer-Lösung in die Hauptarterie des Organs, läßt die Lösung in den Gefäßen aushärten, mazeriert dann das Gewebe in Kalilauge und erhält damit den Ausguß des Gefäßsystems. Um an diesem offensichtlich fraktalen Objekt eine Masse-Radius-Analyse durchzuführen, müssen davon digitalisierte Datensätze im dreidimensionalen Raum im Computer erzeugt werden. Hierfür haben wir wieder zwei Techniken verwendet, nämlich zum einen die NMR-Computertomographie direkt am gesamten Präparat und zum anderen eine von uns entwickelte, spezielle Serienschicht-Technik. Das Korrosionspräparat wird erneut in einen anders gefärbten Kunststoff gegeneingebettet und der erhaltene Block auf einer Drehbank in feinen Schichten abgedreht. Eine CCD-Kamera auf der Drehbankachse nimmt die Frontflächen mit den Durchstoßpunkten der Gefäße auf und überträgt die Bilder in einen Computer zur Rekonstruktion des digitalisierten Datensatzes (Abb. 4). Wir erreichen damit eine isotrope Auflösung von 0.1 mm. Die Datensätze haben eine Größe von mehr als 10^6 Datenpunkten.

Die Auswertung erfolgt durch die Masse-Radius-Analyse im 3D-Raum,

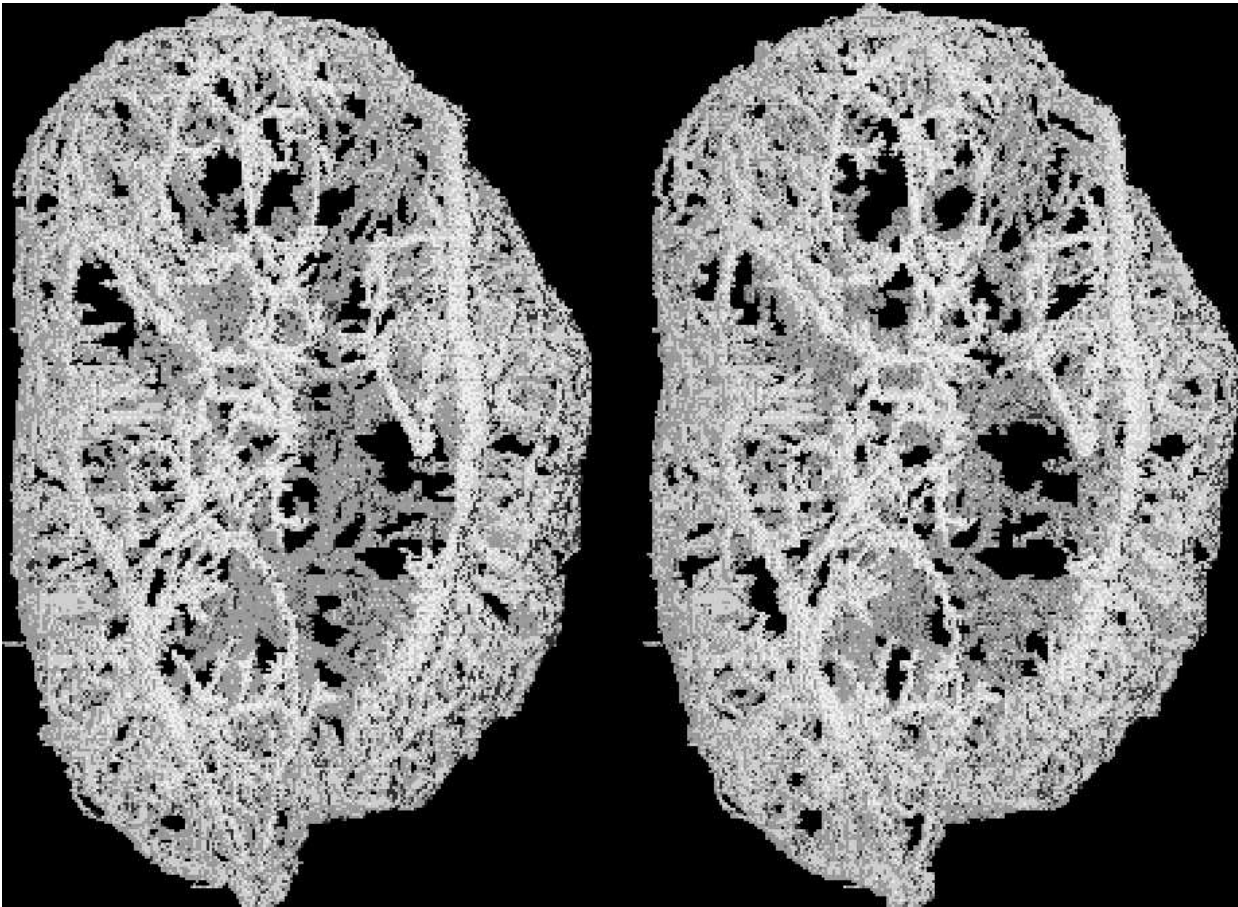


Abbildung 4: Das Gefäßsystem der fetalen Arterien eines Rinderplazentoms als natürliches Fraktal. 3D-Datensatz eines Ausgußpräparates als Grundlage für die Masse-Radius-Analyse in Stereodarstellung (nach [24]).

indem Kugeln mit wachsendem Radius um beliebige Punkte des Datensatzes geschlagen werden und der Massenzuwachs mit der Zunahme des Radius gemessen wird. Bei logarithmischer Auftragung (*lg Masse vs. lg Radius*) skaliert der mittlere Massenzuwachs über einem gewissen Bereich mit einer Steilheit, die der mittleren fraktalen Dimension des Gefäßsystems und seiner Oberfläche entspricht. Da der Massenzuwachs von den einzelnen Ausgangspunkten der Analyse unterschiedlich ausfällt, erhält man außerdem auch die Dispersion der fraktalen Dimension, sowie Darstellungen der räumlichen Verteilung der lokalen Dimensionswerte, wenn man den Koordinaten der Ursprungspunkte die lokalen Dimensionswerte farbcodiert zuordnet [17].

Die Untersuchungen zeigen, daß die Verzweigungen der Arterien und ihre Oberfläche in bestimmten Bereichen und damit auflösungsabhängig [15,

16] nicht-homogene Fraktale [18] darstellen, die in unterschiedlichen Maßstabsbereichen und auch räumlich unterschiedliches Skalenverhalten aufweisen. In dem hier erfaßten Bereich bis zu den Arteriolen sind es vereinfacht Fraktale mit einer mittleren globalen Dimension von etwa 2.2 bis 2.3 [17-21].

Gleichbedeutend neben der Analyse fraktaler Strukturen steht auch ihre Simulation mittels Computer, sowie daraus wieder die Modellierung und Herstellung technischer Gefäßsysteme mit definierbaren fraktalen Eigenschaften (Abb. 5). Diese Modelle können dazu dienen, das Fließverhalten und die Mischungscharakteristik fraktaler Gefäßsysteme rechnerisch und experimentell zu ermitteln [22]. Anwendungen hierfür sind zum Beispiel die Ermittlung der Übertragungsfunktion eines Organs, der Weglängenverteilung des Gefäßbaums, der Verweilzeitverteilung des Blutes in der Gefäßbahn und die Charakterisierung der Bereiche konvektiven Transports und diffusiven Stoffaustausches zum Gewebe [3]. Es ist aber auch in der Biotechnologie von höchstem Interesse, Verteilungs- und Gefäßsysteme etwa für Bioreaktoren mit fraktalen Eigenschaften zu entwickeln, um damit durch die biologische Evolution dynamisch optimierte Konstruktionen höchster Komplexität aus der Natur zu übernehmen und für technische Anwendungen nutzbar zu machen.

Welche Konsequenzen lassen sich nun aus der fraktalen Charakterisierung des Blutgefäßsystems für das Verständnis des Aufbaus eines Organismus und daraus resultierender Eigenschaften und Funktionen ableiten? Stellvertretend für den gesamten Organismus möchte ich das anhand der Gefäßausgüsse eines Organs, nämlich an je einem Arterien- und einem Venenausguß einer Niere demonstrieren. Jeder dieser Ausgüsse mit definiertem Volumen bildet in seiner filigranen Verästelung das Organ nahezu ab, beide stellen jedoch nur unterschiedliche Negative des Organs dar und passen darüber hinaus noch vollständig ineinander, ohne sich - bis auf die Kapillarenden - zu berühren. Das Positiv des Organs, das eigentliche Gewebe, ist somit nur die Grenze zwischen diesen beiden Volumina der Negative, nach euklidischer Geometrie also eine Fläche, nach fraktaler Geometrie aber eine über einen weiten Maßstabsbereich in die dritte Dimension gefaltete fraktale Fläche mit der Dimension $D_F \approx 2.25$. Es ist überraschend, daß die alten Anatomen das Gewebe intuitiv treffend Parenchym nannten, *το παρεγχυμα*, wörtlich „das dazwischen Hineingessene“. Der Vielzellorganismus erhält sich während seiner Entwicklung und seines Wachstums

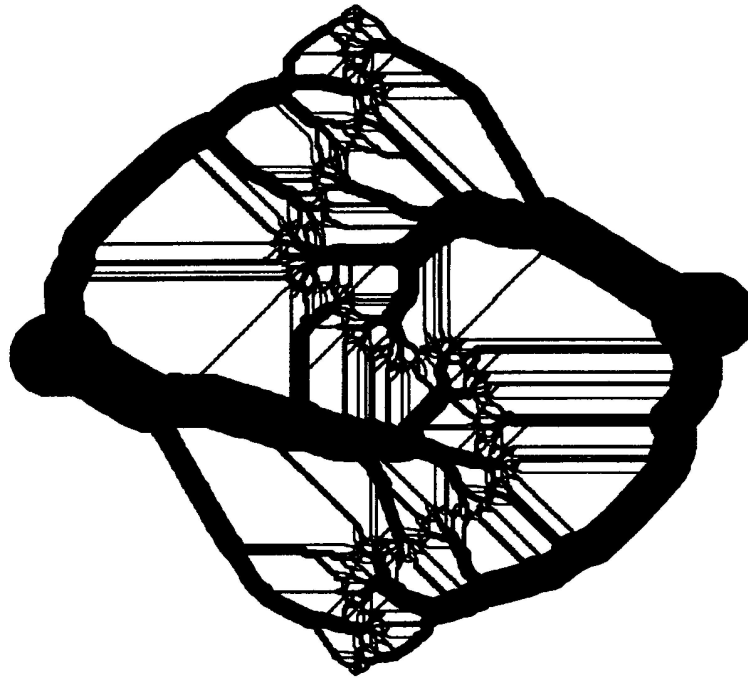


Abbildung 5: Technisches 2D-Gefäßmodell eines rechnergenerierten Arterien-Venen-Systems mit einer fraktalen Gewebegrenze (nach [22]).

möglichst seine Flächigkeit durch Faltung über viele Skalen. Er erzielt damit Maximierung seiner Austauschflächen und Minimierung der Diffusions- und Transportwege. Der Organismus ist somit nicht so sehr als etwas Voluminöses, sondern vermöge seiner Strukturiertheit gerade als ein ziemlich flächiges, fraktales Wesen anzusehen.

Die Änderung der fraktalen Dimension eines Objekts durch Faltung läßt sich sehr anschaulich mit einem Blatt Papier demonstrieren, das man zu einem Papierkugelchen knäult und dem damit je nach Intensität der Faltung eine Dimension von $2 < D_F < 3$ zukommt. Ebenso kann man die Gewebe des Körpers als einen flächigen Zellverband ansehen, der sich unter Erhalt einer möglichst großen Oberfläche in die dritte Dimension wölbt und faltet und quasi auf beiden Seiten durch je ein arterielles und venöses, fraktal strukturiertes Gefäßsystem versorgt und entsorgt wird. Durch diese Konstruktion liegt praktisch jede Zelle des Organismus nahe an der Oberfläche des Körpers, wenn man damit diese riesige innere, für den Stoffwechsel relevante Oberfläche versteht, und nicht wie konventionell die äußere, eher isolierende Oberfläche (Haut) eines nur scheinbar voluminösen Objekts.

Aus der fraktalen Konstruktion der Gefäßbahn ergeben sich aber auch noch überraschende dynamische Konsequenzen. Die Strömung des Blutes

kann im Gefäßsystem überall laminar gehalten werden, das heißt mit geringem Strömungswiderstand und mit kleinen Reynoldszahlen bei geringem Leistungseintrag durch das Herz als Pumpe; trotzdem erzielt das Gesamtsystem aber dank der fraktalen Gefäßarchitektur eine höchst effektive turbulente Mischungscharakteristik zwischen stationärer, fester Phase und getriebener, flüssiger Phase des Biorektors Organismus, wie man sie in einem technischen Bioreaktor nur unter sehr hohem Leistungseintrag durch turbulentes Rühren erreichen kann. Ein experimenteller Beleg für diese durch die fraktale Durchdringung der Phasen erzielte turbulente Mischung und damit optimierte Versorgung der Zellen sind die seit langem bekannten, aber ohne eine solche Interpretation hingenommenen exponentiellen Verweilzeitverteilungen gelöster Moleküle in der Blutbahn, wie sie der Definition jeder Clearance in der Medizin und der Pharmakokinetik nach Reaktionen 1. Ordnung $dS/dt = -kS$ zugrunde liegen.

Wie in jedem turbulent gemischtem System sind auch in der Blutbahn trotz lokal laminarer Strömung die Trajektorien transportierter Partikel ergodisch, deterministisch chaotisch. Dies läßt sich mit folgendem Gedankenexperiment veranschaulichen. Die Wege zum Beispiel zweier zu einem bestimmten Zeitpunkt beliebig nahe benachbarter roter Blutkörperchen, Erythrozyten, bleiben nicht wie in einer laminaren Strömung einander linear zugeordnet, sondern werden im nächsten Augenblick an den Gefäßverzweigungen exponentiell auseinander geführt, ihre Wege sind nicht vorhersagbar. Bei hinreichend langer Beobachtung aber würden ihre quasi stroboskopisch registrierten Positionen das gesamte anatomische System und seine innere Hierarchie abbilden. Jeder anatomische Querschnitt durch den Körper ist in diesem Sinne mit den Durchstoßpunkten einer solchermaßen beobachteten Trajektorie eines Erythrozyten als ein Poincaré-Schnitt durch einen „strange attractor“, nämlich den Organismus zu verstehen.

In einem technischen Bioreaktor maximiert turbulente Vermischung der katalytisch aktiven festen Phase mit der flüssigen Phase der Substrate die Effektivität oder den Wirkungsgrad η des heterogen-katalytischen Systems. Der Wirkungsgrad $\eta = (dS/dt)_{het}/(dS/dt)_{hom}$ ist das Verhältnis zwischen der effektiv im heterogenen System erzielten Umsatzrate $(dS/dt)_{het}$ und der im homogenen System ohne Transportlimitierung maximal erzielbaren Umsatzrate $(dS/dt)_{hom}$. Übertragen auf Vielzell-Organismen bedeutet dies, daß die Natur in der Evolution durch das Konzept fraktaler Organisation Umsetzungen mit hohen Wirkungsgraden erreicht und erhält.

Die Verallgemeinerung des Dimensionsbegriffes auf fraktale Dimensionen läßt sich analog zur Beschreibung geometrischer Objekte auch zur Charakterisierung von Prozessen, d. h. zeitlichen Verläufen physikalischer Größen anwenden. Während bei geometrischen Fraktalen die Abweichung der fraktalen Dimension von der topologischen Dimension eine quantitative Aussage über den Grad der Strukturiertheit macht, deuten fraktale Dimensionen der Zeit auf ein verändertes Ausmaß von Kooperativität hin [23].

Kommen wir damit zurück zum Gesetz der Reduktion spezifischer Umsatzraten, um daran anknüpfend eine letzte, provokative Frage zu stellen: Wenn nach diesem Gesetz große Organismen gegenüber kleinen geringere spezifische Umsatzraten haben, arbeiten sie dann auch mit geringerem Wirkungsgrad? Warum aber sind sie dann im Verlauf der Evolution im Überlebenskampf der Tüchtigsten nicht ausgestorben? Warum kann es also etwa Elefanten neben Mäusen geben? Die Lösung fällt unter dem vorher gesagten jetzt leicht und die Behauptungen entpuppen sich als Scheinargumente: Das Gesetz der Reduktion spezifischer Umsatzraten ergab sich allein aus der bisherigen Wahl des klassischen, aber hier falschen, weil euklidischen Bezugsmaßes Volumen V oder Masse M . Bei strukturierten Systemen müssen wir den Begriff spezifischer Größen erweitern durch den Einbezug auch fraktaler Bezugsmaße. Organismen sind eben nicht durch ihr unstrukturiertes Volumen L^3 oder die dazu proportionale Masse M charakterisiert. Als fraktalen Wesen kommt ihnen vielmehr als adäquates Maß ein „allometrisches“ Maß $L^{3b} = L^D$ mit fraktaler Dimension D zu. Setzt man also unter dieser, durch fraktale Bezugsmaße erweiterten Definition spezifischer Größen das fraktale Wesen Organismus zum Bezugsmaß von Umsatzraten, so erhält man $U_{spez,frakt} = (dS/dt)/L^D = konstant$. Als fraktale Wesen sind dann aber alle ähnlich strukturierten Organismen unterschiedlicher Größe (Maus bis Elefant) gleich effektiv und können nebeneinander existieren. Damit aber löst sich sozusagen das Gesetz der Stoffwechselreduktion der Physiologie in Wohlgefallen auf. Retrospektiv war dann das Gesetz der Stoffwechselreduktion nur ein früher experimenteller Hinweis darauf, daß es fraktale Strukturen schon gab, lange bevor diese „erfunden“ wurden.

Literatur

- [1] SERNETZ, M., GELLÉRI, B. UND HOFMANN, J. : *The organism as bioreactor. Interpretation of the reduction law of metabolism in terms*

- of heterogeneous catalysis and fractal structure*. J. Theoretical Biology **117** (1985), S. 209-239.
- [2] SERNETZ, M., BITTNER, H.R. UND WILLEMS, H.: *Organismen als Bioreaktoren: Fraktale Struktur und heterogene Katalyse*. Die Umschau **86** (1986), S. 582-587.
- [3] SERNETZ, M., WILLEMS, H. UND BITTNER, H.R.: *Fractal Organization of Metabolism*. In: WIESER, W. UND GNAIGER, E. (Hrsg.): *Energy Transformations in Cells and Organisms*. – Proceedings of the 10th ESCPB-Conference, Innsbruck, 5.-9.9.1988, G.Thieme, Stuttgart (1989), S. 82-90.
- [4] SERNETZ, M.: *Organisms as open systems*. In: NONNENMACHER, T.F., LOSA, G.A. UND WEIBEL, E. (Hrsg.): *Fractals in Biology and Medicine*, Birkhäuser-Verlag, Basel, Boston, Berlin (1994), S. 232-240.
- [5] MANDELROT, B.B.: *Fractals - Form, Chance, and Dimension*. W.H. Freeman and Co., San Francisco (1977)
- [6] MANDELROT, B.B.: *Die fraktale Geometrie der Natur*. Birkhäuser Verlag, Basel, Boston (1987)
- [7] PEITGEN, H-O., JÜRGENS, H. UND SAUPE, D.: *Chaos and Fractals, New Frontiers of Science*. Springer-Verlag New York (1992)
- [8] OBERT, M.: *Microbial Growth Patterns: Fractal and Kinetic Characteristics of Patterns Generated by a Computer Model to Simulate Fungal Growth*. Fractals **1** (1993), S. 354-374.
- [9] OBERT, M., PFEIFER, P. UND SERNETZ, M.: *Microbial Growth Patterns Described by Fractal Geometry*. J. Bacteriology **172** (1990), S. 1180-1185.
- [10] WLCZEK, P., ODGAARD, A. UND SERNETZ, M.: *Fractal 3D analysis of blood vessels and bones*. In: ENCARNACÃO, J.L., PEITGEN, H.-O., SAKAS, G. UND ENGLERT, G. (Hrsg.): *Fractal Geometry and Computer Graphics*. Springer, Berlin, Heidelberg (1992), S. 240-250.
- [11] SERNETZ, M.: *Fractal structure of gels determined by size exclusion chromatography or equilibrium techniques*. In: KAHOVEC, J. (Hrsg.): *Macromolecules 1992*. – Proceedings of the 34th IUPAC-Symposium

- on Macromolecules, Prague, July 13-18 1992, VSP, Utrecht (1993) S. 423-429.
- [12] SERNETZ, M., BITTNER, H.R., BACH, P. UND GLITTENBERG, B.: *Fractal characterization of the porosity of organic tissue by interferometry*. In: RODRIGUEZ-REINOSO, F. ET AL. (Hrsg.): *Characterization of Porous Solids II.*, Elsevier, Amsterdam (1991), S. 141-150
- [13] SERNETZ, M., BITTNER, H.R., WILLEMS, H. UND BAUMHOER, C.: *Chromatography*. In: AVNIR, D. (Hrsg.): *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry: Surfaces, Colloids, Polymers*. Kap. 4.2.3., John Wiley & Sons Ltd., Chichester (1989), S. 361-379.
- [14] SERNETZ, M., BITTNER, H.R., BAUMHOER, C., SCHWARZ, S. UND WILLEMS, H.: *Interferometric determination and fractal characterization of gel porosity*. In: UNGER, K.K., ROUQUEROL, J., SING, K.S.W. UND KRAL, H. (Hrsg.): *Characterization of Porous Solids (Stud. Surface Sci. Catal. 39)*, Elsevier, Amsterdam (1988), S. 461-472
- [15] BITTNER, H.R. UND SERNETZ, M.: *Selfsimilarity Within Limits: Description with the Log-Logistic Function*. In: PEITGEN, H.-O., HENRIQUES, J.M. UND PENEDO, L.F. (Hrsg.): *Fractals in the Fundamental and Applied Sciences.*, Elsevier, Amsterdam (1991), S. 47-58.
- [16] BITTNER, H.R.: *Limited Selfsimilarity*. In: ENCARNACÃO, J.L., PEITGEN, H.-O., SAKAS, G. UND ENGLERT, G. (Hrsg.): *Fractal Geometry and Computer Graphics*. Springer, Berlin, Heidelberg (1992), S. 231-239.
- [17] SERNETZ, M., JUSTEN, M. UND JESTCZEMSKI, F.: *Dispersive fractal characterisation of kidney arteries by three-dimensional mass-radius-analysis*. *Fractals* **3** (1995), S. 879-891.
- [18] JESTCZEMSKI, F. UND SERNETZ, M.: *Multifractal Approach to Inhomogeneous Fractals*. *Physica A* **223** (1995), S. 275-282.
- [19] SERNETZ, M., JUSTEN, M. UND JESTCZEMSKI, F.: *Dispersive fractal characterisation of kidney arteries by three-dimensional mass-radius-analysis*. In: EVERTSZ, C.J.G., PEITGEN, H.O. UND VOSS, R.F.: *Fractal Geometry and Analysis - The Mandelbrot Festschrift, Curaçao 1995*. World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hongkong (1996)

- [20] JESTCZEMSKI, F., BOLTERAUER, H. UND SERNETZ, M.: *Comparison of the Surface Dimension and the Mass Dimension of Blood Vessel Systems*. Fractals 4 (1996), S. 123-132, International Conference on Future of Fractals, Aichi, Japan, July 25-27, 1995
- [21] JESTCZEMSKI, F. UND SERNETZ, M.: *Mass Multifractal Characterisation of Blood Vessel Systems*. Fractals 4 (1996), S. 133-138, International Conference on Future of Fractals, Aichi, Japan, July 25-27, 1995
- [22] MÄCHTING, U.: *Fraktale Gefäßmodelle - Konstruktion, Charakterisierung und Verweilzeitverhalten*. Diplomarbeit FH Gießen (1997)
- [23] MÜLLER, M.: *Fraktale Charakterisierung der Blutgerinnungskaskade*. Dissertation Gießen (1998), ISBN: 3-922306-63-2
- [24] EIBENSTEIN, M.: *Charakterisierung fetaler Plazentaarterien von Rind und Schaf als Fraktale*. Dissertation Gießen (1995)