

nannten „pressure garments“, komprimiert und manchmal auch mit Kortikoidsalben behandelt, um ihrer Hypertrophie vorzubeugen.

Weiterhin muß der Patient in dieser Phase intensive passive und aktive Krankengymnastik ausüben, die gezielt gegen die Kontrakturen wirkt. Die Narben und Kontrakturen im Gesicht und an den Extremitäten bringen besonders schwere Probleme mit sich. Der Bewegungsumfang jedes Gelenkes muß durch passive und aktive Übungen maximalisiert und durch wiederum passives und aktives „splinting“ bewahrt werden. Die Tendenz zur Schrumpfung ist in den geheilten und/oder transplantierten Brandwunden sehr stark.

Solange die volle Ausreifung der Narben nicht erreicht ist (bis zu 12 Monate), muß die UV- und Sonnenbestrahlung vermieden werden, um einer Hyperpigmentation vorzubeugen.

Sekundäre plastisch-chirurgische Eingriffe bei Brandopfern

Wenn sich trotz aller Mühe eine schwere Kontraktur entwickelt, muß schon in dieser Phase, meistens aber erst nach etwa 6 Monaten, eine plastisch-chirurgische rekonstruktive Operation durchgeführt werden. Die Vollhauttransplantation, Lappenplastik und Hautexpansion sind die häufigsten Verfahren.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verbrennung ist eine sehr komplexe Verletzung, die komplizierte medizinische Maßnahmen sowie ein großes Engagement aller an der Therapie und Pflege Beteiligten erfordert, um das Leben des Brandopfers und dessen annehmbare Qualität zu erhalten. Die adäquate Behandlung der Brandwunden spielt dabei die entscheidende Rolle.

*MUDr. Pavel Brychta
Chefarzt des Verbrennungszentrums
Brno – Universitätskrankenhaus Brno-
Bohunice
Jihlavská 20
CZ-639 00 Brno*

Literatur bei der Redaktion

Die extrazelluläre Matrix – Struktur und Funktion

R. P. Franke

Zentralinstitut für Biomedizinische Technik, Universität Ulm

In den Geweben eines Organismus gehen die Zellen gewöhnlich eine enge Verbindung mit extrazellulären Makromolekülen ein, die von den Zellen selber ausgeschieden werden. Die extrazellulären Makromoleküle bilden komplexe, dreidimensionale Netzwerke aus, die als extrazelluläre Matrix (ECM) bezeichnet werden. Struktur und Zusammensetzung der extrazellulären Matrix hängen vor allem von den gewebetypischen matrixproduzierenden Zellen und der Gewebefunktion ab. Wie die Populationen gleichartiger Zellen in den verschiedenen Geweben und die Populationen unterschiedlicher Zellen in den Organen die jeweils typische extrazelluläre Matrix im Detail aufbauen, ist noch nicht bekannt. Man weiß auch nicht, wie die Gewebefunktion die Struktur der extrazellulären Matrix im Detail beeinflusst.

FUNKTIONSVIELFALT DER ECM

Die Funktion der extrazellulären Matrix geht nach heutigen Erkenntnissen sicher darüberhinaus, nur Bindeglied zwischen Einzelzellen, Geweben und Organen zu sein. Mit hoher Wahrscheinlichkeit schafft diese Struktur der extrazellulären Matrix die Voraussetzung, daß die zu den Leukozyten gehörenden freien Zellen in der Abfolge immunologischer Prozesse recht gut durch die extrazelluläre Matrix wandern können. Man muß heute auch davon ausgehen, daß die extrazelluläre Matrix für die eingebetteten Zellen eine Informationsquelle und Funktionshilfe besonderer Qualität darstellt.

Informationen können die eingebetteten Zellen auf zwei Wegen erreichen: als im Gewebssaft gelöste Botenstoffe (Wachstumsfaktoren, Inhibitoren, Hormone, Zytokine) und als Informationen, die durch spezielle Rezeptorbindungen zwischen Zelle und extrazellulärer Ma-

trix vermittelt werden. Dabei stellen lösliche Botenstoffe wahrscheinlich kurzfristig variable, stark veränderliche Informationen dar. Durch Bindung der Zelle an die Extrazellulärmatrix könnte ein stabiler Informationsfluß von möglicherweise hoher regionaler Spezifität zustande kommen. Dabei muß man zur Kenntnis nehmen, worin die besondere Qualität der Signalübermittlung im Falle der Zell-Matrix-Bindungen besteht: Wie auch im Falle der meisten löslichen Botenstoffe findet der informationsgebende Kontakt zwischen Zelle und Matrix an Zellrezeptoren statt; zu der Tatsache der Rezeptorbelegung kommt im Falle der Bindung an die Matrix aber hinzu, daß die Rezeptoren und damit die gesamte Zelle in der Regel unter mechanische Zugbelastung geraten kann.

Man darf andererseits die Bindung von Zellen an die Matrix sicher nicht allzu statisch interpretieren. Im Rahmen der Embryogenese, des Wachstums, der physiologischen Gewebemauserung, der Wundheilung und der Gewebeeralterung beobachtet man auch einen, in unterschiedlichen Regionen unterschiedlich ausgeprägten, Abbau und Wiederaufbau der extrazellulären Matrix. Da dieser Prozeß von den eingebetteten / angrenzenden Zellen geleistet werden muß, ist es sinnvoll, Gewebematrix mit hohem Zellanteil zu unterscheiden von Gewebematrix mit niedrigem Zellanteil.

Die anatomisch so bezeichneten Bindegewebe enthalten zum Teil eine faserreiche (man findet vor allem Kollagene) Matrix und vergleichsweise wenige Zellen. Belastungen dieser Gewebe, das sind vor allem mechanische Belastungen, werden primär durch den Faseranteil der Matrix übertragen.

Ein Beispiel für eine zellreiche Matrix findet man im Epithelgewebe, in dem Belastungen dieser Gewebe weniger

durch die extrazelluläre Matrix als durch Bindungen der Zellen untereinander getragen und abgebaut werden.

Diese sehr stark verallgemeinernde Beschreibung der extrazellulären Matrix darf nicht den Blick auf die hohe räumliche und funktionelle Differenzierung der Matrix versperrern. Die Matrix ist die Grundlage so unterschiedlicher Gewebe wie Zahnschmelz, Knochen, Knorpel, Sehnen und Bänder sowie der Organbindegewebe.

Eine sehr spezielle Struktur hat die Matrix auch unter Epithelien. Hier grenzt an die basale Oberfläche der Zellen eines ein- oder mehrschichtigen Epithels – im letzten Falle an die basale Fläche der untersten Epithelschicht – zunächst die nach lichtmikroskopischen Befunden so bezeichnete Basalmembran. Danach folgt eine weitere Matrixschicht, die eine im Organismus weitverbreitete Bindegewebsform darstellt und als Bindegewebe im eigentlichen Sinn verstanden wird. Insbesondere an der Basalmembran des Epithels, die natürlich ebenfalls hohe räumliche und funktionelle Spezifität aufweist, ist ein Großteil der verfügbaren Erkenntnisse über die Signale gewonnen worden, die eine Zelle bei Anbindung an diese Matrix bekommt.

Weil hier viele Erkenntnisse verfügbar sind und weil der Kontakt von Epi-

thelien mit der Basalmembran so herausragend ist, sollen im folgenden Struktur und Funktion der Basalmembran eingehender beobachtet werden.

DAS „MODELL“ BASALMEMBRAN

Lokalisation und Aufbau

Die Dicke der Basalmembran wird mit 0,5-1 µm angegeben. Man findet Basalmembranen an Epithelien (z. B. auch an retikulären Epithelzellen des Thymus), an glatten und quergestreiften Muskelzellen, an Fettzellen, an Hüllzellen der peripheren Nerven und an der Oberfläche des Gehirns und Rückenmarks sowie an chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks.

Elektronenmikroskopisch wird eine Dreifachschichtung der Basalmembran erkennbar. Angrenzend an die Epithelzellschicht ist die Lamina rara (10-50 nm). Dieser folgt die Lamina densa (20-300 nm), der sich nach außen die Lamina fibroreticularis (200-500 nm) anschließt. Lamina rara und Lamina densa faßt man zur Basallamina zusammen. Eine Lamina fibroreticularis muß nicht immer vorhanden sein, sie fehlt zum Beispiel in den Nierenglomeruli in der Basalmembran zwischen Endothelzellen und Podozyten.

Die Lamina fibroreticularis enthält sehr viel Kollagene des Typ I und III.

Ankerfibrillen (Kollagen VII) und Verankerungsplaques (Kollagen IV) tragen zur Bindung zwischen Basallamina und Lamina fibroreticularis bei. An faserigen Bestandteilen findet man neben den Kollagenen noch Mikrofibrillen.

Zur nichtfaserigen Grundsubstanz – neben den faserigen Bestandteilen die andere Bestandteilgruppe, die zur Matrix gehört – zählen Proteoglykane / Glykosaminoglykane und Glykoproteine. In der Lamina fibroreticularis des Erwachsenen findet man regelmäßig die Proteoglykane Decorin, Fibromodulin, Biglykan und Versikan. Als Glykoproteine kommen häufig Gewebsfibronectin und Thrombospondin vor.

Bis zu 50 Glykoproteine und mehrere Proteoglykane sind bisher in der Basallamina beschrieben worden. Zu erwähnen ist, daß die Lamina densa vor allem Kollagen Typ IV und als Proteoglykan Perlecan enthält, während in der Lamina rara vor allem Glykoproteine (Laminin- / Nidogen-Komplex, K-Laminin / Ankerfilamente, Thrombospondin) und Proteoglykane (Proteoglykane, Syndecan, Perlecan) gefunden werden.

Mechanismen der Zellhaftung

Die Haftung zwischen Zellen und der Basallamina wird zum Großteil durch zwei Molekülgruppen vermittelt: durch Rezeptoren vom Integrintyp und durch integrale Proteoglykane der Plasmamembran.

Integrine bestehen aus zwei Proteinuntereinheiten (α , β), von denen bis jetzt 16 verschiedene α -Ketten und 8 verschiedene β -Ketten vorgestellt worden sind. Viele Matrixproteine binden an Integrine mit einem aus drei Aminosäuren bestehenden Segmentabschnitt: Arginin (R) – Glycin (G) – Asparaginsäure (D). Fibronectin bindet damit an das Integrin $\alpha_5\beta_1$. Laminin enthält den Segmentabschnitt Tyrosin (Y) – Isoleucin (I) – Glycin (G) – Serin (S) – Arginin (R), mit dem es an die Integrine $\alpha_6\beta_1$ oder $\alpha_6\beta_4$ binden kann.

Spezielle Zell-Matrix-Bindungen

Proteoglykane der Plasmamembran wie Syndecan (negative Oberflächenladung) binden an positiv geladene Matrixabschnitte, z. B. an Fibronectin und Laminin.

Zellen können über zwei spezielle Strukturen, die an der der Basallamina zugewandten Zellseite errichtet wer-

Abbildung fehlt aus
Copyright-Gründen

Abb. 1
Schnitt durch die Haut (Finger) mit Epidermis, Dermis und subcutanem Fettgewebe. Zwischen dem mitotisch aktiven Stratum basale der Epidermis und der Dermis liegt die gefäßlose Basalmembran (Pfeile), die beide Hautschichten trennt, sie aber gleichzeitig miteinander verankert und den Transport von Proteinen und anderem Material steuert.

den, besonders festsitzende Kontakte zur Basallamina knüpfen. Eine dieser Strukturen ist das Hemidesmosom, strukturell mit der Macula adherens der Zell-Zell-Bindung verwandt. Es besitzt auch eine Plaque auf der zytoplasmatischen Seite der Plasmamembran, in die Intermediärfilamente (Tonofilamente) einstrahlen. Kurze Ankerfilamente (K-Laminin, Kalinin) strahlen von der Plasmamembran der Hemidesmosomen in die Basallamina ein, wo sie mit Ankerfibrillen (Kollagen Typ VII) in Verbindung treten. Die Ankerfibrillen verbinden sich dann mit den weiter entfernt liegenden Kollagenfibrillen (Kollagene Typ I und Typ III) in der lamina fibroreticularis.

Intrazellulär in der Plaque der Hemidesmosomen sind die bullösen Pemphigoid-Antigene (BPA₁₊₂) Hauptproteine. Im Serum eines Patienten, der an der Hauterkrankung des bullösen Pemphigoids erkrankt ist, findet man nun Autoantikörper gegen die Hauptproteine BPA. Man kann daran die Bedeutung der Zell-Matrix-Bindung erkennen.

Die zweite spezielle Struktur für Zell-Matrix-Bindungen ist der fokale Kontakt, der mit Zonula und Punctum adherens der Zell-Zell-Bindung verwandt ist. Auch hier gibt es eine Plaque, die aber weniger auffällig ist als die Plaque der Hemidesmosomen. Fokale Kontakte sind intrazellulär unter Zwischenschaltung verschiedener Proteine mit Aktinfilamenten verbunden. Die Bindung an die Matrix wird über Integrin-Haftproteine vollzogen, z. B. über Fibronectinrezeptor $\alpha_5\beta_1$.

Bedeutung einzelner Bestandteile der Basalmembran

Die Bedeutung einzelner Bestandteile der Basalmembran im Rahmen von Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung der Haut ist kürzlich auch in einem weiteren Fall transparent geworden. Ankerfibrillen verankern Lamina densa und Lamina fibroreticularis miteinander. Diese Ankerfibrillen bestehen aus Kollagen Typ VII, dessen α_1 (VII)-Untereinheit durch ein ungewöhnlich komplexes Gen mit 118 separaten Exons kodiert wird. Es verwundert fast nicht mehr, daß die dystrophe Form der Epidermolysis Bullosa sowohl in Familien mit autosomal dominantem als auch in Familien mit autosomal rezessivem Vererbungsmuster mit Besonderheiten des Kollagen-Typ VII-Genes in Verbind-

Abbildung fehlt aus Copyright-Gründen

zung gebracht werden konnte. Außerdem ist kürzlich gezeigt worden, daß spezielle Mutationen des Kollagen-Typ VII-Gens zu einer rezessiven Form der dystrophen Epidermolysis bullosa mit extremer Brüchigkeit der Haut führten.

Gemäß der Beschreibung der Struktur der Basalmembran erwartet man einen Einfluß auf die Festigkeit bzw. Verletzlichkeit der Haut nicht nur durch Änderungen in Funktion und Anteil der Kollagene. Proteoglykane tragen über Verklammerung der faserigen Bestandteile zur Hautfestigkeit und über Wasserbindung zum Hautturgor bei. Die nach hoher Sonneneinstrahlung neben anderen Phänomenen kürzlich beobachtete starke Feinfältelung der Haut in Verbindung mit einem Verlust an Elastin-

zität konnte neben einer Zunahme des Matrixgehaltes an Elastin und einer Abnahme der Kollagene Typ I und Typ III mit einer massiven Zunahme des Proteoglykans Versican (assoziiert mit elastischen Fasern) und einer starken Reduktion des Proteoglykans Decorin (assoziiert mit Kollagenfasern) in Verbindung gebracht werden.

Besondere Beachtung verdienen auch der Differenzierungszustand von Keratinozyten und ihre Lage zur Basalmembran sowie die wechselseitige Beeinflussung von Keratinozyten und Melanozyten, zwei wesentlichen Zellspesies der Epidermis. Melanozyten, von denen man annimmt, daß sie in situ nicht proliferieren und mit der Basalmembran verankert sind, proliferierten unter Zellkulturbedingungen nur dann nicht, wenn sie in Kontakt zu undifferenzierten Keratinozyten waren. Die Keratinozyten wiederum waren aber nur undifferenziert, solange auch sie an der Basalmembran verankert waren. Kontakt zwischen Melanozyten und differenzierten Keratinozyten führte zu einem Phänotypus der Melanozyten, der mit hoher Proliferationsrate und der Expression Melanom-assoziiierter Antigene an der Melanozytenoberfläche einherging. Weitere Untersuchungen in vitro ergaben, daß die Melanozyten zur Beibehaltung des nichtproliferativen Phänotypus den direkten Zell-Zell-Kontakt mit undifferenzierten Keratinozyten benötigen.

Interaktionen der matrixproduzierenden Zelle mit der Matrix

Haben die vorangehenden Beispiele gezeigt, daß Änderungen von Bestandteilen der epithelialen Basalmembran und Kontakte von Zellen zur Basal-

WESENTLICHE BESTANDTEILE DER ECM VON BINDEGEWEBE

Faserige Bestandteile

- ▶ Kollagene Typ I und III
- ▶ Ankerfibrillen (Kollagen Typ VII)
- ▶ Verankerungsplaque (Kollagen Typ IV)
- ▶ Mikrofibrillen

Nichtfaserige Grundsubstanz

- ▶ Proteoglykane / Glykosaminoglykane: z. B. Decorin, Fibromodulin, Biglykan, Versican, Perlecan, Proteoheparansulfat, Syndecan
- ▶ Glykoproteine: z. B. Gewebsfibronectin, Thrombospondin, Laminin- / Nidogen-Komplex, K-Laminin

Abb. 2
Für den Aufbau von Hautbindegewebe stellen Fibroblasten die wichtigsten matrixproduzierenden Zellen dar. Die immunofluoreszierende Lichtmikroskopie zeigt Fibroblasten einer menschlichen fötalen Haut: Zellkerne blau, Zytoplasma rot durch Fibronectin (wichtigstes Haftprotein), kollagenes Faser-Netz grün.

Abbildungen fehlen aus
Copyright-Gründen

Weitere Beispiele für die funktionelle Differenzierung von Bindegewebe mit adäquater ECM:

**Abb. 3
Locker angeordnete Kollagenfasern.**

**Abb. 4
Muskelgewebe mit streng paralleler Ausrichtung der Kollagenfasern.**

membran Struktur und Funktion der ganzen Haut verändern können, so ist noch zu zeigen, wie die matrixproduzierenden Zellen unter physiologischen bzw. pathophysiologischen Bedingungen Struktur und Bestandteile der Matrix verändern und selber dabei verändert werden. Ein Beispiel hierfür ist die Wirkung des Transforming growth factor- β (TGF- β), der sowohl Synthese als auch Katabolismus von Matrixkomponenten ändert sowie die Integrinexpression in beteiligten Zellen verändert. Dieser Mechanismus spielt eine wesentliche Rolle in der Entwicklung der Glomerulosklerose unter Beteiligung des glomerulären Epithels und von Mesangiumzellen.

In diesem Sinne hängen Struktur und Leistung einer Zelle wesentlich auch vom Kontakt der extrazellulären Matrix ab. Das Ganze ist ein Prozeß, der gerade auch über die Änderung der Matrix und über eine geänderte Interaktion zwischen matrixproduzierender Zelle und der geänderten Matrix zu einer Rückinformation der Zelle führt. Die Graphik unten ist eine einfache Darstellung eines solchen Regelkreises.

Diese Hypothese ist am Beispiel der Reaktion von Endothelzellen mit Komponenten der endothelialen Basalmembran bekräftigt worden. Laminin in einem Gemisch mit einem Kollagen Typ I-Gel führte bei Aussiedlung von Endothelzellen zur Bildung röhrenförmiger (kapillärer) Strukturen durch die Endothelzellen. Damit konnte gezeigt werden, daß eine wesentliche Voraussetzung für die morphogenetische Wirkung von Molekülen der extrazellulären Matrix die Anbindung an spezifische Rezeptoren der Zielzellen ist.

Selbst im Falle des programmierten Zelltodes (Apoptose) kann die extrazelluläre Matrix noch eine besondere Rolle übernehmen. Dabei hängt diese Rolle wahrscheinlich vom Alter und vom Zustand des Individuums ab, in dem matrixständige Zellen gerade von einem Selbstmordprogramm gesteuert werden. In einem jüngeren Individuum, in dem z. B. wegen einer Virusinfektion Populationen befallener Zellen geopfert werden sollen, werden häufig auch angrenzende, nicht befallene Zellen in den programmierten Zelltod getrieben. Sterbende Zellen schütten dabei Sub-

stanzen aus, die angrenzende Zellen vor dem programmierten Zelltod schützen können. Eine dieser Substanzen ist das sulfatierte Glykoprotein-2 (SPG-2), das erstmals aus Sertolizellen der Ratte gewonnen wurde. Zwischenzeitlich wurden humane Homologe dieses Glykoproteins entdeckt, z. B. im Hippocampus von Alzheimer-Patienten. Neben dem Schutz vor programmiertem Zelltod – dieser Mechanismus wird noch nicht verstanden – ist SGP-2 auch ein potenter Inhibitor der komplementvermittelten Zytolyse. Mit Blick auf die extrazelluläre Matrix ist nun bedeutsam, daß SGP-2 vier Heparin-bindende Domänen besitzt, die eine Verankerung dieses Moleküls in der extrazellulären Matrix zulassen. Auf diese Weise gewinnen Nachbarn von Zellen, die gerade einem Selbstmordprogramm unterworfen wurden, einen entscheidenden Schutz. So können Zellverluste auf ein Mindestmaß reduziert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit vorangestellten Ausführungen ist gezeigt worden, daß die extrazelluläre Matrix auf vielfältige Art und Weise Struktur und Funktion eines Organismus mitbestimmt und angrenzende/ eingebettete Zellen mit speziellen, langfristig abrufbaren Informationen versorgen kann.

*Prof. Dr. med. Dr.-Ing. R. P. Franke
Leiter der Abteilung Biomaterialien
Zentralinstitut für Biomedizinische
Technik der Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 47
89081 Ulm*

Literatur bei der Redaktion

INFORMATIONSGELDREIS ZELLE – EXTRAZELLULÄRE MATRIX

