

Die Haut im Reparaturprozess

Damit ein alltäglicher Vorgang – die Wundheilung der Haut – nicht zu einem medizinischen Problem wird, müssen verschiedene Prozesse reibungslos ablaufen und ineinander übergreifen: Die Wunde muss vor infektiösen Erregern geschützt werden; zerstörtes Gewebe muss entfernt und neues aufgebaut werden. Molekulare und zelluläre Mechanismen, die diesen Prozessen zugrunde liegen, sind Gegenstand intensiver Forschung und Grundlage für eine effiziente Therapie von Wundheilungsstörungen.

VON SUSANNE BRAUN UND SABINE WERNER

Die Wundheilung der Haut ist ein Reparaturprozess, der allen aus eigener Erfahrung gut bekannt ist. Normalerweise heilen kleinere Wunden relativ schnell und komplikationslos und hinterlassen meist, zumindest äusserlich gesehen, keine Spuren. Dass die Wundheilung jedoch ein sehr vielschichtiger und komplizierter Prozess ist, der nicht zu einer vollständigen Regeneration des verletzten Gewebes führt, sehen wir unter anderem bei ausgedehnten Wunden und bei Patienten, die an Wundheilungsstörungen leiden. Bei grossflächigen Verletzungen, wie z. B. bei Brandwunden, bleiben störende Narben zurück, die neben dem dadurch verursachten kosmetischen Problem vor allem mit einem Funktionsverlust der Haut verbunden sind. Bei einer Narbe wird funktionelles Gewebe durch nicht-funktionelles Bindegewebe, in dem die Elastizität reduziert ist, ersetzt. Hautanhangsgebilde wie Haare, Talgdrüsen und Schweißdrüsen fehlen. Ausserdem kann die Wundheilung im Alter und auch bei Patienten, die an verschiedenen Krankheiten (z. B. Diabetes, Durchblutungsstörungen) leiden oder die bestimmte Medikamente einnehmen (z. B. Cortison, Immunsuppressiva oder Chemotherapie bei Tumorpatienten), beeinträchtigt sein. Dabei reicht das Spektrum von einer harmlosen Verzögerung der Heilung bis zu so schweren Störungen, dass sich aus

kleinen Verletzungen grossflächige, geschwürige Wunden entwickeln. Hierfür gibt es bisher leider noch keine effizienten Behandlungsmethoden. Die Wunden können nur «oberflächlich» versorgt werden, und es gilt, Infektionen zu vermeiden und zu hoffen, dass die Heilung durch eine optimale Wundversorgung stimuliert wird. Wünschenswert wäre deshalb eine Therapie, die zu einer möglichst schnellen und narbenfreien Wundheilung führt. Dazu muss man jedoch zunächst die molekularen Grundlagen der bei der Wundheilung ablaufenden Prozesse kennen und verstehen. Auf diesem Gebiet konnten in den vergangenen Jahren wesentliche Fortschritte erzielt werden, wobei die Entwicklung neuer molekular- und zellbiologischer Methoden sowie die Generierung von genetisch modifizierten Mäusen und die Untersuchung des Wundheilungsprozesses bei diesen Tieren entscheidend zu den neuen Erkenntnissen beigetragen hat.

Aufbau und Funktion der Haut

Den Wundheilungsprozess kann man besser verstehen, wenn man Aufbau und Funktion der Haut kennt. Die Haut besteht aus zwei Schichten, der Dermis oder Lederhaut und der Epidermis oder Oberhaut. Die Dermis besteht hauptsächlich aus Bindegewebe, das der Haut Reissfestigkeit und mechanische Verformbarkeit verleiht. Hier befinden sich die Blutgefässe und Nervenendungen, und hier setzen auch die Hautanhangsgebilde wie Haare, Schweiß- und Talgdrüsen an. Die darüberliegende Epidermis schützt die Haut vor mechanischen, physikalischen und chemischen Schäden sowie vor dem Eindringen von Krankheitserregern und vor Austrocknung. Sie besteht insbesondere aus mehreren Schichten so genannter Keratinozyten. Nur die Keratinozyten in der untersten Schicht (Basalschicht) sind noch in der Lage, sich zu teilen. Nachdem sich Keratinozyten einige Zeit in dieser Schicht aufgehalten haben, wandern sie in die darüberliegenden Schichten und unterliegen hierbei einem Differenzierungsprozess. Während dieses Prozesses kommt es nach und nach zum Verlust der Lebensfähigkeit dieser Zellen, und sie werden letztendlich als Hornschuppen abgestossen. Die ständige Erneuerung der Epidermis erfolgt aus den

Dr. Susanne Braun ist wissenschaftliche Assistentin und Dr. Sabine Werner Ordentliche Professorin für Zellbiologie am Institut für Zellbiologie der ETH Zürich.

sich teilenden Zellen der Basalschicht. Dieser Prozess dauert beim Menschen ungefähr dreissig Tage. Weiterhin sei hier erwähnt, dass Störungen des Gleichgewichts zwischen Teilung und Differenzierung zu Hautkrankheiten (z.B. Schuppenflechte) führen.

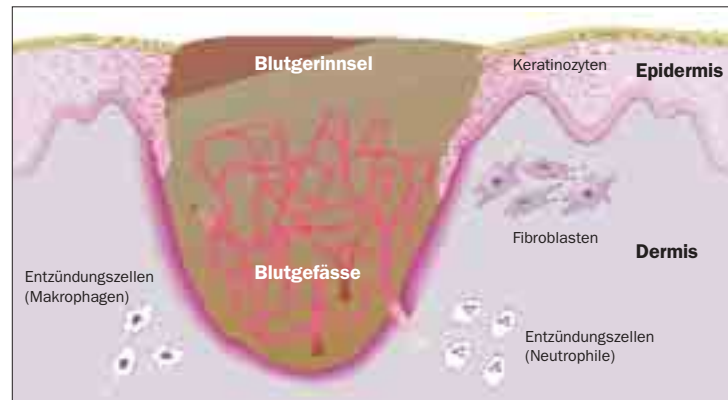
Wie heilt eine Wunde?

Wenn die Haut verletzt ist, kommt es meist zu einer Schädigung der Dermis und der Epidermis, die möglichst schnell repariert werden muss. Zunächst kommt es durch die Verletzung von Blutgefässen zur Bildung eines Blutgerinnsels, das die Wunde provisorisch verschliesst. Die bei der Gerinnung freiwerdenden Botenstoffe locken dann zahlreiche Entzündungszellen an, die die Wunde vor eindringenden Krankheitserregern schützen und die zerstörte Gewebe entfernen. Ausserdem leiten sie durch die Produktion von so genannten Wachstumsfaktoren und Zytokinen eine zweite Phase der Wundheilung ein, nämlich die Phase der Gewebsneubildung, in der das verletzte Gewebe nach und nach wieder ersetzt wird. In der Epidermis wandern die Keratinozyten vom Wundrand in den Wundbereich ein und beginnen sich massiv zu teilen. Dadurch wird die Wunde wieder mit einer neuen Epidermis bedeckt. Auch in der Dermis findet massive Zellteilung statt, dort vermehren sich Bindegewebszellen, die so genannten Fibroblasten, sowie die Blutgefässzellen. Die Blutgefässe spriessen in das Blutgerinnsel ein, und Fibroblasten lagern Bindegewebe ab, sodass das Gerinnsel durch ein zell- und matrixreiches neues Gewebe, das so genannte Granulationsgewebe, ersetzt wird. Anschliessend kommt es zu einer länger dauernden Umbauphase, in der das neue Gewebe nach und nach zum endgültigen Narbengewebe umstrukturiert wird.

Wachstumsfaktoren

Die Forschungsgruppe am Institut für Zellbiologie der ETH Zürich beschäftigt sich mit der Aufklärung der Funktion und Wirkungsweise verschiedener Wachstumsfaktoren in der Wundheilung. Diese spielen eine essenzielle Rolle bei der Regulation der verschiedenen bei der Wundheilung ablaufenden

Prozesse. Wachstumsfaktoren sind meist relativ kleine Proteine, die bereits in geringsten Konzentrationen Wachstum, Teilung, Differenzierung, Wanderung und Überleben von Zellen regulieren. Heute kennt man bereits über hundert verschiedene



Wachstumsfaktoren, von denen viele während der Wundheilung gebildet werden. Allerdings ist nur in sehr wenigen Fällen deren Rolle im Heilungsprozess bekannt. Ein Fokus der Forschung liegt auf dem Keratinozyten-Wachstumsfaktor KGF (Keratinocyte Growth Factor), dem in den vergangenen Jahren eine wichtige Funktion bei der Reparatur der Haut und auch anderer Gewebe zugeordnet werden konnte. Nach Verletzung der Haut wird KGF vermehrt von Fibroblasten gebildet; in den ersten 24 Stunden nach einer Verletzung steigt die Konzentration dieses Wachstumsfaktors auf das Hundertfache des Wertes in normaler Haut an. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das in der Wunde gebildete KGF spezifisch auf Keratinozyten wirkt. Zusammen mit der Tatsache, dass die Vermehrung der Keratinozyten synchron zum Anstieg der KGF-Konzentration erfolgt, legte dies die Vermutung nahe, dass KGF ein sehr wichtiges Signal für die Teilung der Keratinozyten und damit für die Neubildung der Epidermis darstellt. In Tiermodellen für gestörte Wundheilung (Glucocorticoid-behandelte Mäuse, diabetische Mäuse) konnte festgestellt werden, dass in den Wunden dieser Mäuse weniger KGF produziert wurde als in denen von Vergleichsmäusen. Die Menge an KGF, die nach einer Verwundung produziert wird, ist also direkt mit der Qua-

Schematische Darstellung einer Hautwunde. Das verletzte Gewebe wird vorübergehend durch ein Blutgerinnsel verschlossen. Anschliessend wandern Entzündungszellen in die Wunde ein. Bindegewebszellen (Fibroblasten) sorgen für eine Neubildung von Gewebe, das durch neugebildete Blutgefässe mit Nährstoffen versorgt wird. Durch sich teilende und wandernde Keratinozyten wird die Wunde wieder mit einer Epidermis bedeckt.

lität der Wundheilung korreliert. Ein Beweis für die bedeutende Rolle des Keratinozyten-Wachstumsfaktors in der Wundheilung lieferten transgene Mäuse mit einer ganz besonderen Eigenschaft: mit einem genetischen Defekt, der dazu führt, dass die

Konfokale Analyse einer Immunfluoreszenzfärbung einer Hautwunde. In Rot ist das verdickte Wundepithel dargestellt (Färbung mit einem Antikörper gegen Keratin 14), in Grün die neugebildeten Blutgefäße im Wundbett (Färbung mit einem Antikörper gegen CD31).

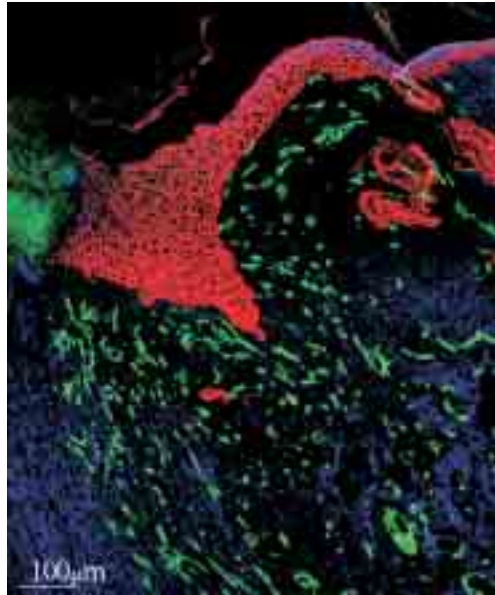


Bild: zfg

Keratinocyten nicht mehr in der Lage sind, auf KGF zu reagieren. Wurden diese transgenen Tiere verwundet, zeigte sich tatsächlich, dass die Teilung der Keratinocyten am Wundrand sehr stark inhibiert ist, was zu einer Verzögerung der Wiederbedeckung der Wunde mit Epithel führte. Dieses Beispiel zeigt, wie durch genetisch modifizierte Mäuse die Funktion spezifischer Faktoren bei der Wundheilung geklärt werden kann.

Neben den wachstumsstimulierenden Eigenschaften von KGF ist dessen schützende Wirkung auf Keratinocyten vor zellschädigenden Substanzen bemerkenswert. Hierzu gehören beispielsweise toxische Chemikalien, UV-Strahlung, aber auch aggressive Sauerstoffderivate, die von Entzündungszellen während der Wundheilung zur Abwehr von Krankheitserregern gebildet werden. Durch diesen protektiven Effekt von KGF werden die Überlebenschancen der Keratinocyten verbessert, sodass sie sich

besser vermehren können und somit die Integrität der Haut aufrechterhalten bzw. die Wunde schneller wieder geschlossen werden kann.

In den vergangenen Jahren konnten am Institut für Zellbiologie an der ETH Zürich wichtige Hinweise gewonnen werden, welche Mechanismen sowohl dem wachstumsstimulierenden als auch dem protektiven Effekt zugrunde liegen. Diese Erkenntnisse wurden ermöglicht durch eine Kombination molekular- und zellbiologischer Versuchsansätze, der Entwicklung von Hautzellkulturen sowie der Generierung und Charakterisierung von genetisch veränderten Mäusen. Interessanterweise zeigte sich, dass der wachstumsfördernde und protektive Effekt von KGF sowie die zugrunde liegenden Mechanismen auch bei anderen Reparaturprozessen, z. B. bei Verletzung des Darms, der Leber und der Niere, wichtig sind. Die Aufklärung der molekularen und zellulären Abläufe während der Wundheilung kann also allgemein zu einem besseren Verständnis von Reparaturprozessen und entzündlichen Erkrankungen führen.

Ziel der Forschung am Institut für Zellbiologie ist es, das Verständnis über die Mechanismen, die der normalen Wundheilung zugrunde liegen, ständig zu verbessern. Es sollen aber hiermit auch Hinweise auf die Ursachen gestörter Reparatur gewonnen werden. Dies sind die Aufgaben der Arbeitsgruppe in der Grundlagenforschung. Natürlich werden diese Ergebnisse an die Kliniken und die Pharmaindustrie weitergegeben, deren Aufgabe es dann sein wird, basierend auf diesen Erkenntnissen neue Therapeutika zur Verbesserung der Gewebsregeneration, aber auch für Hautkrankheiten und verschiedenste entzündliche Prozesse zu finden.

LITERATUR

- Werner, S. (1998) Keratinocyte Growth Factor: A unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev.*, Band 9, S. 153–165.
- Martin, P. (1997) Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science*, Band 276, S. 75–81.