



## WUNDMANAGEMENT

# Zellphysiologie der Wundheilung

Nach einem Vortrag von Frau Dr. phil. Susanne Braun anlässlich einer interdisziplinären Fortbildungsveranstaltung vom 25.11.04 des Universitätsspitals Zürich

**Damit die Wundheilung der Haut normal verläuft, müssen verschiedene molekulare und zelluläre Mechanismen reibungslos ablaufen und ineinander übergreifen. Anabole und katabole Prozesse schützen die Wunde vor infektiösen Erregern, entfernen zerstörtes Gewebe und bauen neues auf. Ein Ungleichgewicht der zellphysiologischen Vorgänge führt hingegen zu Wundheilungsstörungen und zur Ausbildung nicht heilender Geschwüre einerseits und der Bildung von Keloiden und hypertrophen Narben andererseits.**

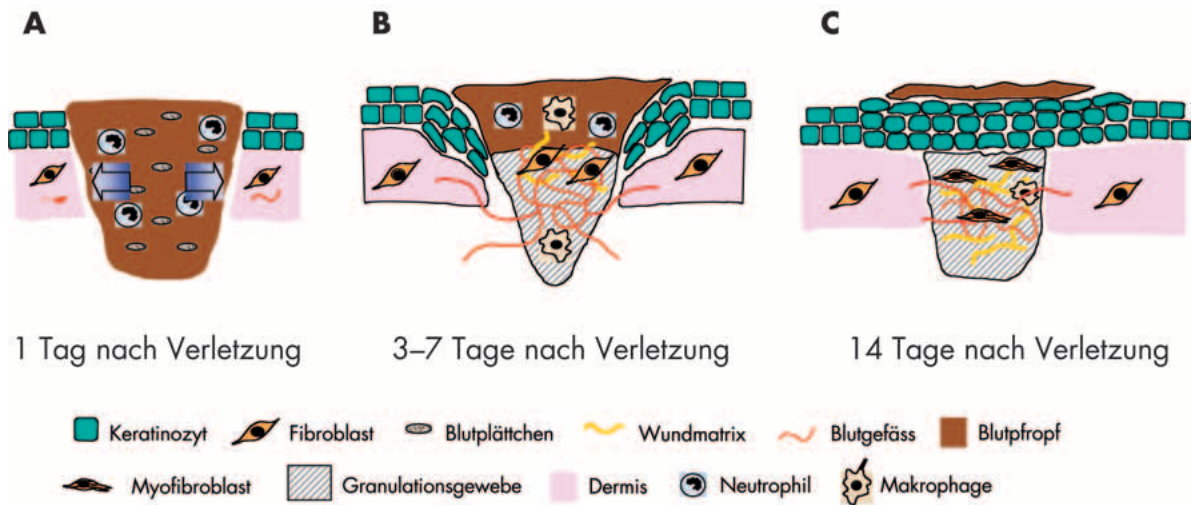
Die Referentin erörterte die Wundheilungsprozesse aus der Sicht der molekularen Zellbiologie. Traditionell wird die Wundheilung in drei Phasen unterteilt, die sich zeitlich überlappen. Man unterscheidet die Phasen der Entzündung, der Gewebsneubildung und des Umbaus. Die Wundheilung beginnt mit der Verletzung der Haut. Wunden entstehen durch mechanische Einwir-

kung bei Schnitt- und Stichwunden, durch thermische Einwirkung bei Verbrennungen und Erfrierungen sowie durch chemische Einwirkung bei Verätzungen mit Säuren und Laugen und schliesslich durch ionisierende Strahlen, die zu Strahlenschäden führen. Die Wundheilung ist die Antwort der Haut auf die beschriebenen Verletzungen, mit dem Ziel, die anatomische und funktionelle Integrität des betroffenen Gewebes schnellst- und bestmöglich wiederherzustellen. Dies geschieht in einem dynamischen Prozess nach bestimmten zellphysiologischen Gesetzmässigkeiten. Das Verständnis der Wundheilungsprozesse bildet die nötige Grundlage für die Entwicklung effizienter Therapien zur Förderung der Wundheilung und Behandlung von Wundheilungsstörungen.

### Entzündungsphase

Wenn die Haut verletzt ist, kommt es meist zu einer Schädigung der Epidermis und der Dermis, einschliesslich der Blutgefässe. Die initiale Antwort auf die Verletzung dient der Schadensbegrenzung. Um den Blutverlust zu minimieren und die Wunde vor dem Eindringen von Erregern zu schützen, wird diese so schnell wie möglich provisorisch mit einem Blutpfropf verschlossen.

Innerhalb von Sekunden nach der Verletzung werden Mediatoren von Thrombozyten, Gefässwandzellen und Gewebszellen freigesetzt, um die Koagulation in den benachbarten Gefässen auszulösen und die Gefässwandpermeabilität zu erhöhen. Blutplättchen binden an die Bindegewebsbestandteile des verletzten Gewebes. Intravaskuläre Flüssigkeit dringt durch die Kapillarwände, verursacht ein die Wunde umgebendes Ödem und führt dieser Fibronectin zu. Dieses Plasmafibronectin führt zusammen mit den Fibrinvernetzungen des Gewebes sowie



Schematische Darstellung charakteristischer Phasen der Wundheilung. (A) Innerhalb eines Tages ist der Wundbereich durch einen Blutpfropf verschlossen. Die Entzündungsphase hat bereits durch die Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Wunde begonnen. (B) Einige Tage später sind Makrophagen aktiv, um Zelltrümmer und Kontaminationen aus der Wunde zu entfernen. Ausserdem hat die Phase der Gewebsneubildung eingesetzt: Durch Proliferation und Migration von Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten werden neue Blutgefäße, das Granulationsgewebe und eine neue Epidermis gebildet. (C) 2 Wochen nach Verletzung ist die Wunde mit der neuen Epidermis bedeckt, die verwundete Dermis mit Granulationsgewebe gefüllt. Durch die Transformation von Fibroblasten zu Myofibroblasten ist die Wunde zudem kontrahiert, und es beginnt die Synthese neuer Kollagenfibrillen.

anderen Matrixproteinen zu einer ersten mechanischen Stabilisierung der Wunde.

Die bei der Gerinnung durch Thrombozytenaggregation freigesetzten chemotaktischen Faktoren und Wachstumsfaktoren locken zahlreiche Entzündungszellen aus dem Blutkreislauf an, zunächst neutrophile Granulozyten und später Monozyten, welche zu Gewebsmakrophagen differenzieren. Neutrophile Granulozyten erreichen ihre höchste Konzentration am zweiten Tag und sind nach etwa fünf Tagen wieder verschwunden, während Makrophagen noch länger in der Wunde verbleiben. Beide Zelltypen spielen in der Entzündungsphase eine zentrale Rolle, indem sie eingedrungene Fremdkörper, Erreger und nekrotisches Gewebe beseitigen. Dies geschieht durch Phagozytose und durch Produktion spezieller Enzyme und grosser Mengen reaktiver Sauerstoffspezies, die Erreger abtöten. Zusätzlich synthetisieren die Gewebsmakrophagen weitere Wachstumsfaktoren und proinflammatorische Zytokine und leiten damit die zweite Phase der Wundheilung ein, in der das verletzte Gewebe nach und nach neu gebildet wird.

### Gewebsneubildung

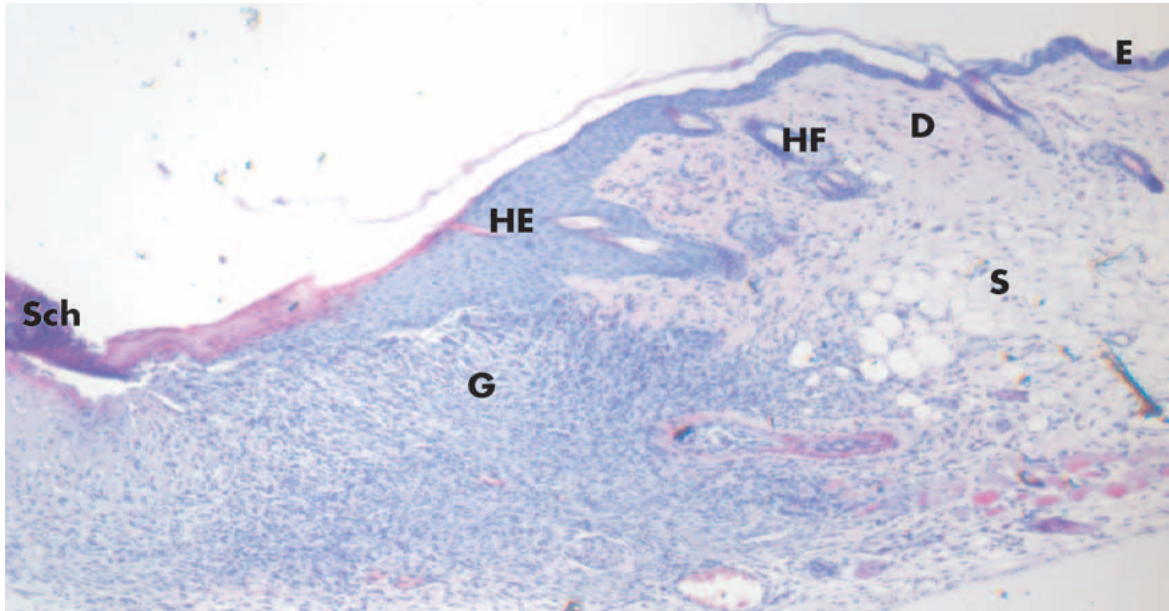
In dieser intermediären Heilungsphase, die mehrere Tage dauert, kommt es zur Reepithelialisierung und Bildung des Granulationsgewebes.

Wie die Referentin ausführte, wandern die Keratinozyten in dieser Phase vom Wundrand in den Wundbereich ein und beginnen sich massiv zu teilen. Dadurch wird die Wunde mit einer *neuen Epidermis* bedeckt. Wachstums-

faktoren, die in den Makrophagen, Fibroblasten und den migrierenden Keratinozyten gebildet werden, stimulieren diesen Prozess. Die migrierenden Keratinozyten, die zur Reepithelialisierung beitragen, stammen von basalen sowie suprabasalen Schichten der Haut und aus dem Wulst von verletzten Haarfollikeln. Sie unterscheiden sich phänotypisch von den Keratinozyten der unverletzten Haut: Sie exprimieren unter anderem charakteristische Keratine, die in gesunder Haut nicht vorkommen. Die *Regeneration der Dermis* geschieht durch massive Zellteilung und durch Migration der Fibroblasten und Blutgefässzellen. Es bildet sich ein zell- und matrixreiches neues Gewebe, das von zahlreichen Blutgefässen durchzogen ist. Das makroskopisch tiefrot und glänzend erscheinende Gewebe sieht mikroskopisch körnig aus und wird deshalb als Granulationsgewebe bezeichnet.

Auch die Prozesse dieser Phase werden durch Wachstumsfaktoren wie TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor beta) und PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ausgelöst, die hauptsächlich von Makrophagen und Neutrophilen, aber auch von Keratinozyten und Fibroblasten am Wundrand sezerniert werden. TGF- $\beta$  ist ein hochwirksames Agens zur Stimulation der Angiogenese, der Fibroblastenproliferation und der Synthese neuer Matrix. Ausserdem stimuliert es die Reepithelialisierung. Bei entsprechend hohen Konzentrationen befähigt es die Monozyten, ihrerseits Substanzen freizusetzen, welche Fibroblasten und Gefässendothelzellen stimulieren.

Bei der *Vaskularisierung* des neuen Gewebes bauen Endothelzellen in den Blutgefässen der unverletzten Dermis ihre



*Histologische Färbung eines Wundschnitts mit Hämalaun/Eosin. Die Wundbiopsie wurde 5 Tage nach Verletzung entnommen. Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt der Wunde mit einem Wundrand: Auf der rechten Seite befindet sich die unverletzte Haut, auf der linken Seite die Wunde. Abkürzungen: E = Epidermis, D = Dermis, HF = Haarfollikel, HE = hyperproliferative Epidermis, G = Granulationsgewebe, Sch = Schorf, S = Subkutis.*

Basalmembran ab und beginnen, in Richtung der freigesetzten angiogenetischen Faktoren (Basic Fibroblast Growth Factor und Vascular Endothelial Growth Factor) des verletzten Gewebes zu wandern und sich zu teilen. Dabei entstehen röhrenförmige Gebilde, die sich zu Blutgefäßen entwickeln. Wenn sich zwei dieser wachsenden Gefäßsprosse treffen und rekanalisieren, ist der Blutfluss wieder etabliert.

Gleichzeitig mit der Gefäßneubildung muss auch *neues Bindegewebe* gebildet werden. Fibroblasten wandern entlang des Fibrinnetzes des Blutpfropfs in die Wunde ein und teilen sich sehr schnell. In der ersten Phase der Wundheilung synthetisieren die Fibroblasten ein provisorisches Bindegewebe, das reich an Fibronectin ist und später durch die Ablagerung grosser Mengen Kollagen ersetzt wird. Wenn die Verletzung etwa sieben Tage alt ist, beginnt ein Teil der Fibroblasten in der Wunde zu Myofibroblasten zu differenzieren. Die Transformation der Fibroblasten wird einerseits durch mechanischen Stress und andererseits durch Wachstumsfaktoren ausgelöst. Die Myofibroblasten exprimieren eine spezielle Aktin-Isoform ( $\alpha$ -Smooth Muscle Actin), die sonst nur in Glattmuskelnzellen zu finden ist. Diese ermöglicht den Zellen, kontraktile Kräfte zu erzeugen, sodass die aufeinander zuwachsenden Wundränder des Granulationsgewebes näher zusammengebracht werden und der Wundschluss dadurch beschleunigt wird. Die Wunde ist somit locker verschlossen. Geringe Zugkräfte können sie aber sofort wieder öffnen.

### Umbauphase

In der dritten Phase der Wundheilung kommt es zu einem länger dauernden Umbau des Granulationsgewebes. Frau

Dr. Susanne Braun zeigte auf, wie das Granulationsgewebe in diesem Prozess nach und nach zum endgültigen Narbengewebe umstrukturiert wird. Die Keratinozyten im neugebildeten Epithel werden wieder nach dem normalen Programm differenziert. Das dichte Netz der Blutgefäße, das während der Gewebsneubildung für den hohen Bedarf an Nährstoffen der metabolisch sehr aktiven Zellen benötigt wurde, sowie die überschüssigen Myofibroblasten gehen durch Apoptose verloren. Das Bindegewebe wird durch Synthese und Abbau von Kollagen umstrukturiert. Die Bildung von Kollagenfasern unter der Mitwirkung von TGF- $\beta$  nimmt rasch zu. Es werden zuerst parallel ausgerichtete, dann dickere quervernetzte Fasern aufgebaut, welche die Festigkeit der Narbe erhöhen. Durch Redifferenzierung der Keratinozyten wird die normale Dicke der Epidermis wiederhergestellt.

### Ergebnis des Wundheilungsprozesses

Trotz der oben beschriebenen Reparationsvorgänge stellt das Narbengewebe weder ästhetisch noch funktionell perfekt regenerierte Haut dar. Die Narbe erreicht nur maximal 70 Prozent der Reißfestigkeit unverletzter Haut, ausserdem fehlen Hautanhangsgebilde wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen.

Die Referentin wies auch auf den besonderen Fall der *fötalen Wundheilung* hin. Diese verläuft bis zum letzten Trimester der Schwangerschaft narbenfrei. Unterschiede zur adulten Wundheilung sind zum Beispiel eine reduzierte Entzündung, eine unterschiedliche Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, das Fehlen von Myofibroblasten und geringere Konzentrationen des Wachstumsfaktors TGF- $\beta$ .

## Störungen des Wundheilungsprozesses

Bei nicht allzu grossen Verletzungen bleibt nach Abschluss der Wundheilung normalerweise nur eine kleine Narbe zurück. Die Wundheilung kann aber zu einem schwer wiegenden medizinischen Problem werden, wenn sich überschüssiges Narbengewebe zum Beispiel in Form von *Keloiden* und *hypertrophen Narben* bildet. In solchen Fällen ist das Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Prozessen bei der Heilung gestört. Die Fibroblasten des Granulationsgewebes bleiben über die Zeit der normalen Wundheilung hinaus aktiv und synthetisieren grosse Mengen Kollagen. Zur erhöhten Synthese von extrazellulären Matrix-Bestandteilen kommt die verringerte Apoptoserate hinzu. Sowohl bei Keloiden als auch bei hypertrophen Narben ist die Entzündungsphase stark verlängert, wobei von den Entzündungszellen grosse Mengen verschiedener Zytokine gebildet werden, die zu einer permanenten Aktivierung der Fibroblasten führen. Bei den Keloiden führt die initiale Überaktivierung zu einer intrinsischen Veränderung und somit zu einer chronischen Aktivierung der beteiligten Zellen. Ausserdem ist die Wechselwirkung zwischen Epithel und Mesenchym verändert. Das Narbengewebe wächst über die Wundgrenze hinaus und bildet knotenartige azelluläre Strukturen. Im Unterschied zu den Keloiden ist bei hypertrophen Narben die Veränderung der Fibroblasten nicht intrinsisch. Dazu liegt bei hypertrophen Narben das Narbengewebe innerhalb der Wundgrenze. In der zweiten Phase der Wundheilung ist die Wundkontraktion sehr stark ausgeprägt durch eine erhöhte Expression von TGF- $\beta$  und eine höhere Anzahl Myofibroblasten, die  $\alpha$ -SM-Aktin produzieren. Dieser Verlauf ist auf der Zellebene umkehrbar. Somit können Fibroblasten in hypertrophen Narben in den Normalzustand zurückkehren, wenn die externen Stimuli, wie zum Beispiel die Entzündung, wieder verschwinden. Dies liefert eine Erklärung für eine spontane Regression, die man bei hypertrophen Narben oft beobachten kann, während eine solche bei Keloiden sehr selten ist. Die molekularen Mechanismen, welche der Bildung von Keloiden und hypertrophen Narben zugrunde liegen, sind aber bis heute wenig verstanden und erfordern noch intensive Forschung. ●

Regula Patscheider

Anschrift der Referentin:

**Dr. phil. Susanne Braun**

Institut für Zellbiologie

ETH Zürich Hönggerberg

E-Mail: susanne.braun@cell.biol.ethz.ch

Literatur:

Martin P.: Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75–81.

Clark R.A.F.: Wound repair. Overview and general considerations. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* 1996: 3–50.

Singer A.J., Clark R.A.F.: Cutaneous wound healing. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 738–746.

Tuan T.L., Nichter L.S.: The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Molecular Medicine Today* 1998; 4: 19–24.

Yang G.P. et al.: From scarless fetal wounds to keloids: Molecular studies in wound healing. *Wound Repair and Regeneration* 2003; 11: 411–418.

Schütz U.: Die Wunde. *Journal of Wound Healing* 2001; 21: 23–28.

**Interessenkonflikte:** keine

Die Redaktion dankt Frau Dr. Susanne Braun für die Durchsicht des Manuskripts und die zur Verfügung gestellten Abbildungen.