

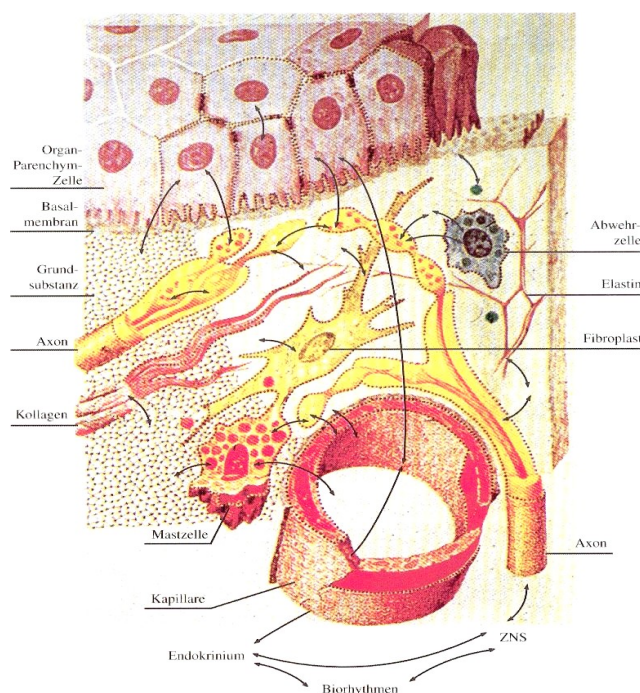
# Extrazelluläre Matrix und Bedeutung der Grundregulation

*Jürgen Giebel*

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Friedrich-Loeffler-Straße 23 c, 17487 Greifswald

Das Bindegewebe dient zum Stoffaustausch zwischen Zellen und Gefäßen. Somit ist es die Transitstrecke für alle zu transportierenden Substanzen (Abb. 1). Auch Hormone, Wachstumsfaktoren und Schmerzmediatoren finden sich in diesem Bindegewebe. Außerdem enden hier freie Nervenendigungen von sensiblen und sympathischen Nervenfasern. Stoffwechselprodukte, die nicht mehr regulär abtransportiert werden können, reichern sich im Bindegewebe an. Daher wird eine maßgebliche Beteiligung des Bindegewebes an vielen Erkrankungen vermutet. So soll sich hier u.a. die sog. Übersäuerung (Verschlackung) manifestieren, die Ursache sein kann für Muskelverspannungen, Gastritis, Arthritis, Arthrose, Allergien, Bandscheibenbeschwerden, Bindegewebsschwäche, Durchblutungsstörungen, Ekzeme, Gallensteine, Gicht, Hexenschuß, Kopfschmerzen, Krebs, Nasennebenhöhlenentzündungen, Nieren- und Blasensteine, Osteoporose, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Weichteilrheumatismus u.v.a.

Abb. 1. Schematische Darstellung von Epithelgewebe (Parenchymzelle) und darunter liegendem Bindegewebe am Beispiel der Haut. Neben Kollagenfasern kommen elastische Fasern sowie amorphe Grundsubstanz vor. Das Bindegewebe enthält fixe Zellen (Fibroblasten, Fibrozyten), freie Zellen wie Mastzellen, Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Im Bindegewebe verlaufen freie Nervenendigungen und Blutgefäße. Substanzen, die aus den Gefäßen in das Epithel treten (und umgekehrt) müssen durch das Bindegewebe (aus Heine 1990).



## **Bestandteile des Bindegewebes**

Das Bindegewebe besteht aus zellulären und nichtzellulären Anteilen (Abb. 2). Unter den Zellen lassen sich ortsständige sowie freie Zellen unterscheiden. Die nichtzelluläre Komponente stellt die extrazelluläre Matrix (ECM) dar. Die ECM umfasst alle Makromoleküle, die in den Extrazellularraum sezerniert werden und in Interaktion mit anderen Molekülen treten. Die ECM wiederum gliedert sich in Fasern und amorphe Grundsubstanz.

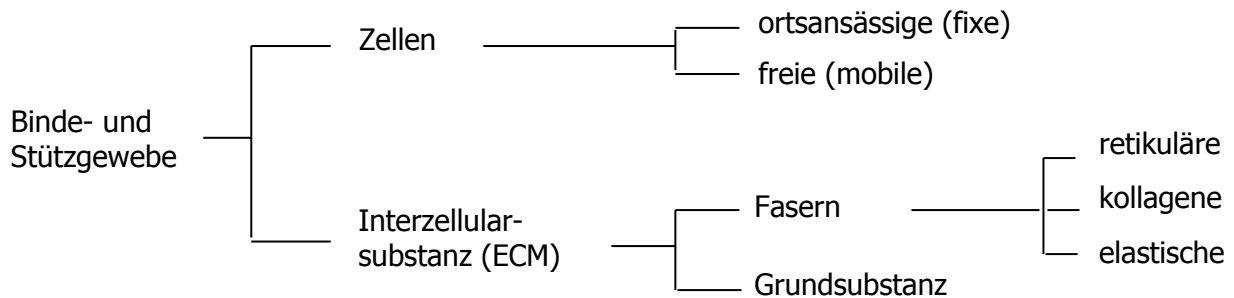


Abb. 2. Einteilung des Bindegewebes (nach Bucher und Wartenberg 1989).

## **Ortsständige Zellen des Bindegewebes**

Die ortsständigen Zellen des Bindegewebes sind Fibroblasten und Fibrozyten (inaktive Form von Fibroblasten) und Myofibroblasten. Fibroblasten finden sich überall im Körper, sind stoffwechselaktiv, produzieren Fasern sowie amorphe Grundsubstanzen, dienen zur Aufrechterhaltung des Bindegewebes und sind sie zur Proliferation (Zellteilung) befähigt. Eine pathologische Überaktivität von Fibroblasten bei chronischen entzündlichen Prozessen wie Fibrose und Sklerose führt zu einer Kollagenvermehrung und folglich zu Funktionseinbußen von Organen und Geweben (Lungenfibrose, Aneurismen, Leberzirrhose).

## **Freie Zellen des Bindegewebes**

Freie Zellen (neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen, Mastzellen und Melanozyten) wandern aus dem Blut durch das Endothel spontan oder bei Verletzungen und Entzündungen in das Bindegewebe ein.

## **Extrazelluläre Matrix**

Die ECM gliedert sich in geformte Bestandteile (Strukturproteine), ungeformte (amorphe) Grundsubstanz, Vernetzungsproteine (Kittsubstanzen) und transitär gebundene Substanzen. Als eine besondere Differenzierung der ECM kann die Basalmembran angesehen werden. Zu den Eigenschaften der extrazellulären Matrix zählen die Verankerung von Zellen, Bestimmung der genetischen Expressivität, Ernährung von Zellen, Regeneration, Wundheilung sowie Vermittlung von Nerven- und Gefäßfunktion.

## Faserige Bestandteile

Hierzu zählen Kollagenfasern und elastische Fasern. Kollagenfasern sind überall im Körper verbreitet. Aufgrund ihrer Zusammensetzung werden heute mehr als 20 verschiedene Kollagentypen unterschieden. Fibrilläre Kollagene sind sehr zugelastisch (bis zu 15x stärker belastbar als Stahlfasern gleicher Dicke) und finden sich besonders in Bändern, Sehnen, Faszien, Aponeurosen, Knochen, Knorpel und anderen Geweben. Die in vielen Organen (Darm, lymphatische Organe, Leber, Pancreas) vorkommenden Gitterfasern (retikuläre Fasern) bestehen aus Kollagen III.

## Amorphe Grundsubstanz

Die amorphe Grundsubstanz besteht aus Glycosaminoglykanen (GAGs) und Proteoglykanen (PGs). GAGs bestehen aus unverzweigten Disaccharidketten, liegen gestreckt vor, binden Wasser und treten in Wechselwirkung mit anderen Makromolekülen. Zu den GAGs zählen Chondroitinsulfat, Dermatansulfat (Abb. 3), Heparansulfat, Heparin und Hyaluronan (Hyaluronsäure).

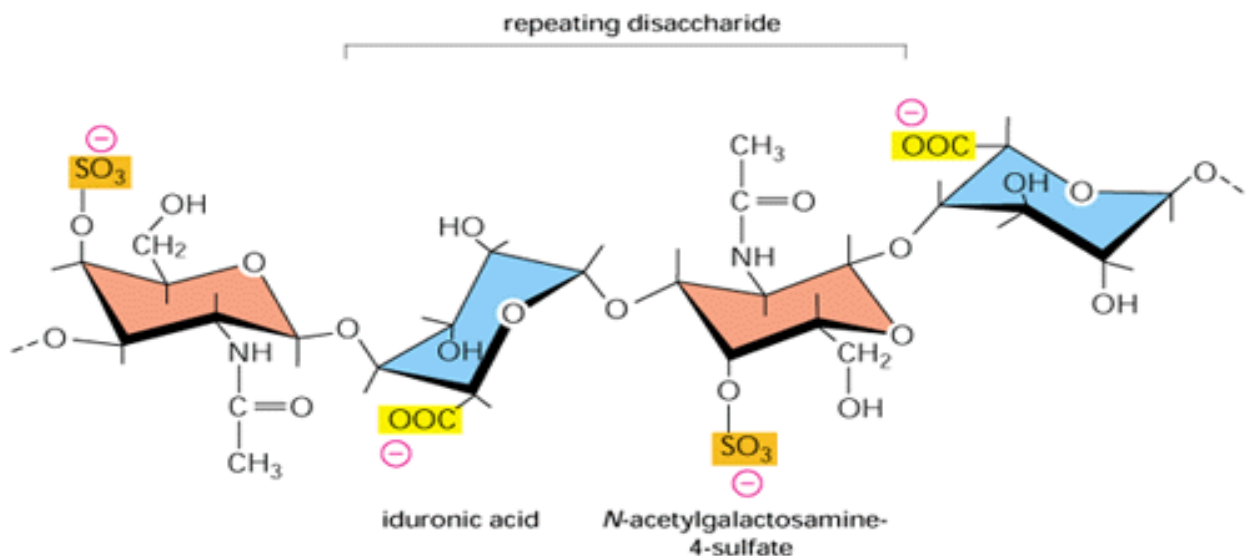


Abb. 3. Schematische Darstellung der sich wiederholenden Disaccharidsequenzen der GAGs am Beispiel des Dermatansulfats. Die Ketten bestehen aus 70-200 Zuckern. Die Moleküle sind stark negativ geladen (aus Alberts et al. 2002).

## Proteoglycane (PG)

PG bestehen aus einem Hyaluronsäurekern an den über Verbindungsproteine Glycosaminoglykane angehängt sind. PG sind riesige Moleküle (Molekulargewicht 10<sup>6</sup>-10<sup>8</sup> D), die durch ihre Wasserbindung einen großen Raum einnehmen und eine bürstenähnliche Struktur (Abb. 4) besitzen. Sie kommen überall im Bindegewebe vor. Zu den PG zählen Aggrecan, Decorin, Biglycan, Fibromodulin und Syndecan. Die Eigenschaften von PG beruhen größtenteils auf den Eigenschaften der GAGs und sind Druckelastizität sowie Bindung von Wasser, Kohlenhydraten (in Form von Glukose/Galaktose), Lipiden und Eiweißen (Albumine) in Form der NH-Gruppen.

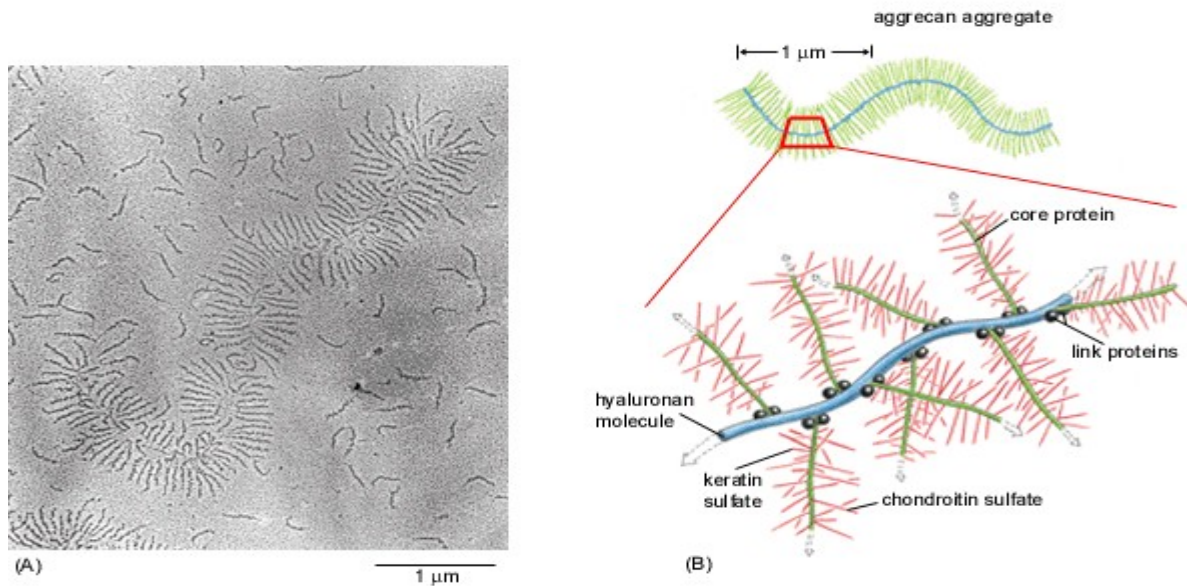


Abb. 4. Aggrecan Molekül elektronenmikroskopisch (A), schematisch (B). Aggrecane sind große an Flaschenbürsten erinnernde Moleküle (aus Alberts et al. 2002).

### Fibronektin

Fibronektin ist ein Glycoprotein das vorkommt 1) an Zelloberflächen 2) in der ECM (als Gewebekleber) und 3) als wesentlicher Bestandteil des Blutplasmas. Es ist an allen zellulären Wachstums-, Differenzierungs- und Bewegungsvorgängen beteiligt und vermittelt u.a. die Adhäsion von Zellen an die Basalmembran. Fibronektin vernetzt die Makromoleküle der ECM untereinander (Lamina fibroreticularis der Basalmembran). Mit zunehmendem Alter wird eine Erhöhung des Fibronektin gehaltes im Plasma und Geweben beobachtet.

### Transitär gebundene Substanzen

Hierzu zählen Wachstumsfaktoren wie TGF $\beta$  (transforming growth factor $\beta$ ) und FGF (fibroblast growth factor), die zeitweilig an PG binden und bei Bedarf abgegeben werden können.

### Basalmembranen

Sie stellen eine besondere Form der Grundsubstanz dar und bilden eine Unterlage, die zur Verankerung von Zellen dient. Basalmembranen grenzen Epithelien, Endothelien und Gliazellen ab und sie umhüllen Muskel- und Fettzellen. Basalmembranen enthalten den Radikalfänger Vitamin C, wodurch sich erklären läßt, dass entzündliche Erscheinungen des Bindegewebes nicht auf das Epithel übertreten. Basalmembranen dienen u.a. als Molekularsieb z.B. in der Niere. Schädigungen der Basalmembranen können schwere Organschädigungen wie Schocklunge, Autoimmunkrankheiten der Niere, Sauerstoff- und Glucosemangel des Gehirns zur Folge haben.

### Arten von Bindegewebe

Je nach Anteilen von Fasern und GAGs werden straffe oder lockere Bindegewebe unterschieden. Zum straffen Bindegewebe zählen Bänder, Sehnen, Aponeurosen, Knorpel.

Lockeres Bindegewebe findet sich z. B. als Endoneurium in Nerven und als Endomysium in Muskeln. Es durchzieht alle Gewebe und findet sich somit im gesamten Körper (Abb. 5).

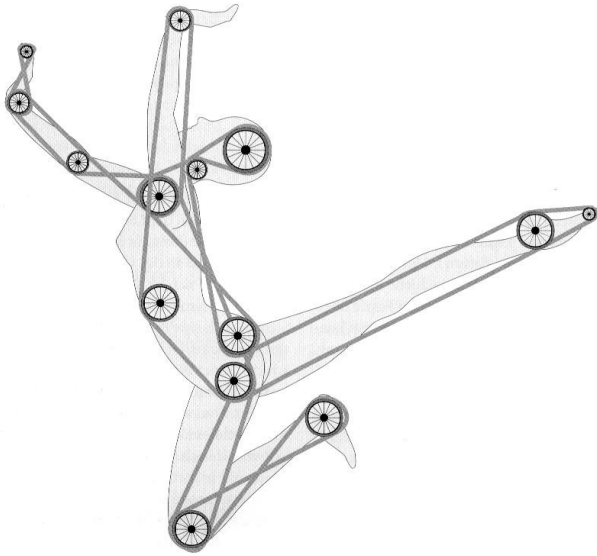


Abb. 5. Darstellung des Zusammenhanges aller Faszien- und Muskelsysteme im Körper. Sie dienen als Spann- und Umlenkvorrichtungen. Zusammen mit den begleitenden Muskeln sind sie Bestandteile von Muskelketten. Außerdem wird der komplexe Zusammenhang des gesamten Bindegewebes deutlich (aus Paoletti 1998).

### **Umbau der Matrix**

Alle Komponenten der extrazellulären Matrix unterliegen einem ständigen Auf- und Abbau. An diesem Umsatz sind vorwiegend die Zellen des jeweiligen Bindegewebes (Fibroblasten/Fibrozyten, Osteoblasten im Knochen, Chondrozyten im Knorpel) beteiligt. Am schnellsten erfolgt der Umsatz der Proteoglycane (Tage bis Wochen), gefolgt von Kollagenfasern und elastischen Fasern, deren Umsatz am längsten dauert.

### **Die Rolle der ECM bei Erkrankungen**

Nach Meinung einiger Autoren spielt die Matrix bei vielen Erkrankungen eine entscheidende Rolle. So sollen Krankheiten in der Matrix beginnen und sich von dort in die Parenchymzellen ausbreiten. Es wird auch postuliert, dass nach einer Zellläsion zunächst symptomarme, unspezifische Prozesse ablaufen und die spezifische Symptomatik, die zur Diagnose führt erst später diagnostiziert wird (Paoletti 1998; Worlitschek 2003).

Zu den Erkrankungen des Bindegewebes zählen u.a. die Phänomene der Übersäuerung und Verschlackung. Am Beispiel der Arthritis lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Belastung des Bindegewebes und dem Auftreten der Erkrankung sehr gut erklären. Arthritis manifestiert sich in Gelenken (in der Synovialflüssigkeit und dem hyalinen Knorpel) und ist nach Heine (1990) besonders mit Veränderungen der Hyaluronsäure assoziiert. Aus anatomischer Sicht ist das Gelenk prädestiniert für die Ablagerung von Stoffwechselprodukten („Schlacken“), da das Synovialepithel (kein Epithel im eigentlichen Sinn) nicht auf einer Basalmembran ruht. Dadurch können die im Bindegewebe befindlichen Substanzen relativ ungehindert in den Gelenkspalt gelangen. Befinden sich Ablagerungen in den Gelenken (und auch Faszien und Sehnen), ist ihre Eliminierung schwierig, da sie ebenso wie Zwischenwirbelscheiben zu den bradytrophischen Geweben zählen.

## **Literatur**

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds) Molecular Biology of the Cell. 4<sup>th</sup> ed. Garland Science 2002

Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 11. Aufl. Verlag Hans Huber 1989

Heine H. Das System der Grundregulation. Alfred Pischinger. 9. Auflage. Haug Verlag Stuttgart 1990

Linß W, Fanghänel J. Histologie. Walter de Gruyter Berlin 1999

Lüllmann-Rauch R. Histologie. Georg Thieme Stuttgart 2003

Paoletti S. Faszien Anatomie, Strukturen, Techniken, Spezielle Osteopathie. 1. Auflage, Urban & Fischer München 1998

Treutwein N. Übersäuerung, Krank ohne Grund? Südwest Verlag 2001

Welsch U. Sobotta Histologie, 1. Auflage Urban & Fischer München 2003

Worlitschek M. Die Praxis des Säure-Basen-Haushaltes. Haug Stuttgart 2003