

Allgemeines II

Bindegewebe

Allgemeines: Bindegewebe zeichnet sich im Gegensatz zum Epithelgewebe dadurch aus, daß es *weite Interzellularräume* mit viel Interzellulärsubstanz aufweist. Bindegewebe ist ausgesprochen heterogen, man unterscheidet *ortsständige* und *bewegliche* Bindegewebszellen, *geformte* und *ungeformte* Interzellulärsubstanz. Alle Bindegewebszellen leiten sich von zwei Stammzellen ab: Die Zellen des Blutes von der *hämatopoietischen Stammzelle*, die übrigen von der noch undifferenzierten *Mesenchymzelle*. Durch den Vorgang der *differentiellen Zellteilung* entstehen aus diesen Stammzellen die verschiedenen Bindegewebszellen:

Hämatopoietische Stammzelle: *rote Blutzellen*: Erythrozyten; *weiße Blutzellen*: Granulozyten (eosinophile, neutrophile und basophile), Lymphozyten, Monozyten; *Thrombozyten*.

Mesenchymzelle: Fibrozyten, Chondrozyten, Fettzellen, Osteozyten, Osteoklasten, Endothelzellen, Mesothelzellen, Mastzellen.

Bei einigen dieser Zellen ist die Herkunft noch umstritten, die Vorstufen tragen teilweise ebenfalls Namen, meist werden sie als *Blasten* (Fibroblasten, Osteoblasten, Chondroblasten) bezeichnet.

Mesenchym: Mesenchym kommt nur während der embryonalen Entwicklung vor und wird daher auch als embryonales Bindegewebe bezeichnet. Mesenchymzellen sind verzweigte Zellen, die durch die Verbindung ihrer Zellfortsätze ein dreidimensionales Netzwerk bilden.

Fibroblasten und Fibrozyten: Fibrozyten sind ortsständige Bindegewebszellen, die sich über die Zwischenstufe der Fibroblasten aus Mesenchymzellen entwickeln. Auch Fibroblasten haben wie Mesenchymzellen zahlreiche Zellfortsätze und weisen alle Anzeichen von synthetisch aktiven Zellen auf: Einen Zellkern mit viel Euchromatin, rauhes eR und einen gut entwickelten Golgi-Apparat. Fibroblasten synthetisieren hauptsächlich Prokollagen (das sich im Extrazellulärraum zum Tropokollagen umwandelt) und andere Bestandteile der Grundsubstanz, aber auch Kollagenase, die spezifisch das Kollagen spalten kann. Ist die Syntheseaktivität der Fibroblasten erloschen bezeichnet man sie als Fibrozyten, diese haben einen dichteren Zellkern und weniger Zytoplasma (weniger Zellorganellen) als Zeichen ihrer Inaktivität. Sie können sich im Bedarfsfall wieder in Fibroblasten zurückverwandeln.

Kollagenfasern: Kollagenfasern sind die häufigsten geformten Bestandteile des Bindegewebes. Sie sind extrem *zugfest*, setzen aber Biegekräften keinen Widerstand entgegen. Das Kollagen ist eines der bedeutendsten Proteine des menschlichen Körpers und zeichnet sich durch eine besondere Architektur und Synthese aus. Kollagenfasern färben sich mit Eosin (rot, H.E.), mit Anilinblau (blau, Azan) oder Lichtgrün (grün, Masson-Golner). Die Kollagensynthese erfolgt zunächst nach dem gleichen Muster wie die Synthese aller anderen Proteine: Im Zellkern entsteht eine „Kollagen“-mRNA, die im reR translatiert wird. Das Produkt wird als *Pro- α -Kette* bezeichnet und besteht aus drei Domänen: Die N-Terminale und die C-Terminale Domäne bezeichnet man als *Extensionspeptide*, sie werden extrazellulär abgespalten, die mittlere Domäne setzt sich aus 338 Triplettssequenzen der Folge GLY-X-Y zusammen, wobei etwa ein Drittel dieser X-Y-Positionen mit *Prolin* oder *4-Hydroxyprolin* besetzt ist. Noch während der Synthese an den Ribosomen des reR werden einige Prolin- und Lysinreste hydroxyliert, das diesen Schritt katalysierende Hormon benötigt für seine Aktivierung Ascorbat (*Vitamin C*, beim Vitamin C-Mangel entwickelt sich daher Skorbut). Die 5-Hydroxylisinreste werden im Golgi-Apparat O-glykosidisch mit Kohlehydratketten verknüpft. Anschließend bildet sich aus drei Pro- α -Ketten eine sogenannte Prokollagen-

Tripelhelix, die durch Wasserstoffbrückenbindungen des 4-Hydroxyprolins stabilisiert wird. Diese Tripelhelix wird in den Extrazellulärraum ausgeschleust, dort werden die N- und C-terminalen Extensionspeptide abgespalten. Die entstandenen *Tropokollagenfibrillen* (Länge: 280 nm, Durchmesser: 1,2 nm) werden jetzt durch kovalente und nicht kovalente Bindungen verknüpft, es entstehen *Mikrofibrillen* (\varnothing 20 – 200nm), die sich zu *Kollagenfibrillen* (0,3 – 0,5 μ m) und diese wiederum zu *Kollagenfasern* (\varnothing 1-20 μ m) zusammenlagern können. Die Art der Zusammenlagerung der Tropokollagenmonomere ergibt dabei ein elektronenmikroskopisch sichtbares *Streifenmuster* (Periodik von 67 nm). Für die Prokollagen-Ketten gibt es unterschiedliche Aminosäuresequenzen und Modifikationsmöglichkeiten, sodaß im Körper unterschiedliche Typen von Kollagen gefunden werden können.

Kollagen-Typ I: ubiquitär, besonders in Knochen, Sehnen, Faszien, Corium der Haut

Kollagen-Typ II: im hyalinen und elastischen Knorpel

Kollagen-Typ III: als retikuläre Fasern, in der Lamina fibroreticularis der Basalmembran

Kollagen-Typ IV: Kollagen der Basalmembran (Lamina densa)

Retikuläre Fasern: Das sind, wie oben schon erwähnt auch kollagene Fasern und zwar vom Typ III. Man findet die retikulären Fasern überall dort, wo man auch eine Basalmembran finden kann (Lamina fibroreticularis), besonders aber in lymphatischen und hämatopoietischen Organen. Retikuläre Fasern bilden feine Netze, die gitterartig das Parenchym von Organen umspannen können (z.B. in der Leber, Niere, endokrine Drüsen), weswegen man sie auch als Gitterfasern bezeichnet. Diese Netzwerke sind flexibel und können sich Volumenänderungen anpassen. Retikuläre Fasern entstehen als erste in der Embryonalentwicklung und werden erst allmählich an verschiedenen Stellen durch Kollagen Typ I ersetzt. Im lichtmikroskopischen Präparat erscheinen retikuläre Fasern schwarz bei der Versilberung (periodische Innenversilberung, im Gegensatz zur periodischen Außenversilberung des Kollagen Typ I: das erscheint dann braun), man nennt sie daher (3.Name) auch argyrophile Fasern. In der PAS-Färbung erscheinen sie rot, wohingegen Kollagen-Typ I hier nur schwach angefärbt wird. Der Grund dafür ist der hohe Anteil an Hexosen (6-12 %) der retikulären Fasern (etwa 1% bei anderen Kollagentypen).

Elastische Fasern: Elastische Fasern sind im Gegensatz zu kollagenen Fasern verzweigt. Ihr Durchmesser beträgt 0,5 - 5 μ m, sie sind zugelastisch und können sich bis auf das 2,5fache ihrer Ausgangslänge gedehnt werden. Läßt der Zug nach, so verkürzen sie sich wieder auf ihre ursprüngliche Länge. Dieses Verhalten ergibt sich biochemisch aus einer von der der kollagenen Fasern verschiedenen Aminosäuresequenz: Elastische Fasern enthalten zwar ebenfalls viel Glycin und Prolin, jedoch wenig Hydroxyprolin bzw -lysin, dafür die Desmin und Isodesmin. Man findet elastische Fasern in nahezu allen Bindegeweben, besonders viel z.B. in Arterien vom elastischen Typ (Windkesselfunktion der Aorta), als elastische Bänder (Ligg. flava der Wirbelsäule, die aufgrund des hohen Anteils an elastischen Fasern gelb erscheinen) oder in der Lunge. Elastische Fasern werden mit Orcein oder Resorsinfuchsin dargestellt.

Grundsubstanz: Ungeformte (= amorphe) Bestandteile des Interzellularraums werden als Grundsubstanz bezeichnet. Die chemische Zusammensetzung dieser Grundsubstanz variiert in den verschiedenen Bindegeweben stark. Wesentliche Bestandteile sind *Glykoproteine*, *Proteoglykane* und *interstitielle Flüssigkeit*.

Proteoglykane bestehen aus einem zentralen, fadenförmigen Proteinanteil (*core protein*), von dem aus *Glykosaminoglykane* abzweigen, die ihrerseits eine repetitive Sequenz aus *Disaccharideinheiten* aufweisen. Die Disaccharide bestehen dabei aus einer *Uronsäure* und einem *Aminozucker* und werden als Glykosaminoglykane bezeichnet. Sie sind aufgrund ihres

hohen Anteils an Karboxyl- und *Sulfatgruppen* polyanionisch und werden daher mit basischen Farbstoffen gefärbt. Die häufigsten Proteoglykane sind *Hyaluronsäure* und *Chondroitinsulfat*. Glykoproteine enthalten kovalent an ein core protein gebunden *Mono- oder Oligosaccharide*, bei ihnen überwiegt der Proteinanteil. Die Glykoproteine des Bindegewebes unterscheiden sich von denen des Plasmas und werden als *Strukturglykoproteine* bezeichnet. Ein besonderes Glykoprotein ist *Fibronectin*, das einerseits Affinität zu Zelloberflächen und andererseits zur Matrixsubstanz zeigt und so die Zellen in der Matrixsubstanz verankern kann.

Bindegewebsarten: Die angesprochenen Grundbausteine des Bindegewebes: Zellen und Interzellulärsubstanz können in unterschiedlicher Zusammensetzung auftreten, weshalb verschiedene Arten von Bindegewebe je nach funktionellen Erfordernissen entstehen. Viel von einem der Bausteine kommt jeweils dort vor, wo viel von seiner Funktion benötigt wird (elastische Fasern: Lunge, kollagene Fasern: Sehnen usw.)

Lockerer, faserarmes Bindegewebe: Ist das Lückenfüllergewebe des Körpers und findet sich daher an zahlreichen Stellen und in nahezu allen Organen. Es enthält alle Arten von Bindegewebszellen, viel Interzellulärsubstanz mit wenig Fasermaterial. Die Fasern (hauptsächlich Kollagen Typ I) verlaufen ungerichtet, scherengitterartig und ermöglichen so trotz ihrer Zugfestigkeit ein Nachgeben des Bindegewebes (z.B. bei Bewegungen oder Volumenänderungen der Organe).

Straffes, faserreiches Bindegewebe: Man unterscheidet weiter in geflechtartiges und parallelfasriges:

Parallelfasriges: Hier verlaufen die Fasern (Kollagen Typ I überwiegt) parallel, so daß die Zugfestigkeit der einzelnen Fasern eine Zugfestigkeit des gesamten Gewebes in einer bestimmten Richtung ergeben. Dementsprechend findet sich solches Bindegewebe auch an Stellen des Körpers, an denen hohe, stets in eine Richtung verlaufende Zugkräfte auftreten: Sehnen und Bänder. Die Kollagenfasern der Sehne bezeichnet man als *Sehnenfasern*, ihre Fibrozyten als *Flügelzellen*. Einzelne Kollagenfaserbündel liegen in lockerem Bindegewebe (*Peritendineum internum*), das auch die ganze Sehne umgibt (*Peritendineum externum*).

Geflechtartiges: Die Kollagenfasern bilden hier ein dreidimensionales Netz das zugfest in alle Richtungen ist, solches Bindegewebe bildet die Kapsel von Organen, das Stratum reticulare der Dermis und die Sklera des Auges.

Retikuläres Bindegewebe: Die Fibroblasten heißen hier Retikulumzellen, es überwiegen retikuläre Fasern. Wie schon erwähnt findet man diese Art des Bindegewebes in hämatopoietischen und lymphatischen Organen.

Gallertiges Bindegewebe: Kommt nur in der Nabelschnur (Wharton-Sulze) und in der Pulpa junger Zähne vor, enthält hauptsächlich amorphe Grundsubstanz.

Mastzellen: Mastzellen leiten sich von eigenen Vorläuferzellen im Knochenmark ab. Man findet sie als ortsständige Bindegewebszellen in allen Bindegeweben, besonders in der Lunge, dem Verdauungskanal und der Haut. Sie sind oval bis polymorph und enthalten eine große Anzahl von (bei Spezialfärbungen, nicht im HE-Präparat) unübersehbaren Granula. Deren Anfärbbarkeit mit Toluidinblau, Kresylviolett oder Thionin beruht auf dem Vorgang der Metachromasie: Der Fähigkeit, die Farbe eines aufgenommenen Farbstoffes zu ändern.

Man unterscheidet je nach Inhalt der Granula Bindegewebsmastzellen (Histamin, Tryptase, Heparin, Chondroitinsulfat) von Mukosamastzellen (Histamin, Chymase, Cathepsin G und Carboxypeptidase A). Die MMC (mukosal mast cells) befinden sich in Darm und Lunge, die Freisetzung von Histamin wird bei ihnen durch Theophyllin oder DSCG nicht verhindert, im

Gegensatz zu den CTMC (connective tissue mast cells). Der Reiz zur Freisetzung dieser Substanzen ist das cross-linking von bereits am Rezeptor befindlichen Immunglobulinen der Klasse E (Antikörper). Insbesondere das freigesetzte Histamin bewirkt eine Steigerung der Kapillardurchblutung, eine erhöhte Kapillarpermeabilität und Bronchokonstriktion. Die Symptome sind Rötungen der Haut, Juckreiz, Ödeme und asthmatische Beschwerden: Allergische Reaktion vom Typ I (Heuschnupfen etc.). Im Extremfall führt die erhöhte Kapillarpermeabilität über den Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe zu einem hypovolämischen Schock, dieses Geschehen bezeichnet man als anaphylaktischen Schock.

Einige Substanzen werden von den Mastzellen nicht in Granula gespeichert, sondern erst nach dem Reiz produziert: Diese bezeichnet man daher als SRS-A, slow reacting substance of anaphylaxis. Es handelt sich dabei um Leukotriene, die aus Arachidonsäure hergestellt werden.

Knorpel: Knorpel weist die typischen Merkmale von Bindegewebe auf: Viel Interzellulärsubstanz, wenige Zellen. Die herausragenden Eigenschaften von Knorpel sind die *Formgebung* beim Knochenwachstum (die meisten Knochen entstehen durch Verknöcherung eines Knorpelmodells), die *Verformbarkeit*, die eine Abfederung von Bewegungen in engen Grenzen ermöglicht, sowie die Fähigkeit, *glatte Oberflächen* an Knochen für die Bewegung in Gelenken zur Verfügung zu stellen. Die Bindegewebszellen des Knorpels heißen *Chondrozyten*, sie liegen in den sogenannten Knorpelhöhlen, Hohlräumen der Matrix die von der sogenannten Knorpelkapsel ringsum umgeben sind. Chondrozyten bilden kleine Gruppen von bis zu 8 Zellen, die mitotisch aus einer Mutterzelle hervorgegangen sind und daher isogene Gruppen (Territorien, Chondrone) genannt werden. Bei der Fixierung schrumpeln die meisten Chondrozyten zusammen und liegen dann am Rand der Knorpelkapsel, in vivo füllen sie diese allerdings voll aus (so daß im Präparat ein Artefakt zu sehen ist). Die Knorpelgrundsubstanz ist derjenige Anteil des Knorpels, der seine druckelastische Verformbarkeit ermöglicht. Wie entsteht diese auf molekularer Ebene? Die Antwort auf diese Frage liegt in der Zusammensetzung der Matrixsubstanz: Sie besteht zu 60-70% aus Wasser, die Trockensubstanz enthält zu gleichen Teilen Kollagen (meist Typ II) und Glykane (hauptsächlich Hyaluronsäure und Proteoglykane), sowie wenig (10%) Mineralien. Dabei werden die Proteoglykane (Chondroitinsulfat und Keratansulfat) als eine Art Seitenketten an ein zentrales Hyaluronsäuremolekül nichtkovalent mittels eines linker Protein gebunden. Diese Proteoglykan-Seitenketten enthalten zahlreiche, negativ geladene Zuckerreste, um die sich mehrschichtige Hydrathüllen bilden. In diesen Hydrathüllen liegt das Geheimnis der Druckelastizität des Knorpels: Bei von außen einwirkendem Druck wird das Wasser verdrängt und kehrt bei Nachlassen des Drucks wieder zurück. Knorpel ist aber auch extrem zugfest, was durch eine trajektorielle Anordnung der Kollagenfasern erreicht wird. Alle Knorpel mit Ausnahme der Gelenkflächen sind von Bindegewebe umgeben, das man als Perichondrium bezeichnet und das sich in zwei Schichten teilt. Im Stratum cellulare direkt unterhalb des Knorpelgewebes befinden sich Zellen, die sich zu Chondrozyten differenzieren und so den Knorpel regenerieren können, das Stratum fibrosum übernimmt die Aufgaben der Versorgung mit Nerven und Gefäßen. Nach der Art der Kombination der verschiedenen Bausteine von Knorpelgewebe unterscheidet man drei Arten: *Hyalinen Knorpel*, *elastischen Knorpel* und *Faserknorpel*.

Hyaliner Knorpel: Ist der häufigste Knorpel des menschlichen Körpers. Beim Embryo werden große Teile des Skeletts durch diese Knorpelart vorgeformt und erst im Lauf der Entwicklung durch Knochen ersetzt. Zurück bleibt der hyaline Knorpel als Überzug der Knochen an *Gelenkflächen*, in *Epiphysenfugen*, die noch nicht verknöchert sind (beim Kind und Jugendlichen), als *Knorpelspannen* von *Trachea* und *Bronchien* sowie am *Rippenansatz*. Beim hyalinen Knorpel sind die Kollagenfasern im gesunden Zustand durch den optisch

gleichen Charakter von der Grundsubstanz nicht zu unterscheiden (*maskiert*), sodaß man ihre Verlaufsrichtung nicht erkennen kann. Pathologisch ist die sogenannte *Asbestfaserung*: Demaskierte Kollagenfasern aufgrund des Verlustes von Grundsubstanz, etwa nach Verletzungen.

Elastischer Knorpel: Elastischer Knorpel enthält größere Mengen an elastischen Fasern, man findet ihn in der Ohrmuschel, der Tuba auditiva, der Epiglottis und in einigen Kehlkopfknorpeln. Die elastischen Fasern lassen sich mithilfe spezieller Färbungen sichtbar machen (Orcein, Resorcinfuchsin).

Faserknorpel: Faserknorpel enthält sehr viel Kollagen Typ I, die Kollagenfasern überwiegen und sind daher nicht maskiert. Ihr Verlauf ist recht typisch (Fischgrätenmuster). Faserknorpel ist Bestandteil der Disci intervertebrales, der Menisci und der Symphysis pubica.