

RE-EPITHELIALISATIE

B. Garret *

Een beschrijving van het aanvullen van onbeschadigde cellen in de omgeving van de wondrand, hun proliferatie en mogelijke bewegingsmodus tijdens het re-epithelialisatieproces.

Genezing is een veelzijdig proces dat begint wanneer weefsel beschadigd is. Het resulteert in het vormen en remodelleren van nieuw weefsel om de vorm en de functie van vóór de verwonding zo goed mogelijk te benaderen¹.

DE GEZONDE EPIDERMIS

De epidermis is opgebouwd uit gelaagde epitheelcellen, gerangschikt in verscheidene lagen, die reiken van het diepe kiemepitheel (stratum germinativum of stratum basale) tot de oppervlakkige hoornlaag (stratum corneum).

De meest voorkomende epitheelcellen zijn de keratinocyten. Aan het oppervlak van de epidermis zijn keratinocyten 'dode cellen', plat en zonder nuclei, omdat keratine het cytoplasma vervangen heeft. Vóór ze afgescheiden worden bieden deze cellen een tijdelijke bescherming aan de onderliggende epidermis en dermis. Ze worden dan vervangen door cellen die ontstaan uit de germinatieve of basale cellen van het stratum basale.

Continue celdeling produceert lagen van keratinocyten, die gekeratiniseerd worden bij het opstijgen naar het epidermis-oppervlak. Het duurt ca. 15-30 dagen vanaf de celdeling in het stratum basale tot de aankomst van een gekeratiniseerde keratinocyt in het stratum corneum. Geen enkele epidermale laag is voorzien van bloedvaten, maar de diepere lagen krijgen zuurstof en voedingsstoffen van de interstitiële vloeistof die ontstaat in de dermis. Drainage van interstitiële vloeistof gebeurt via de lymfe².

Opdat het epitheelweefsel zijn biologische functie kan vervullen, moeten de cellen samengebonden worden. Dit wordt bereikt door een verscheidenheid van ondersteunende struc-

turen voor cel-cel en cel-basaalmembraan, inclusief occludensverbindingen (ook 'tight junctions' genoemd), communicatieverbindingen (ook 'gap junctions' genoemd), en desmosomen (adherensverbindingen)¹. Epitheelcellen die in contact staan met de basaalmembraan worden verankerd door hemidesmosomen. De filamenten van het cytoskelet verschaffen intracellulair ondersteunende 'steigers'. Een gedetailleerder beeld van deze ondersteunende structuren wordt gegeven in de literatuur^{2,4}.

PROLIFERATIE EN BEWEGING VAN DE CELLEN

Beschadigde cellen en debris worden verwijderd uit het wondbed als onderdeel van een gecompliceerd proces dat voorafgaat aan de re-epithelialisatie. Onbeschadigde epitheelcellen aan de wondrand worden gestimuleerd tot deling. De mitotische activiteit wordt ten dele geactiveerd door de aanwezigheid van pas vrijgekomen peptide-groefactoren. Celdeling verschaft essentiële bijkomende epitheelcellen om de cellen die verloren gingen op de plaats van de wond te vervangen. Om een wondbedekking met nieuw epitheel te verkrijgen, moeten de epitheelcellen van de wondgrens zich in de wondplek begeven totdat het gebied een volledige epitheelbedekking heeft. Om cellulaire beweging mogelijk te maken, moeten de ondersteunende structuren van cel-cel en cel-basaalmembraan selectief opgelost worden¹.

Zodra ze klaar zijn voor hun migratie, reageren epitheelcellen op een chemotactische stimulus.

Chemotactische moleculen die vrijkomen in het wondbed bereiken de epitheelcellen door diffusie en hechten zich vast aan de receptoren van het plasmamembraan. De zijde van

de epitheelcel met de hoogste dichtheid aan chemotactische molecuulreceptoren bepaalt de richting van de cellulaire migratie. Daardoor bewegen de cellen zich in de richting van de wond. De chemotactische moleculen vervullen de functie van 'eerste boodschapper' of mediator, daar hun aankomst bij de celreceptoren een rol speelt bij het initiëren van intracellulaire activiteiten die noodzakelijk zijn voor de mobiliteit van de cel. Het ziet er ook naar uit dat vitale epitheelcellen die de cellen in hun buurt bij de wondrand verloren hebben, stimulerend werken op de migratie van epitheelcellen. Deze situatie wordt gekarakteriseerd als het 'free edge effect'⁵ (Fig. 1).

De exacte bewegingswijze van de epitheelcellen moet nog geconfirmeerd worden. Eén mogelijke verklaring is een 'kickersprong'-proces van enkelvoudige celmigratie over het wondoppervlak. Dit houdt in dat een cel twee of drie cellengten beweegt voor ze stopt terwijl andere cellen er achteraan komen om het proces voort te zetten¹.

De ondersteunende structuren van de migrerende cel worden selectief opgelost om beweging mogelijk te maken, en opnieuw gesynthetiseerd om voor tijdelijke verankering te zorgen gedurende de verplaatsing. Wanneer de migratie voltooid is, herstellen de epitheelcellen volledig de ondersteunende structuren voor cel-cel en cel-basaalmembraan verbinding.

De beweging van de epitheelcellen is vergeleken met de amoebische beweeglijkheid. De eencellige amoëbe beweegt door de ontwikkeling van een membraanprotusie (uitstulping) die bekend staat als pseudopodium. De beweging verloopt in de richting van het pseudopodium,

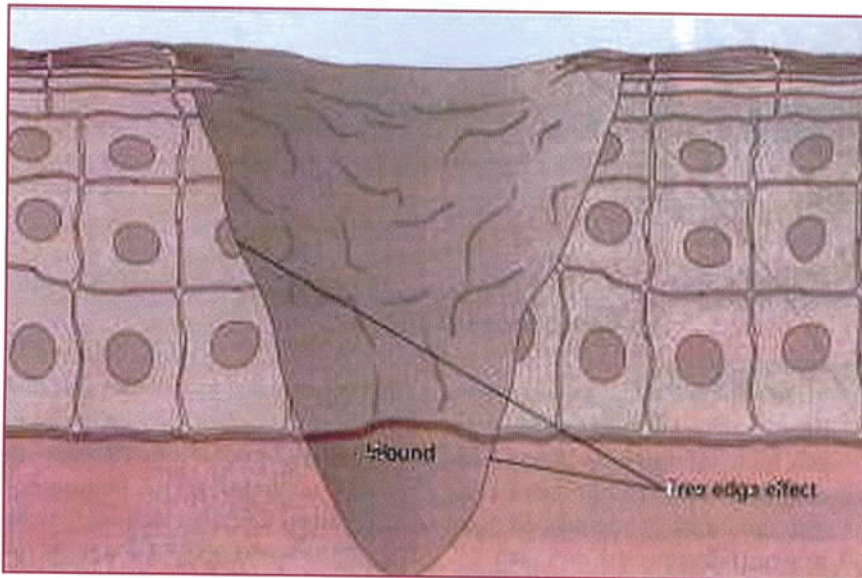


Fig. 1: Het 'free edge effect', waar epidermale cellen een vrijliggende celgrens hebben.

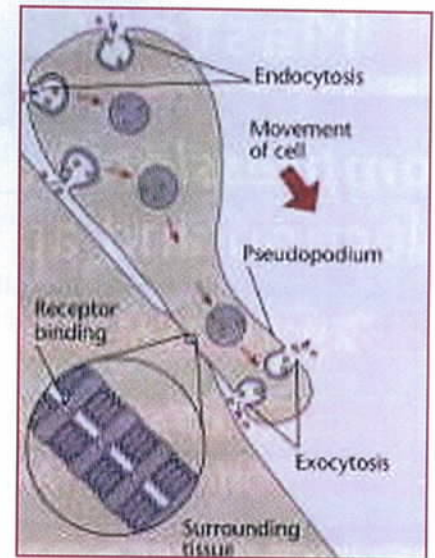


Fig. 2: Uitgerekte cel, met pseudopodium dat uitsteekt in de richting van de beweging.

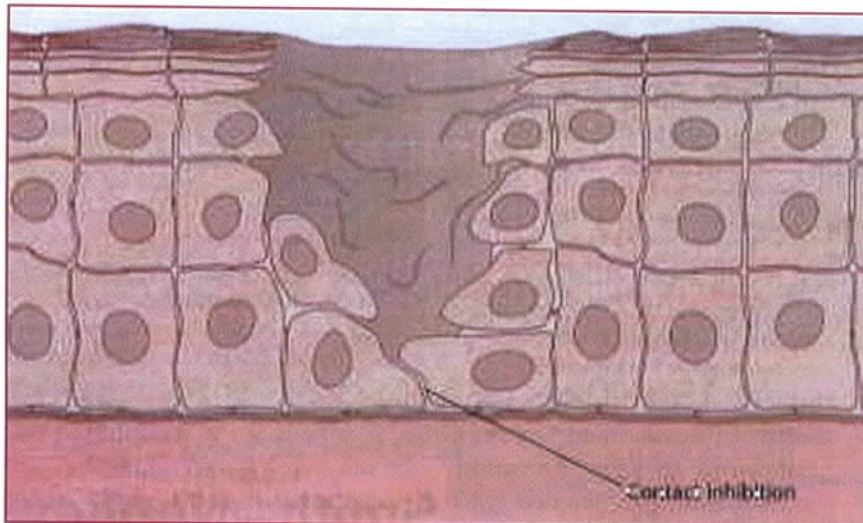


Fig 3: Wanneer epidermale cellen samenkomen bij het sluiten van de wond, verhindert 'contactinhibitie' verdere beweging van de cellen.

waarbij de amoëbe haar membraan in de gewenste positie 'duwt' en het achterste van het organisme lijkt te 'krimpen'. Op een gelijksoortige manier ontwikkelt de migrerende epitheelcel een protusie in de richting van de wond. De uitstulpende membraan ontwikkelt vervolgens cel-basaalmembraan en/of cel-cel ondersteunende structuren om de cel enige weefselverankering te geven gedurende de verplaatsing. De cel beweegt over de gehele lengte en herhaalt dat proces tot ze zich verscheidene cellengten verplaatst heeft.

Figuur 2 geeft een illustratie van een uitgerekte epitheelcel waarvan de rechterzijde een pseudopodium is

dat uitpuilt in de gewenste richting. De bewegingstechniek van amoëben impliceert een continue exocytotische activiteit in de uitstulping. Zodoende kan een nieuw cytoplasmamembraan gevormd en de protusie vergroot worden. Gelijktijdig is er continue endocytotische activiteit vereist in het plasmamembraan van de middelste en achterste gebieden van de cel. In dit geval is het plasmamembraan stukje voor stukje verwijderd om de cellulaire aanwezigheid achteraan te verminderen; de interne celstructuren en organellen moeten verschuiven naar vooraan gelegen gebieden in de bewegende cel.

De ondersteunende structuren voor

cel-basaalmembraan en/of cel-cel worden opgelost door proteolytische enzymen voor zover nodig om cel-mobiliteit mogelijk te maken.

Tijdelijke weefselaanhechtsels worden gesynthetiseerd naarmate de cel geleidelijk verder beweegt. Nadat de migratie van epitheelcellen voltooid is, worden de weefselaanhechtsels 'permanent'⁵.

Wanneer voortschrijdende epitheelcellen van tegenoverliggende wondgrenzen elkaar ontmoeten, begint het proces van de celbeweging op te houden, een proces dat bekend staat als 'contactinhibitie'⁶ (Fig. 3). De regeneratie van basaalmembraan blokkeert het contact tussen de nieuwe epidermale cellen en de matrix. Dit kan een bijkomend signaal zijn om de celmigratie te beëindigen en celdifferentiatie te starten in de epidermale lagen, daar de vorming van basaalmembraan plaatsvindt van de vitale wondranden naar binnen toe. Onder de epidermis transformeert de proteïnerijke extracellulaire matrix naar een nieuwe dermale laag'. Cellulaire mediators die deze fase van de genezing helpen coördineren, omvatten 'groefactoren' die vrijkomen uit bloedplaatjes, macrofagen, dermale cellen en keratinocyten die actief zijn in de omgeving van de wond. Fagocytose is een ander voorbeeld van cellen die pseudopodia vormen om beweging mogelijk te maken.

Epitheelcelmigratie werd beschreven als gelijkend op het verhuizen van een gebouw van de ene plaats naar de andere. De verplaatsing van het gebouw wordt tot stand gebracht als respons op het verlies van de structuur van een naburig gebouw (het 'free edge effect'). De bakstenen aan de zijde van het gebouw tegenover het gebied van gebouwenverlies (de wond) vormen een uitsteeksel (pseudopodium) als gevolg van het invoegen van bijkomende bakstenen in de muur, die de muur doen uitstulpen (exocytose). De toevoer van bakstenen komt van de achterkant van het gebouw (endocytose). Tegelijkertijd worden alle interne steunen voor het gebouw (cytoskelet) heraangepast en de inhoud van het gebouw (organellen) wordt voortdurend verplaatst in de richting van de verhuizing. De fundering aan de achterkant van het gebouw wordt verlaten en nieuwe funderingen worden gelegd op de voorste rand. Het proces wordt herhaald totdat het gebouw zijn nieuwe locatie heeft bereikt en/of het contact maakt

met een ander gelijksoortig gebouw (contactinhibitie). Wanneer de nieuwe vestiging van het gebouw voltooid is, nemen de betreffende structuren opnieuw hun vroegere vorm aan.

CONCLUSIE

Dit artikel geeft een overzicht van de fysiologische kernpunten die een rol spelen in het proces van de re-epithelialisatie.

ABSTRACT

This article has provided a review of physiological landmarks involved in the process of re-epithelialisation. A description of uninjured cells in the region of a woundborder, their proliferation and possible mode of movement.

* **B. Garret, BSc (Hons), RMN, RGN, A&E Cert., RCNT, RNT, is de leerplanadviseur voor Life Sciences, Department of Health Studies, Edge Hill, University College, Ormskirk, UK.**

Dit artikel is met toestemming van de

schrijver en de uitgever van Journal of Wound Care overgenomen. (J Wound Care, 1998, vol.7, nr.7, pag. 358-359). Voor een abonnement op dit tijdschrift de "Subscription Hotline" bellen: 00 44 800 731 0747.

Vertaling: Ch. Engels.

REFERENTIES

1. Waldorf, H., Fewkes, J. Advances in dermatology. J Wound Healing 1995; 10:77-97.
2. Martini, F.H. Fundamentals of Anatomy and Physiology (4th edn). Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1998.
3. Goodman, S.R. Medical Cell Biology. Philadelphia, Pa: J.B. Lippincott, 1994.
4. Ganong, W.E. Review of Medical Physiology (16th edn). Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1993.
5. Guyton, A.C. Textbook of Medical Physiology (8th edn). Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1991.
6. Hardie, D.G. Biochemical Messengers: Hormones, neurotransmitters, and growth factors. London: Chapman and Hall, 1991.

WCS /S/E/R/V/I/C/E/

DE WCS BIBLIOTHEEK SERVICE.

Doet u een opleiding, een onderzoek, een literatuurstudie, schrijft u een scriptie of houdt u binnenkort een voordracht over onderwerpen die te maken hebben met wondbehandeling, wondgenezing en dergelijke, dan kunt u gebruik maken van de WCS Bibliotheek Service.

U kunt uw verzoek schriftelijk indienen bij:

**DE WCS BIBLIOTHEEK SERVICE
T.A.V. JANTIEN SPINDLER
ANTWOORDNUMMER 10259
2300 VB LEIDEN**

Er is erg veel informatie. Om die reden vragen wij u wel om uw verzoek goed te specificeren.