Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **VII**

1. Einleitung **1**

2. Literaturübersicht **3**

2.1 Das Integumentum commune 3

2.1.1 Die Funktion der Haut 3

2.1.2 Der Aufbau der Haut 4

2.1.2.1 Die Epidermis 4

2.1.2.2 Die Dermis 6

2.1.2.3 Die Subcutis 7

2.1.3 Das Stratum corneum 7

2.1.3.1 Histologische Struktur 7

2.1.3.2 Lipide des Stratum corneum 8

2.1.3.3 Lipogenese 9

2.1.4 Der Haarfollikelapparat 11

2.1.4.1 Die Struktur des Haarfollikels 11

2.1.4.2 Die Talgdrüsen (Glandulae sebaceae) 13

2.1.4.3 Morphologische Besonderheiten 14

2.2. Penetrationswege durch die Haut 17

2.2.1 Der interzelluläre Weg durch das Stratum corneum 18

2.2.2 Die Rolle der Haarfollikel bei der Penetration 19

2.2.2.1 Vermessung der Haarfollikel mit Hilfe der CSSB 21

3. Fragestellung und Zielsetzung **23**

4. Eigene Untersuchungen **24**

4.1 Methoden zur Vermessung der Haarfollikel **24**

4.1.1 Hautoberflächenbiopsie mit Cyanacrylat 24

4.1.2 Spalthautentnahme beim Schwein 25

4.1.3 Lichtmikroskopie und digitales Bildimaging 25

4.1.4 Die Berechnung der Porenfläche, der Follikeloberfläche und des Volumens 26
4.1.5 Bestimmung der Follikeldichte 28
4.1.5.1 Die Hautoberflächenbiopsie mit Cyanacrylat 28
4.1.5.2 Photographie der Hautoberfläche 28
4.1.5.2.1 Färben der Haare bei den Tieren 29
4.1.5.2.2 Digitale Photographie und Bildbearbeitung 29
4.1.5.2.3 TrichoScan 30
4.1.5.2.4 Nikon Coolpix Optizoom 31
4.1.6 Studiendesign für die Vermessung der Haarfollikel 31
4.1.6.1 Tierarten 31
4.1.6.2 Versuchsdurchführung 33
4.2 Analyse der interzellulären Lipide des Stratum corneum 34
4.2.1 Vorbereitung der Haut 34
4.2.2. Separierung des Stratum corneum 34
4.2.3 Kontrollmethoden 35
4.2.3.1 Histologische Untersuchung 35
4.2.3.2 Laser – Scan - Mikroskopie 36
4.2.4 Lipidextrahierung 36
4.2.5 High Performance Thin Layer Chromatographie 37
4.2.5.1 Methodik 37
4.2.5.2 Technische Durchführung 38
4.2.5.3 Auswertung 41
4.2.6 Studiendesign für die Analyse der Stratum corneum Lipide 43
4.2.6.1 Tierarten 43
4.2.6.2 Versuchsdurchführung 44
4.3 Studiendesign für die Vermessung der Korneozyten 44
4.4 Verwendete Chemikalien 46

4.5 Ergebnisse 47
4.5.1 Untersuchung der Haarfollikel 47
4.5.1.1 Anordnungsmuster der Haarfollikel 47
4.5.1.2 Größenparameter der Haarfollikel bei verschiedenen Tieren 50
4.5.1.2.1 Haarfollikeldichte 50
4.5.1.2.2 Durchmesser der Follikelöffnung und Haarstärke 53
4.5.1.2.3 Anteil der Follikelöffnungen an der Hautoberfläche 55
4.5.1.2.4 Volumen und Oberfläche der Haarfollikel 56
4.5.1.3 Follikuläres Reservoir vs. Stratum corneum Reservoir 59
4.5.1.4 Talgdrüsentiefe 60
4.5.1.5 Follikelparameter bei Mensch und Tier im Vergleich 61
4.5.1.5.1 Anteil der Follikelöffnungen an der Hautoberfläche 62
4.5.1.5.2 Oberfläche der Infundibula 62
4.5.1.5.3 Volumen der Infundibula 63
4.5.2 Analyse der Lipide im Stratum corneum 64
4.5.2.1 Verifizierung der enzymatischen Separierung 64
4.5.2.2 Lipidanteil in den Stratum corneum Proben 65
4.5.2.3 Lipidkomposition im Stratum corneum 66
4.5.2.3.1 Anteil der Einzelkomponenten am SC Trockengewicht 66
4.5.2.3.2 Verhältnis der analysierten Lipidanteile untereinander 70
4.5.2.4 Weitere interspezifische Unterschiede 72
4.5.3 Vermessung der Korneozyten 74

5. Diskussion 76
5.1 Vermessung der Haarfollikel bei verschiedenen Spezies 76
5.1.1 Anordnungsmuster und Dichte der Haarfollikel 76

5.1.1.1 Schweineohr 76
5.1.1.2 Meerschweinchen 77
5.1.1.3 Affe 77
5.1.1.4 Maus und Ratte 78
5.1.1.5 Kaninchen 78
5.1.1.6 Hund und Katze 79
5.1.1.7 Fehlerquellen 79
5.1.2 Weitere Follikelparameter im Speziesvergleich 80
5.1.2.1 Durchmesser der Follikelöffnung 80
5.1.2.2 Follikelepithel vs. interfollikuläres Epithel 80
5.1.2.3 Standardabweichungen – mögliche Einflussgrößen 81
5.2 Die Rolle der Haarfollikel in der kutanen Permeabilität 82
5.2.1 Variabilität der Penetrationsstudien 83
5.2.2 Permeabilität der Spezies im Vergleich 84
5.2.2.1 Mensch, Primaten, Schwein 84
5.2.2.2 Labornager und Kaninchen 84
5.2.2.3 Hund und Katze 85
5.2.3 Korrelation der kutanen Permeabilität mit Haarfollikelparametern 86
5.2.3.1 Permeablilität vs. Haarfollikeldichte 86
5.2.3.2 Permeabilität vs. Follikeloberfläche 87
5.2.3.3. Einschränkungen 87
5.2.4 Modifizierende Faktoren der follikulären Penetration 88
5.2.4.1 „offene“ und „geschlossene“ Follikel 88
5.2.4.2 Sebum 88
5.2.4.3 Blutzirkulation 89
5.2.4.4. Präsenz von Haaren und Beschaffenheit deren Oberfläche 89
5.2.4.5 Rassezugehörigkeit 90
5.2.4.6 Anatomische Region 90
5.2.4.7 Interindividuelle Unterschiede 91

5.3 Analyse der Lipidzusammensetzung im Stratum corneum vier verschiedener Spezies 91
5.3.1 Methodik 91
5.3.2 Lipidgehalt im Stratum corneum 92
5.3.2.1 Kontamination: Sebum, Haare und Umwelt 93
5.3.2.1.1 Vorversuch: Oberflächenbehandlung 93
5.3.2.1.2 Vorversuch: Analyse der Haarlipide 94
5.3.2.2 Schlussfolgerung 94
5.3.3 Lipidzusammensetzung 95
5.3.3.1 Anteil der analysierten Lipide 95
5.3.3.1.1 Sebumlipide 95
5.3.3.1.2 Haarlipide 96
5.3.3.1.3 Die Hauptkomponenten 97
Triglyceride – Kontamination 97
Ceramide, Cholesterol und freie Fettsäuren 98
Cholesterolester 98
5.3.3.2 Standardabweichungen – Ursachensuche 99
5.3.3.2.1 Diskontinuität der Lipide innerhalb des SC 99
5.3.3.2.2 Homogenität der Gruppen 100
5.3.4 Tierartliche Besonderheiten 100
5.3.4.1 Besondere Lipide des Hundes und des Kaninchens 100
5.3.4.2 Das individuelle Ceramidmuster 101
5.4 Auswirkungen der Lipidzusammensetzung auf die Penetration 102
5.4.1 Bedeutung der SC Lipide für die Barriereeigenschaften 102
5.4.1.1 Die Relevanz des Phasenverhaltens der Lipiddomänen 103
5.4.1.2 Das Cholesterol/Ceramid Verhältnis 104
5.5 Permeabilität und Korneozytendurchmesser 105
5.6 Schlussfolgerung 105

6. Zusammenfassung 107

7. Summary 110

8. Literaturverzeichnis 112

9. Danksagung 130

10. Lebenslauf 131

11. Eidesstattliche Erklärung 132