6. Zusammenfassung

Die perkutane Penetration topisch applizierter Substanzen ist ein Prozess, der maßgeblich von den hautphysiologischen Gegebenheiten eines Organismus abhängt. Dabei ist das Ausmaß der Penetration innerhalb der verschiedenen Tierarten sehr variabel. In der vorliegenden Arbeit wurden die Morphologie und Verteilung der *Haarfollikel*, sowie die Zusammensetzung der *interzellulären Lipidmatrix*, vergleichend innerhalb verschiedener Haustier- und Versuchstierspezies analysiert. Damit wurden die physiologischen Grundlagen der beiden Hauptrouten (interzellulärer und follikulärer Penetrationsweg), die ein Stoff bei seiner Passage durch die Haut nehmen kann, untersucht.

Im ersten Teil wurde die Haarfollikelmorphologie, sowie die Dichte der Follikel, mit Hilfe der Follikelbiopsie durch Cyanacrylat (CSSB) analysiert. Diese Methodik wurde erstmalig an Tieren verwendet und eignet sich sehr gut für die mikroskopische Analyse der Haarfollikel. Acht Tierarten wurden beprobt. Die Haarfollikel in den gewonnenen Abrissen wurden gezählt und vermessen. Ausgehend von der Tatsache, dass das Infundibulum derjenige Teil eines Haarfollikels ist, der das eigentliche Reservoir für topisch applizierte Partikel bildet, wurde dieser Abschnitt vermessen. Die ermittelten und kalkulierten Follikelparameter wurden innerhalb der einzelnen Tierarten gegenübergestellt. Es wurde gezeigt, dass Größe und Verteilung der Follikel speziesabhängig variieren. Während Affe, Ratte und Maus trotz hoher Follikeldichte ein nur geringes follikuläres Volumen besitzen, ist dieses beim Hund, und, mit einigem Abstand, beim Meerschweinchen, am höchsten. Diese beiden Tierarten besitzen somit eine größere Speicherkapazität in den Haarfollikeln. Wird die follikuläre Oberfläche, die auch als Vergrößerung der Resorptionsfläche zu verstehen ist, gegenübergestellt, zeigt sich, dass den Follikeln beim Kaninchen und beim Hund die größte Bedeutung beigemessen werden muss. Für den Affen und das Schwein wurden die geringsten Werte ermittelt. Die Vermessung der Haarfollikel durch die CSSB Technik bringt erstmalig, über den bisherigen Stand der Literatur hinausgehende, objektive Parameter hervor, die die Morphologie der Follikel bei Tieren exakter beschreiben. Mit der Kalkulation des follikulären Volumens existieren nun Daten, die die Reservoirkapazität der Follikel von Tieren näher charakterisieren. Mit der follikulären Oberfläche wurde ein Parameter gefunden, dem im Hinblick auf die kutane Permeabilität die größte Bedeutung beigemessen werden muss. Es wurde gezeigt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Permeabilität der Haut von Tieren und der Follikeloberfläche besteht.

Die vorliegenden Daten zeigen erstmals in einer umfangreichen Anzahl an Tierarten und Individuen, dass die individuelle Haarfollikelmorphologie ein Schlüssel zum Verständnis der unterschiedlichen Permeabilitäten ist und unterstreichen die Bedeutung der Follikel bei der perkutanen Penetration.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Zusammensetzung der interzellulären Stratum corneum Lipide bei verschiedenen Tierarten untersucht. Die Anteile der Hauptkomponenten Cholesterol, Ceramide, freie Fettsäuren und Cholesterolester wurden in der isolierten Stratum corneum Lipidmatrix verschiedener Spezies analysiert. Der Vergleich der Zusammensetzung, sowie der Verhältnisse der vier Lipidklassen zueinander mit der Hautpermeabilität der einzelnen Tiere zeigt deren Bedeutung für das speziesabhängige unterschiedliche Penetrationsverhalten. Dafür wurden das Schwein und erstmals Hund, Katze und Kaninchen beprobt. Nach enzymatischer Abtrennung des SC wurden die Lipide extrahiert und mit Hilfe der HPTLC analysiert. Beim Schwein bildeten die Ceramide, gefolgt von Cholesterol, die größten Anteile der SC Lipide. Damit findet sich eine gute Übereinstimmung mit Literaturangaben zur Lipidzusammensetzung und zum Lipidgehalt im SC des Schweins. Im Vergleich dazu fanden sich bei Hund, Kaninchen, und besonders bei der Katze, verhältnismäßig sehr viel mehr Cholesterolester. Die Ceramide bilden demnach im Vergleich zum Schwein bei keinem der Felltiere den Hauptanteil. Für jede der vier untersuchten Spezies wurde in dieser Arbeit ein charakteristisches Ceramidmuster nachgewiesen. Bisher existieren dazu keine Vergleichsdaten in der Literatur. Einen weiteren neuen Ansatz für das Verständnis der Rolle der Lipidzusammensetzung in der perkutanen Penetration bietet möglicherweise das Cholesterol – Ceramid – Verhältnis, das erstmals für eine Tierart evaluiert wurde. Danach geht ein geringes Verhältnis mit einer geringen Barrierefunktion der Haut einher. Das Kaninchen, welches die größte Permeabilität aufweist, besitzt das kleinste Verhältnis, gefolgt von der Katze. Hund und Schwein liegen sehr nah beieinander. Damit wurde auch an Tieren gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Permeabilität und dem Chol/Cer Verhältnis besteht, wie er bereits am Menschen demonstriert wurde. Damit bietet die vorliegende Arbeit neue grundlegende Ansätze für das Verständnis der perkutanen Penetration bei Tieren. Die Kalkulation tierartspezifischer Follikelparameter ermöglicht die Berechnung der Resorptions- und Speicherkapazität der Haarfollikel. Damit kann die follikuläre Penetration von Substanzen präziser bei den einzelnen Tierarten formuliert werden. Diese Kenntnis ist besonders in der Entwicklung von topisch applizierbaren Pharmaka von entscheidender Bedeutung. Die Berücksichtigung der erfassten morphologischen Unterschiede trägt entscheidend zur Optimierung individuell an die einzelne Tierart angepasster topischer Medikamente bei.

Tiere mit einer großen follikulären Resorptionsfläche benötigen unter Umständen andere Dosierungen als Tierarten mit einer kleinen Follikelfläche. Weiterhin ist vorstellbar, dass die Kenntnis um die Speicherkapazität bei Tieren mit großen Follikelvolumina pharmakologisch zum Vorteil der Wirkungsmaximierung genutzt werden kann. Auch die Zusammensetzung der SC Lipidmatrix darf nicht mehr als einheitliche anatomische Gegebenheit vorausgesetzt werden. Vielmehr unterscheidet sie sich innerhalb der einzelnen Tierarten. Variierende Anteile der Hauptkomponenten, sowie individuelle Ceramidmuster, lassen darauf schließen, dass die Barriere des SC tierartspezifisch unterschiedlich ausgeprägt ist. Diese Tatsache ist mit großer Sicherheit mitverantwortlich für Unterschiede in Wirkpotential, Wirkungsdauer und Nebenwirkungen, die bei der Applikation von Topika auf die Haut der verschiedenen Tierarten auftreten.

Es bleibt Gegenstand der weiteren Forschung, inwiefern die Ätiopathogenese dermatologischer Erkrankungen in Zusammenhang mit den ermittelten hautphysiologischen Unterschieden steht. Schließlich werden mit den vorliegenden Daten weitere Argumente geliefert, dass der Einsatz der Labornager, sowie des Kaninchens als Ersatzmodelle für die Haut des Menschen in Ermangelung vergleichbarer hautphysiologischer Kriterien nicht empfohlen werden kann. Alle vier untersuchten Spezies unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Follikelanatomie und der damit zu erwartenden kutanen Permeabilität stark von der Haut des Menschen. Beim Kaninchen wurden zusätzlich Unterschiede in der Lipidzusammensetzung und im Lipidgehalt des Stratum corneum validiert. Anders verhält es sich mit der Haut des Affen und des Schweineohrs. Letztere ist sowohl aus morphologischer Sicht der Haarfollikel, als auch hinsichtlich der Lipidkomposition des SC der Haut des Menschen am ähnlichsten und kann demnach gut als Ersatzmodell eingesetzt werden.