

5 Zusammenfassung

Haarfollikel weisen ein zyklisches Wachstum auf, bei dem sie sich selbst partiell zerstören und aus epithelialen Stammzellen wieder aufbauen. Das den Haarfollikelaufbau induzierende Signal kommt vermutlich von einer Gruppe spezifischer mesenchymaler Zellen, den Papillenfibroblasten, die damit eine Schlüsselfunktion in der Kontrolle des Haarzyklus einnehmen. Intrinsische Faktoren steuern die Morphogenese des Haarfollikels und des Haarschaftes, während extrinsische Faktoren den Haarzyklus vermutlich über eine Beeinflussung der Papillenfibroblasten regulieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe immunhistochemischer Techniken die Expression potentieller Haarzyklusmodulatoren der extrinsischen (Östrogenrezeptoren, Progesteronrezeptoren, Androgenrezeptoren) und intrinsischen (Transforming-Growth-Factor alpha, Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor) Haarzyklusregulation sowie des Haarfollikelimmunsystems (Langerhanszellen, Makrophagen) in der Haut des Hundes zu untersuchen. Hierfür wurden acht klinisch gesunde männliche und weibliche Kontrollhunde sowie 22 Patienten mit verschiedenen nichtentzündlichen Alopezieförmungen, unterteilt in drei Patientengruppen, hinsichtlich ihres klinischen und endokrinologischen Status sowie hinsichtlich der morphologischen Veränderungen in der Haut untersucht.

1. Östrogenrezeptoren wurden unabhängig vom Haarzyklusstadium in den Fibroblasten der dermalen Papille exprimiert. Möglicherweise spielen sie für eine Anagen-Termination und eine Arretierung des Haarfollikels in der telogenen Zyklusphase eine bedeutende Rolle. Sie sind aber vermutlich nicht generell als Inhibitoren des Haarwachstums anzusehen. Östrogenrezeptoren wurden außerdem von einzelnen Keratinozyten der äußeren Wurzelscheide während der telogenen Zyklusphase gebildet. Die Bedeutung dieser zuletzt genannten Rezeptorexpression ist noch unklar.

2. Progesteronrezeptoren fanden sich in nahezu allen Hautzellen, u.a. den Papillenfibroblasten. Gestagene können damit einen vielfältigen Einfluß auf Haarfollikel haben. Ihre Bedeutung für die Regulation des Haarzyklus ist bisher noch unklar.
3. Androgenrezeptoren waren u.a. in den Papillenfibroblasten enthalten und sind dort vermutlich zusammen mit den Östrogenrezeptoren für eine Beeinflussung des Haarzyklus von Bedeutung. Sie waren auch in Zellen des Haarmarks nachweisbar und weisen möglicherweise auf eine Beteiligung der Androgene an der intrinsischen Haarzyklusregulation hin.
4. Unterschiede hinsichtlich der Expression von Rezeptoren der Sexualsteroidhormone waren zwischen den Kontrolltieren und den Patientengruppen mit Alopezie mit Hilfe der angewandten Methodik nicht erfaßbar. Eine übergeordnete Bedeutung der Rezeptorexpression von Sexualsteroiden im Rahmen der Pathogenese nichtentzündlicher Alopezien des Hundes konnte damit nicht nachgewiesen werden.
5. Der Transforming-Growth-Factor alpha wurde in suprabasalen, sich differenzierenden Keratinozyten des Haarfollikel epithels produziert und ist vermutlich ein Promotor der Keratinozytendifferenzierung. Unterschiede im Expressionmuster zwischen den Kontrolltieren und den einzelnen Patientengruppen waren nicht erkennbar.
6. Der zur Detektion des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors herangezogene Antikörper zeigt vermutlich keine Kreuzreaktivität mit der Spezies Hund. Deshalb waren Aussagen über das Expressionmuster dieses Faktors in der Haut des Hundes nicht möglich.
7. Intraepitheliale Langerhanszellen waren, analog zur Maus, nur im distalen Follikel epithel vorhanden und stellen vermutlich eine wichtige Barriere in der Auseinandersetzung mit potentiell pathogenen Mikroorganismen dar. Während der katagenen Haarzyklusphase war eine geringfügig verstärkte Expression des MHC-Klasse II-Antigens im Follikelsthumus nachweisbar. Perfollikuläre Makrophagen waren in allen Zyklusphasen in geringer Anzahl darstellbar. Sie zeigten dabei keinen unmittelbaren Kontakt mit den sich zurückbildenden Follikelstrukturen im Katagen.

8. Die molekularen Steuerungsmechanismen, die insbesondere von den Papillenfibroblasten ausgehen und die das zyklische Wachstum der Haarfollikel koordinieren, sind erst bruchstückhaft bekannt. Die Untersuchungen an der Maus, dem klassischen Tiermodell zur Untersuchung der Haarzyklusregulation, sollten durch ein Tiermodell mit mosaikartigem Haarwechsel ergänzt werden. Der Hund dürfte auch in Anbetracht der Tatsache, daß bei ihm spontan eine Vielzahl verschiedener Alopeziformen vorkommt, ein geeignetes Tiermodell zur Untersuchung von Haarzyklusmodulatoren sein. Rassebedingte Unterschiede in der Haarwachstumsregulation sind in diesem Zusammenhang jedoch in Betracht zu ziehen.

Summary

Lars Mecklenburg (1998)

Investigations on the significance of potentially relevant hair-cycle modulating factors in canine endocrine dermatopathies

Hair follicles demonstrate a cyclic growth, during which they are partially destructed and regrow from epithelial stem cells. The signal for hair follicle growth derives from a specific population of mesenchymal cells, the fibroblasts of the dermal papilla, that bear a key function in hair growth regulation. Intrinsic factors control the morphogenesis of hair follicles and hair shafts, and extrinsic factors probably influence the hair growth cycle by direct action on papillary fibroblasts.

The aim of this study was to investigate the expression of potentially relevant extrinsic (estrogen-receptor, androgen-receptor, progesterone-receptor) and intrinsic (transforming-growth-factor, epidermal-growth-factor-receptor) hair cycle modulating factors as well as cellular parts of the hair follicle immune system (Langerhans cells, macrophages) in the canine skin, using immunohistochemical techniques. Eight clinically healthy male and female dogs and 22 patients with various forms of non-inflammatory alopecia, divided into 3 groups, were investigated with regard to their clinical and endocrinological status as well as morphological changes in the skin.

Results:

1. Estrogen-receptors were expressed in fibroblasts of the dermal papilla, independent of the hair-cycle phase. They are possibly involved in anagen-termination and telogen-arrest of hair follicles but are probably no inhibitors of hair growth in general. Estrogen-receptors, moreover, could be demonstrated in certain keratinocytes of the outer root sheath during the telogen stage. The significance of this finding is yet unknown.
2. Progesterone-receptors could be found in almost all celltypes of the canine skin, among others in the papilla cells. This suggests that gestagens might have a diverse influence on hair follicles. Their significance in hair growth regulation is still unknown.

3. Androgen-receptors were expressed, among others in the cells of the dermal papilla and probably influence the hair-cycle together with estrogen-receptors.
4. Differences in the patterns of receptor-expression for sexual steroid hormones between the control animals and patients with alopecia could not be demonstrated in this study. Major significance of sexual steroid hormone receptors could not be verified with regard to the pathogenesis of noninflammatory alopecias in dogs.
5. The transforming-growth-factor alpha was expressed in suprabasal, differentiating keratinocytes of the hair follicle epithelium, and most likely represents a promotor of keratinocyte differentiation. Differences in the pattern of expression between the control animals and patients were not evident.
6. The antibody used to detect the epidermal-growth-factor-receptor does not show any cross reactivity with the canine species. Therefore, a statement concerning the pattern of expression of this receptor is not possible.
7. Intraepithelial Langerhans cells were limited to the distal part of the hair follicle in the dog, as in mice, and this cell type probably represents an important barrier for potentially pathogenic microorganisms. During catagen, expression of MHC-class II-antigen in the follicular isthmus was slightly increased. Perifollicular macrophages could be detected in all hair cycle stages. However, macrophages did not appear to trigger hair follicle regression in catagen.
8. The molecular mechanisms that regulate the cyclic growth of hair follicles and that derive from the dermal papilla have yet to be defined. Investigations in mice, the classical animal model for investigations in hair growth control, should be expanded to an animal model with a mosaic pattern of hair growth. The dog might be a sufficient animal model for these purposes, due to a variety of spontaneously occurring forms of noninflammatory alopecias. However, breed dependent variations of results should be taken into consideration.