

1. Einleitung

1.1 Einleitung

Die Acne inversa (früher: Hidradenitis suppurativa, Pyoderma fistulans sinifica) ist eine chronisch-entzündliche und vernarbende Erkrankung an den topographischen Prädilektionsstellen der Hautfalten (Intertrigines) [12,43,44,46,47,82].

Bereits 1719 beschrieb Heister in seinem Chirurgielehrbuch „gutartige Beulen als hitzige Geschwülste unter den Achseln oder in den Weichen (inguina)“ [35]. Drei weitere Ereignisse sollten die Grundlage zu einer vorläufigen Definition des Erkrankungsbildes liefern.

Zunächst entdeckte Purkinje im Jahre 1833 die Schweißdrüsen [94]. Nur wenige Jahre später berichtete Velpeau 1839 über einen sonderbaren entzündlichen Prozess mit oberflächlicher Abszedierung, der sich im axillären, mamillären und anogenitalen Bereich abspiele [40], bevor dann 1845 ein französischer Anatom namens Robin eine Arbeit über Struktur und Lokalisation der axillären Schweißdrüsen publizieren sollte. Die Unterteilung in apokrine und ekkrine Drüsen erfolgte jedoch erst 1922 durch Schiefferdecker [94].

Diese anatomischen und klinischen Beobachtungen brachten den französischen Chirurgen Verneuil 1854 zu einer diese Krankheit definierenden Erkenntnis, die auch über 100 Jahre später noch so gelehrt werden sollte. Er führte die Entdeckungen von Velpeau und Robin zusammen und verknüpfte somit den abszedierenden, entzündlichen Prozess mit den Schweißdrüsen. Dies bekräftigte er 1865 durch die Einführung des Terminus „hidrosadénite phlegmoneuse“, die französische Bezeichnung für Hidradenitis suppurativa (deutsch: eitrige Entzündung der Schweißdrüsen, Schweißdrüsenabszess) [94,102].

Diese Bezeichnung ist jedoch irreführend. *Aus heutiger Sicht* handelt es sich, zumindest primär, um keine Entzündung der apokrinen Schweißdrüsen, sondern vielmehr um eine initial am Terminalhaarfollikel orientierte Erkrankung. Deshalb ist der 1989 von Plewig und Steger [82] eingeführte Terminus Acne inversa pathogenetisch zutreffender und zu bevorzugen.

Schätzungen zufolge liegt die **Prävalenz** dieser Erkrankung zwischen 0,3-4,1% [7,9,10,33,37,40,50,52,53,64,107]. Die erhebliche Varianz dürfte dadurch erklärbar sein, dass die Erkrankung in ihrer Frühphase oft als Furunkel, Karbunkel, Lymphogranuloma venereum, Erysipel oder Abszess der Schweißdrüsen fehlgedeutet wird [9,43,44,47,52,59,77,83,86,88,105,106,107]. Anfängliche Fehldiagnosen tragen

dann nebst weiteren Faktoren, die unter anderem auch die Psyche der Erkrankten betreffen, zu einer relativ langen Krankheitsdauer (durchschnittlich 6 bis 14 Jahre) bis zur effektiven operativen Therapie (großzügige Exzision) bei [7,19,34,36,37,39,49,67,77,82,83,86,100,104,106].

Die Acne inversa ist vornehmlich eine Erkrankung des **Erwachsenenalters**. Bei Frauen dominiert der Befall der Axillen, bei Männern der anogenitale [18,50,52,77,81,107]. Ein Ausbruch der Erkrankung im Kindesalter (präpubertal) ist möglich, jedoch selten (weniger als 2% der Patienten vor dem 11 Lebensjahr) [65,73]. Eine **Geschlechtsdominanz** der Krankheit lässt sich aus der umfangreichen Literatur nicht eindeutig ableiten [7,9,17,32,37,40,47,49,54,58,59,64,67,78,81,82,86,107].

Diese chronisch-entzündliche Erkrankung nimmt ihren Ursprung im Unterschied zur Acne vulgaris nicht am Talgdrüsenfollikel, sondern am Terminalhaarfollikel [41,45,47,54,59,64,81,82,108]. Das Adjektiv „invers“ beschreibt die **Lokalisation** in den sonst für die Acne unüblichen Intertrigines, d.h. axillär, inguinal, perianal und submammär [36,44,47,50]. Seltener finden sich Läsionen im Bereich des Nackens, der behaarten Kopfhaut oder des Steißes. Letztere, durch Plewig in das erweiterte Spektrum der inversen Acne eingeordnete Krankheitsbilder werden als Acne keloidales nuchae, Perifollikulitis capitis abscedens et suffodiens (1907 durch Erich Hoffmann beschrieben) [38], Cutis-verticis-gyrata-artige Acne inversa und als Pilonidalsinus (Steißbeinfistel) bezeichnet [21,41,47,64,77,79,91].

Als **Triggerfaktoren** werden Rauchen [7,34,36,37,44,46,50,58,60,64,77,86,97,106] und Adipositas [4,18,32,34,44,86,77] genannt. Weiterhin sind hormonelle, endokrinologische [4,8,32,36,46,59,64,69] und immunologische [44,62,72,101] Aspekte sowie die Rolle von Epilation [18,46] und Deodorantien [18,44,46] untersucht worden. Eindeutige Aussagen lassen sich hieraus jedoch nicht ableiten.

Familiarität weist auf eine genetische Determinierung einzelner Betroffener hin (auch eine frühe klinische Manifestation gar im Kindesalter wäre verdächtig). Eine autosomal-dominante Vererbung wird diskutiert [23,24,26,34,44,46,59,61,64,103,109]. Vergleichbare Morphologie (Entzündung und Fistelgänge) sowie anogenitale Syntropie machen deutlich, weshalb einige Autoren auf eine mögliche Assoziation zum Morbus Crohn hinweisen [1,15,57,87,96]

Formalpathogenetisch wird das primum movens der Erkrankung in der gesteigerten Bildung von Korneozyten im Bereich der Ampulle gesehen [77]. Jener Stelle in der Dermis, an der der Ausführungsgang der apokrinen Schweißdrüse in den oberen Anteil

des Terminalhaarfollikels einmündet [92]. Dieses als *Follikelhyperkeratose* beschriebenes Ereignis wird als die *erste bislang erkannte histologische Veränderung* der Erkrankung angesehen [77,81,82].

Im *weiteren Verlauf der formalen Pathogenese* bedingt die Hyperkeratose eine Dilatation des Infundibulums, ein Mikrokomedo entsteht. In Analogie zur Acne vulgaris entwickelt sich dieser im Verlauf zu einem Makrokomedo. Das Epithel der dermal lokalisierten apokrinen Ampulle und die distale Portion des Terminalhaarfollikels weisen eine Spongiose auf und rupturieren. Deren Inhalte gelangen in Kontakt mit der umliegenden Dermis und lösen eine akute Entzündungsreaktion aus. Im unteren Anteil des Coriums und in der Subkutis gelegene Endstücke der apokrinen Schweißdrüsen sind bis dahin nicht von einer Entzündung betroffen.

In der Folge breitet sich die Entzündung in die Tiefe aus, bezieht also das übrige Corium und gegebenenfalls auch die Subkutis ein. Abschnitte des Follikel epithels werden disloziert, des Weiteren entstehen Abszesse, benachbarte Terminalhaarfollikel werden von der Entzündung erfasst, ebenso apokrine und ekkrine Schweißdrüsen. Fuchsbauartige, sich teilweise an die Hautoberfläche grabende und Keratin und Pus entleerende Gänge und Schläuche, ausgekleidet mit Epithel oder nur fibrös ummantelt (Fistel- und Sinusgänge), bakterielle Superinfektionen, granulomatöse Fremdkörperreaktionen auf Hornzellen, Terminalhaare und lipophage Granulome sind weitere Entwicklungen, die sowohl die Histologie als auch die Klinik prägen können. Nach langjähriger Erkrankungsdauer kann sich gar auf dem Boden straffer Narben ein metastasierendes Plattenepithelkarzinom entwickeln [16,96]. Bakterielle Meningitis, Bronchitis, Pneumonie oder auch eine systemische Amyloidose sind weitere potentiell lebensbedrohliche systemische Komplikationen der Acne inversa.

Eine *pharmakologische Therapie* der frühen Phasen der Erkrankung ist nie systematisch geprüft worden. Die Verknennung der zur Chronizität führenden entzündlichen Erkrankung als lokalisierte Abszesse ist offenkundig. Inadäquate operative Abszessspaltungen waren langfristig die vorherrschende therapeutische Massnahme. Unlängst sind pharmakologische Interventionen in frühen Krankheitsphasen zur Progressionsminderung berichtet worden: So existieren einzelne Erfahrungsberichte über systemische Cyproteronacetatgabe [68,90], in jüngster Zeit auch Therapieergebnisse auf Infliximab (chimärer TNF- α -Antikörper), wengleich nur an kleinen Patientenkollektiven [20,22,99]. Die Histologie und die Klinik (Strikturen, Ausbildung von Fistelgängen, Perforationen, eitriges Entleerungen) erklären die

Chronizität der Erkrankung. Sie machen auch deutlich, weshalb die weiträumige und bis an die Faszien reichende **chirurgische Exzision** (bei immerhin relativ geringen Komplikationsraten) heute die Therapie der Wahl, zumindest bei fortgeschrittener Krankheit darstellt [3,5,8,9,10,18,19,36,39,41,42,43,44,45,46,47,48,50,59,61,63,64,77,78,81,82,83,84,85,86,88,94,100,104,105,106,108].

Die oben beschriebene vielgestaltige **Histologie** erfordert eine detaillierte Beschreibung der einzelnen läsionalen Schritte (Chronologie). In der Literatur lassen sich diesbezüglich nicht viele Arbeiten finden. Inhaltlich stehen hier Fragen zur formalen Pathogenese im Vordergrund. So werden die Häufigkeiten von Terminalhaarfollikelhyperkeratosen und Veränderungen an apokrinen Schweißdrüsen [5,51], aber auch von weiteren histologischen Details vermittelt (Tabelle 1).

Die Arbeiten von Plewig und Mitarbeitern [77,81,82] sowie Sellheyer und Krahl [94] charakterisieren die histologisch offenkundig ersten fassbaren Ereignisse der Acne inversa. **Die „Ursache“ ist die folliculäre Hyperkeratose, es folgen Terminalfollikel-Ruptur und zunächst perifollikuläre Entzündung.** Ein entzündlicher Befall der Subkutis oder seltener der Faszien und der Muskulatur oder Nerven [76,81,82] scheint hingegen kein zwingendes histologisches Begleitcharakteristikum darzustellen [17,77,94].

Jemec und Hansen [51] und Boer und Weltevreden [5] befassen sich zunächst mit den histologisch erfassbaren Hauptkriterien. Hier steht weniger der zeitliche Verlauf als vielmehr die relative Häufigkeit einzelner Merkmale im Vordergrund. Als Hauptmerkmale gelten bei Jemec und Hansen die folliculäre Hyperkeratose und die Perifollikulitis ohne Hyperkeratose, ebenso bei Boer und Weltevreden, nämlich Perifollikulitis, spongiforme Infundibulofollikulitis und Hyperkeratose, also Vorgänge an Terminalhaarfollikeln der typischen Regionen. Zusätzlich zeigen die letzteren Autoren immunhistochemisch, dass T-Lymphozyten die dominierende Zellpopulation im entzündlichen perifollikulären, infrainfundibulären sowie intraepithelialen Infiltrat darstellen. Diese sind überwiegend durch eine HLA-DR Expression charakterisiert. Die perivaskulären Lymphozyten weisen Leu-8-Positivität auf, die sie bei follikelgerichteter Migration verlieren. Alle gelisteten Arbeiten interpretieren die Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen lediglich als sekundär.

Name	Biopsie-Material	Op-Material	Immunhistochemie	Material, Details
Plewig et al. 1989+2005 [77,81,82]		X		Stufenweise zugeschnitten, Hauptaugenmerk auf „early lesions“.
Sellheyer und Krahl 2005 [94]		X		Keine Angaben.
Jemec und Hansen 1996 [51]	X			36 Patienten, 60 Biopsien (Axilla:24, Brust:3, Leiste:32, anogenital:1). Keine Angaben bezüglich des detaillierten Ursprungs der Proben (z.B. aus unbetreffener, entzündlicher oder vernarbter Haut).
Boer und Weltevreden 1996 [5]	X		X	27 Patienten, 39 Biopsien, Entnahme aus frühläsionalen Ereignissen, d.h. von Haut, die an chronisch-entzündlich veränderte Läsionen angrenzt (z.B. kleine oberflächliche Pustel, weiche abszessähnliche Schwellung).

Tab. 1: Acne inversa: Methoden histologischer Arbeiten

Name	Methode	Wesentliche Aussagen
Plewig et al. 1989+2005 [77,81,82]	Op-Material HE-Präparate >140 Patienten	<ol style="list-style-type: none"> 1.) Primum movens: Hyperkeratose, es folgen Mikrokomedo, Ruptur, Entzündung, Subkutisbeteiligung (eventuell auch Beteiligung der Faszien und Muskulatur), Abszesse und Fistelgänge. 2.) Die Entzündung ist geprägt durch Granulozyten, mononukleäre Zellen und Fremdkörpergranulome. 3.) Die Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen ist sekundär.
Sellheyer und Krahl 2005 [94]	Op-Material n=176 HE-Präparate 152 Patienten	<ol style="list-style-type: none"> 1.) Primum movens: Hyperkeratose, gefolgt von komedogenen Formationen, Ruptur, Entzündung, Abszessentwicklung und einer möglichen Ausbreitung des Gesamtprozesses in die Subkutis und Fistelgangausbildung. 2.) Die akute Entzündung ist Folge der Ruptur, das zunächst durch Neutrophile geprägte Infiltrat wird im Verlauf durch ein granulomatöses ersetzt, häufig kommt es zusätzlich zur Ausbildung von Fremdkörperriesenzellen. 3.) Fistelgänge stellen Proliferationsreaktionen der übrig gebliebenen Follikelreste dar, um den Entzündungsprozess einzudämmen, im Rahmen bakterieller Superinfektionen kann dieser jedoch rupturieren, Fistelgänge sind ein wesentlicher Faktor für die Chronizität der Erkrankung und erklären unter anderem die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention. 4.) Die Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen ist sekundär.
Jemec und Hansen 1996 [51]	Stanzbiopsie-Material (4mm-Durchmesser) n=60 HE-Präparate 36 Patienten	<ol style="list-style-type: none"> 1.) Breites histologisches Spektrum mit verschiedenen Hauptmerkmalen. 2.) Infundibuläre Hyperkeratose als Hauptcharakteristikum (n=17). 3.) Follikulitis (hauptsächlich aus Neutrophilen und Riesenzellen bestehend) ohne Hyperkeratose als Hauptcharakteristikum (n=17). 4.) Fistelgang als Hauptmerkmal (n=9). 5.) Die Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen ist sekundär.
Boer und Weltevreden 1996 [5]	Stanzbiopsie-Material (4mm-Durchmesser) n=39 HE-Präparate 27 Patienten zusätzlich: 10 immun- histochemische Reaktionen zur Lymphozyten- typisierung	<ol style="list-style-type: none"> 1.) Perifollikulitis, Infundibulofollikulitis, Hyperkeratose in >95% der Fälle. 2.) Follikeldilatation, Sekretrückstau in die apokrinen Schweißdrüsen in >90% der Fälle. 3.) Ruptur, Entzündung der Drüsen, Abszesse, Granulome, Fibrosierung und Fistelgänge sind weniger häufig. 4.) Immunhistochemie: T-Zellen sind die dominierende Zellpopulation, HLA-DR-Expression an der Zelloberfläche (aktivierter Zustand), Leu-8-positive Zellen befinden sich perivaskulär, mit Zunahme der Läsionsdauer zeigt sich bezüglich des T-Helfer/T-Suppressor-Zellverhältnisses eine negative Korrelation.

Tab. 2: Acne inversa: Histologische Arbeiten

Die Ergebnisse dieser 4 ausführlichen histologisch orientierten Arbeiten beschreiben die Entzündung einerseits als Folge der durch Hyperkeratose ausgelösten Ruptur [5,36,43,77,81,82,94], andererseits scheinen sich auch schon vor dem Ereignis der

Hyperkeratose und der Ruptur entzündliche Veränderungen im Sinne einer Perifollikulitis, gleichsam wie bei der Acne vulgaris [6,55], darzustellen [45,51,83].

Ähnlich verhält es sich mit den Aussagen zur Beteiligung der Subkutis am entzündlichen Gesamtprozess. So scheint dieses Ereignis in einigen Darstellungen als zwingend in den Verlauf der Erkrankungsausbreitung zu gehören, selbst eine mögliche Beteiligung von Faszien und Muskulatur wird beschrieben [81,82]. Andere Arbeiten wiederum stellen den entzündlichen Subkutisbefall nicht als zwingend für den Krankheitsverlauf dar [17,77,81,83,94]. Somit gilt derzeit die infundibuläre Hyperkeratose des Terminalhaarfollikels als erstes histologisches Ereignis [5,51,77,81,82,94,108].

Die in Tabelle 1 aufgeführten bisherigen histologisch fokussierten Arbeiten bedienen sich einerseits einer geringen Patienten- und Biopsiezahl, andererseits bleiben wichtige Details zur möglichen pathogenetisch vertieften Analyse (z. B. Chronologie der Histogenese; Zentrum oder Randbereich mit flächenhafter Progression?) unklar. Bei der zu fordernden erweiterten histologischen Charakterisierung der Pathomorphose der Erkrankung ist es deshalb unumgänglich, auf *Operationsmaterial* zurückzugreifen. Nicht perioperativ gewonnene, lediglich diagnostische Biopsien können hingegen nur einen begrenzten Einblick bieten. Der Zugriff auf Operationsmaterial (unterschiedliche topographische Regionen, unterschiedliche Erkrankungsdauer der betroffenen Fläche, unterschiedliche Schnitteben innerhalb der betroffenen Fläche, lokoregionale Details) ermöglichte:

- die Evaluation bisheriger Annahmen und Erkenntnisse und
- neue Erkenntnisse, insbesondere zur Frage, ob „sehr frühe“ Veränderungen noch vor Terminalfollikelhyperkeratosen bestehen.

Dies führte zu einer weiteren Annäherung an die Ätiologie, die Initiation („primum movens“) und den formalpathogenetischen Ablauf der Acne inversa.

1.2 Ziel der Arbeit

Zwei wesentliche Aspekte sind beim Versuch der exakten histopathologischen Aufarbeitung der Acne inversa zu beachten: Erstens kann das bioptisch gewonnene Material (in den zitierten Arbeiten: 4mm Stanz-Biopsien) nur einen begrenzten Einblick in die Gesamtverhältnisse liefern. Zweitens sind mehrere Schnittebenen innerhalb einer mehr oder minder flächenhaft ausgedehnten Läsion essentiell, um einzelne nahe beieinander lokalisierte, jedoch potentiell morphologisch differente Veränderungen

sicher erfassen zu können. Deshalb bietet sich die Betrachtung von mehrfach zugeschnittenem, postoperativem Material an. Bisherige Daten zur formalen Pathogenese bieten Erkenntnislücken. Dies betrifft die sichere Erfassung initiiierender morphologischer Veränderungen, also die Erkennung ätiologisch basierter Frühveränderungen („*sehr frühe*“ *Veränderungen*/„*very early lesions*“), weiterhin die zeitliche Einordnung von Entzündung und Follikelruptur, aber auch den räumlichen Ausbreitungsmechanismus der Erkrankung. Offenbar ist bis dato noch kein histopathologischer Vergleich der unterschiedlichen durch die Erkrankung betroffenen Areale (zum Beispiel: axillär-inguinal) bezüglich ihrer Übereinstimmungen oder Unterschiede erfolgt. Eine derartige Beschreibung synchroner und metachroner Morphen muss vor dem Hintergrund der Kenntnis der vorangegangenen Erkrankungsdauer geschehen.

Um den genannten Punkten Rechnung zu tragen, soll in der vorliegenden Arbeit mehrfach zugeschnittenes postoperativ gewonnenes Material von 60 Patienten (262 HE-Präparate) mikroskopisch begutachtet werden. Diese histologische Bearbeitung steht im Vordergrund, ist jedoch zum besseren Verständnis in eine allgemeine Datenerfassung personaler und klinischer Details eingebettet.

Die Arbeit fasst somit folgende Fragen auf:

Allgemein

1. Wie ist die Geschlechtsverteilung?
2. Wie lange dauert die Erkrankung bis zur korrekten Diagnosestellung und zum effektiven Therapiebeginn?
3. Wie häufig kommt der Cofaktor Rauchen vor?
4. Wie häufig sind Familiarität und weitere assoziierte wesentliche Erkrankungen?
5. Welches sind die Hauptmanifestationsstellen bei Mann und Frau und wie häufig sind Mehrfachlokalisationen?
6. Weisen Einfach- und Mehrfachlokalisationen Unterschiede in der Erkrankungsdauer auf?

Histologie

- 7. Beschreibende und vergleichende Morphologie der Hauptcharakteristika:**
1. Welches sind die histologischen Hauptcharakteristika der Acne inversa?
 2. Lassen sich die bisherigen anerkannten histologischen Details und Muster der Acne inversa nachvollziehen und bestätigen?
 3. In wie weit lassen sich bezüglich der verschiedenen Lokalisationen morphologische Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede darstellen?
- 8. Beschreibende und vergleichende Morphologie der Nebencharakteristika:**
1. Welches sind histologische Nebencharakteristika der Acne inversa?
 2. Lassen sich die bisherigen anerkannten histologischen Nebenaspekte und Muster der Acne inversa nachvollziehen und bestätigen?
 3. In wie weit lassen sich bezüglich der verschiedenen Lokalisationen morphologische Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede darstellen?
 4. Lässt sich durch das weit reichende und tiefgehende exzidierte Material die Ausbreitung der Entzündung in die Tiefe (Subkutis) hinreichend nachvollziehen?
- 9. Neue morphologische Charakteristika:** Lassen sich neue histologische Merkmale beschreiben?
- 10. Chronologie der initialen Morphologie:** Besteht durch synchrone histologische Untersuchung die Möglichkeit einer zeitlichen Einordnung von Ruptur des Terminalhaarfollikels und Entzündung?
- 11. Charakterisierung der entzündlichen Mischinfiltrate:** Aus welchen lymphozytären Subtypen setzt sich das perifollikuläre und subepidermale Entzündungsinfiltrat zusammen?

Ausblick

- 12. Morphologische Gemeinsamkeiten zwischen Acne vulgaris und inversa:** Sind aus den gewonnenen morphologischen Befunden und Erkenntnissen weitere Parallelen zwischen Acne inversa und Acne vulgaris ableitbar?
- 13. Mögliche Pathologie der gesamten Haarfollikeleinheit:** Könnten die apokrinen Drüsen eine pathogenetische Rolle bei der Acne inversa spielen?

14. Funktionelle-apparative Detektion von „sehr frühen“ Veränderungen:

Lassen sich aus den gewonnenen histologischen Befunden neue Erkenntnisse zur verbesserten Frühdiagnostik, auch zur frühen Therapie gewinnen?

15. Zukünftig relevante Fragen und Themen: Welche weiteren Fragen ergeben sich aus den Ergebnissen?