

4. Diskussion

Die Arbeit legt ihr Hauptaugenmerk auf die morphologische Analyse der Acne inversa. Zum besseren Verständnis wurden auch allgemeine klinische Fragestellungen bearbeitet. So liefert die folgende Diskussion zunächst eine kurze kritische Analyse der klinischen Ergebnisse, um in der Folge die Histologie eingehend zu bewerten.

4.1 Allgemein

Autor	Patienten- anzahl (n)	Präoperative Krankheitsphase in Jahren (Mittelwerte)	Geschlechts- relation (w:m)	Häufigkeit der Mehrfachlokalisationen (%)
Breitkopf et al. [7]	149	k.A.	94:55	k.A.
Breuninger [8]	116	5-15	53:63	55-62
Endo et al. [19]	12	14	2:10	17
Herrmann et al. [36]	12	11,75	4:8	92
Hughes et al. [39]	150	9	k.A.	56
Jemec [49]	76	9	70:6	45
König et al. [58]	63	k.A.	36:27	k.A.
Plewig und Steger [82]	49	w: 7; m:12	11:38	k.A.
Priesack et al. [83]	14	12	4:10	100
Ritz et al. [84]	31	k.A.	8:23	61
Rompel und Petres [86]	106	7	61:45	90
v.d. Werth und Jemec [104]	114	18,8	98:16	k.A.
Wiltz et al. [106]	43	6 (Median)	3:40	k.A.
vorliegende Arbeit	60	w: 9,7; m: 9,0; beide: 9,4	36:24	w: 78; m: 88; beide: 82

Tab.16: Acne inversa: Vergleich klinischer Daten

Die Acne inversa zeigt keine eindeutige **Geschlechterpräferenz** (siehe Tabelle 16 und auch Plewig und Kligman [81]). Im hier untersuchten Kollektiv sind Frauen häufiger betroffen (**Relation: 1,5:1**). Eine Erklärung für diese Tatsache und vergleichbare Ergebnisse anderer Arbeiten der letzten Jahre könnte eine stärkere Zunahme der weiblichen Erkrankten in jüngster Zeit sein (z.B. durch einen steigenden prozentualen oder relativen Anteil weiblicher Raucher in der Gesamtbevölkerung).

Eine Studie von Rompel und Petres [86] aus dem Jahre 2000 ermittelte einen Median der **Erkrankungsdauer** von 7 Jahren (Altersmedian der Erstmanifestation: 25J, Altersmedian zum Operationszeitpunkt: 32J). In der vorliegenden Arbeit wurde der Median der Erkrankungsdauer mit 5 Jahren (0,25J-39J) berechnet, der Mittelwert ergibt für das Gesamtkollektiv eine Erkrankungsdauer von 9,40 Jahren (Frauen: 9,67J, Männer: 9,00J). Dieser Wert entspricht etwa den Angaben von Mittelwerten älterer Arbeiten [8,19,34,36,37,39,49,67,77,82,83,85,86,100,105,106]. Exemplarisch zeigt dies eine Studie von Hughes et al. [39]: Hier liegt die Erkrankungsdauer (Mittelwert von 150 Patienten) bei 9 Jahren (1J-42J). Die weiträumige chirurgische Exzision Acne inversa betroffener Areale ist 1992 von Banerjee beschrieben worden [3] und gilt seit dem als Standardtherapie. Dennoch zeigt sich, dass auch heutzutage viele Patienten diese Form der Behandlung erst sehr spät oder gar nicht erhalten. Ursächlich hierfür sind im Wesentlichen „doctor´s delay“ und „patient´s delay“. So weist Plewig im Jahre 2003 in seinem Übersichtartikel auf häufig gestellt Fehldiagnosen hin [77]. Ebenso ist aber auch der psychosoziale Aspekt dieser Erkrankung nicht zu unterschätzen. Gerade bei der im inguinalen und anogenitalen Bereich beginnenden Acne inversa ist das Schamgefühl des Patienten, einen Arzt zu konsultieren, durchaus nachvollziehbar.

„**Rauchen**“ scheint ätiopathogenetisch eine entscheidende Rolle zu spielen. 90% unserer Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation aktive Raucher. Dieser Wert entspricht den allgemein hohen Prävalenzen vieler einschlägiger Arbeiten [34,36,37,41,44,46,58,60,77,97,106,109]. Die umfassendste Beschreibung dieser Problematik stellt wohl die Arbeit von Breitkopf et al. [7] aus dem Jahre 1995 dar. Von insgesamt 149 Patienten rauchten 84% der Frauen (79 von 94) und 85% der Männer (47 von 55). Noch entscheidender wiegt hierbei die Aussage, dass alle Patienten mit dem Rauchen vor Ausbruch der Erkrankung begonnen hatten. Dies bedeutet, dass das Rauchen per se keine Folgeerscheinung der Erkrankung darstellt, beispielsweise als psychischer Kompensationsmechanismus. Vielmehr wird die in den oben zitierten Arbeiten formulierte These des ätiologischen Faktors Rauchen eindeutig unterstrichen. Diskutiert werden die Induktion einer Entzündungsreaktion sowie die Kombination einer verminderten Durchblutung des gangartig durchsetzten entzündlichen Gewebes mit einer verringerten humoralen und zellulären Immunantwort in Assoziation mit einer gestörten Wundheilung [98]. Bei der Acne vulgaris spielen diesbezüglich gegensinnige Überlegungen eine Rolle. So beschrieben Mill et al. [66] bei einem untersuchten Acne vulgaris-Kollektiv gar einen deutlich geringeren Raucheranteil als in der

Normalbevölkerung. Es wäre also folglich auch eine antiinflammatorische Wirkung zu vermuten. Eine vorläufig abschliessende Aussage dazu ist jedoch nicht möglich [7,34,36,37,41,44,46,58,60,77,78,97,106].

Familiarität bei Acne inversa wurde bisher in nur wenigen Studien beleuchtet [61]: So beschreiben von der Werth et al. [103] ein 27%iges, Fitzsimmons et al. [23,24] ein 34%iges Vorkommen der Acne inversa bei Verwandten ersten Grades. Haußler et al. [34] berichten gar über ein Vorkommen bei 44,4% der Blutsverwandten. Gao et al. [26] gelang es im Jahr 2005, einen Genlokus auf Chromosom 1 im Bereich 1p21,1 bis 1q25,3 zu beschreiben. Dieser Bereich ist zwar noch nicht genügend eingegrenzt, dennoch ist es ein entscheidender Schritt, was das molekulargenetische Verständnis der Erkrankung angeht. Bei nur 5% unserer Patienten konnten wir eine familiäre Disposition ermitteln (retrospektive Daten). Eventuell ist die Erkrankung bei einigen Familienmitgliedern – vor allem in der älteren Generation nicht bekannt gewesen, nicht diagnostiziert oder verschwiegen worden. Zum anderen waren die Kinder der Betroffenen möglicherweise so jung, dass sich die Acne inversa noch nicht manifestiert hatte [61]. Andererseits existieren auch Berichte über negative Familienanamnesen [23,24]. Folglich wäre auch zu diskutieren, ob eine Vererbung einzelner prädisponierender Faktoren die Hauptrolle spielt und nicht die Vererbung der Gesamterkrankung. Vergleichbares gilt heute bei der multifaktoriell bedingten Acne vulgaris [6,81].

Haußler et al. [34] beschreiben bei den Betroffenen in 52% eine *Acne vulgaris* in der Vorgeschichte mit einem mittleren Zeitabstand zur Acne inversa von 9,7 Jahren und einem fließenden Übergang bei rund 30%. Insgesamt wird jedoch bei gemeinsamen Vorkommen von Acne inversa und vulgaris oder conglobata nicht von einer generellen Assoziation ausgegangen [70]. Vielmehr werden solche Fälle der Gruppe der *follicular occlusion triade/tetrade* (Acne inversa, vulgaris, conglobata, dissecting cellulitis of the scalp/Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, Pilonidalsinus) zugeordnet [70,77]. Bisher konnten epidemiologische und klinische Studien bezüglich einer Komorbidität keine eindeutigen Erkenntnisse gewinnen. Im untersuchten Patientengut zeigten sich bei 18% entweder eine positive Akneanamnese oder gar eine typische Aknemanifestation zum Operationszeitpunkt. Hierbei fällt auf, dass die Männer 82% dieser Gruppe ausmachten (Männer also circa 4x häufiger betroffen als Frauen). Es handelt sich jedoch um eine retrospektive Datenerhebung. Den Akten waren Schweregrad und exaktes Manifestationsalter der Acne (A. vulgaris und schwere Typen, wie A. nodulo-cystica

sive conglobata oder *A. fulminans*) nicht eindeutig zu entnehmen, so dass die Erhebung als wenig valide einzustufen ist. Dennoch sollte in zukünftigen Fragestellungen eine etwaige Komorbidität mit einer *Acne vulgaris* oder einem schweren Verlaufstyp (*Acne nodulocystica sive conglobata*) Beachtung finden. Eventuell könnten sich in solchen Fällen schwere Verläufe der inversen *Acne* ableiten lassen (auch prognostisch).

Immer wieder wird in der Literatur das gemeinsame Auftreten von *Acne inversa* und ***Morbus Crohn*** beschrieben [1,15,87,96]. Church et al. [15] verweisen auf eine Koinzidenz von immerhin 38%. Hierbei lag der Diagnosezeitpunkt des *Morbus Crohn* durchschnittlich 3,5 Jahre vor der inversen *Acne*. Die vorliegende Untersuchung ermittelte nur einmal einen manifesten und behandlungsbedürftigen *Morbus Crohn* (=2%). Das mittlere Alter beider Geschlechter zum Operationszeitpunkt betrug 37,3 Jahre (Median: 36,5 Jahre). Der Manifestationsgipfel des *Morbus Crohn* (Prävalenz: 20-40/100.000) liegt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [27]. Streng genommen müssten die Betroffenen also bereits symptomatisch gewesen sein. Eine Möglichkeit für die niedrige Fallzahl könnte sein, dass der *Morbus Crohn* im untersuchten Kollektiv noch nicht ausgebrochen war (schleichender Verlauf bei Komorbidität?). Die Dokumentation einiger Fallberichte lässt das Vorkommen einer gemeinsamen genetischen Komponente als durchaus plausibel erscheinen [93]. So könnten vergleichende Chromosomenanalysen (Frage des Genlocus) erhellende Hinweise liefern. Bezüglich Komorbidität (Patienten mit Psoriasis weisen 7mal häufiger einen *Crohn* auf als Kontrollgruppen) und Genetik (16q21 enthält PSORS8 und CARD-15) bei Psoriasis und *Morbus Crohn* gibt es bereits derartige Überlegungen [14]. Ebenso gilt es zu diskutieren, welchen Einfluß ein Vorkommen beider „Entitäten“ auf den klinischen Gesamtverlauf nimmt. Dies unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit einer Langzeitbeobachtung der Betroffenen, auch vor dem gesamtmedizinischen Hintergrund.

Bei den untersuchten Patienten zeigen sich in absteigender Häufigkeit folgende ***Prädilektionsstellen***: inguinal, axillär, anogenital, submammär und abdominal. Diese Verteilung spiegelt sich auch in anderen Arbeiten wider [8,34,39,77,82,84,86,105]. Insgesamt sind im untersuchten Patientenkollektiv Frauen häufiger inguinal betroffen (1,5:1), Männer anogenital (1,9:1). Axillär zeigen sich in etwa gleiche Häufigkeiten (♀: 72%; ♂: 71%). Submammäre und abdominale Regionen sind seltener betroffen, bevorzugen jedoch das weibliche Geschlecht. Eine Möglichkeit zumindest für die häufigere submammäre Beteiligung bei der Frau besteht in der hier aus anatomischer

Sicht erhöhten mechanischen Reibung. Diese könnte als Triggerfaktor dienend, den frequentierteren Ausbruch an dieser Stelle erklären [49].

Charakteristisch für die Erkrankung sind **Mehrfachlokalisationen**. Diese können synchron oder metachron erfolgen. So litten 78% der weiblichen und 88% der männlichen Patienten an einer Acne inversa, die an mehreren anatomischen Regionen der Haut lokalisiert war. Wir konnten zeigen, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer, mehrere Areale befallen werden (dies gilt auch für die Gegenüberstellung des einseitigen und beidseitigen axillären Befalls). So weisen 82% der untersuchten Patienten nach einem mittleren Krankheitsverlauf von 10,4 Jahren (Median 7 Jahre) eine an mehreren Stellen lokalisierte Erkrankung auf. Zu beachten ist, dass in dieser Arbeit der Befall beider Axillae als Mehrfachlokalisation gilt. Würde man dies als Einfachlokalisation beschreiben, läge der Anteil des Mehrfachbefalls nur noch bei 65%. Die in Tabelle 16 aufgeführten Arbeiten liefern keine Erkenntnis darüber, ob der beidseitige axilläre Befall dort als Mehrfachlokalisation gilt oder nicht. Ebenfalls erfolgte in diesen Arbeiten diesbezüglich keine geschlechterspezifische Betrachtung. Ableitbar ist jedenfalls, dass der Befall nur einer Prädilektionsstelle nach längerer Erkrankungsdauer eine Seltenheit darstellt (1 Fall: Erkrankungsdauer 37 Jahre, Lokalisation: axillär links, Geschlecht: weiblich). Bis auf diesen einen Fall liegt im untersuchten Kollektiv die Erkrankungsdauer der Einfachlokalisationen nicht über 5 Jahren. Bei diesen Patienten ist von weiteren Manifestationen in den folgenden Jahren auszugehen.

Bei Frauen und Männern ist die Acne inversa nach einem Krankheitsverlauf von mehr als 5 Jahren zumeist an mehreren Stellen manifestiert. Dieser Erkenntnis kommt eine entscheidende Bedeutung zu: Patienten, die nur einen Erkrankungsherd aufweisen, müssen auf mögliche Befallsregionen im weiteren Verlauf hingewiesen werden. Gerade ein einseitiger axillärer Befall bedeutet, dass im Verlauf der Erkrankung auch die Gegenseite mit hoher Wahrscheinlichkeit betroffen sein wird. Ebenso trifft dies natürlich auch für weitere Stellen, insbesondere den inguinalen Bereich, zu. Die Langzeitbetreuung dieser Patienten bekommt somit einen ganz neuen Stellenwert. Für ihren Eingang in die umfassende Therapie liegen hinreichend Gründe vor („Sekundärprävention“). Ebenso ergibt sich hier eine Möglichkeit, an klinisch noch nicht erkennbar beteiligter Haut (vor allem Axillarhaut), frühe histopathologische und funktionelle Veränderungen zu ermitteln (siehe 4.3.3).

4.2 Histologie

4.2.1 Beschreibende und vergleichende Morphologie

4.2.1.1 Hauptcharakteristika

- Welches sind die histologischen Hauptcharakteristika der Acne inversa?
- Lassen sich die bisherigen anerkannten histologischen Details und Muster der Acne inversa nachvollziehen und bestätigen?
- In wie weit lassen sich bezüglich der verschiedenen Lokalisationen morphologische Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede darstellen?

Jemec und Hansen [51] beschrieben 1996 in einer histologischen Arbeit die infundibuläre Hyperkeratose und die Follikulitis als die am häufigsten auftretenden Morphen. Boer und Weltevreden [5] zeigten eine Korrelation von Perifollikulitis, sponigiformer Infundibulofollikulitis und Hyperkeratose (Okklusion) in 95% der untersuchten Biopsien. In der vorliegenden Arbeit konnten diese genannten morphologischen Veränderungen ebenfalls als histologische Hauptcharakteristika erkannt werden:

So waren zunächst die *follikuläre Hyperkeratose* (gering und ausgeprägt) in 82% aller Präparate anzutreffen. Dies stützt zunächst die Aussagen weiterer Arbeiten, welche in der Hyperkeratose das Primum movens sehen [8,9,17,36,40,41,46,54,61,64,77,78,81,82,94,105]. Die Stärke der Hyperkeratose steigt mit der Zunahme der Erkrankungsdauer (Median, Mittelwert), dies trifft für den axillären und den inguinalen Bereich zu. In den anogenitalen Regionen ist dies nicht so eindeutig, hier besteht nur eine steigende Tendenz zwischen „HK nein“ (= keine infundibuläre Hyperkeratose) und „HK ausgeprägt“ (= ausgeprägte infundibuläre Hyperkeratose). Die Erkrankungsdauer bei „geringer Hyperkeratose“ liegt unter der von „HK nein“ (= keine infundibuläre Hyperkeratose). Zu beachten ist hierbei jedoch die geringe Fallzahl in der anogenitalen Gruppe, so dass abschliessend durchaus eine Parallelität von Intensität der folliculären Hyperkeratose und Krankheitsdauer der Acne inversa postuliert werden darf.

Des Weiteren zeigt sich in 68% aller Fälle eine ausgeprägte *Perifollikulitis* im Bereich der terminalen Haarfollikel (auch infrainfundibulär). Zwar erst im weiteren Verlauf der Erkrankung entstehend, aber dennoch häufig evident und das Gesamtbild der Histologie prägend, sind die weiteren unterschiedlichen Formen der Entzündung: *eitrige Entzündung* mittleren Grades (in 51% aller Präparate) und ausgeprägte *chronisch-vernarbende Entzündung* (in 51% aller Präparate). Schon Plewig und Steger [82] wiesen nicht nur auf die Hyperkeratose als Primum hin, sondern auch auf die darauf

folgenden weiteren Entzündungsabläufe der umgebenden Haut. Für diese Hauptkriterien (Hyperkeratose, Perifollikulitis, eitrige Entzündung, chronisch-fibrosierende Entzündung) konnten wir keine Unterschiede in ihrer jeweiligen Ausprägung in Abhängigkeit von Lokalisation und Geschlecht feststellen.

4.2.1.2 Nebencharakteristika

- Welches sind histologische Nebencharakteristika der Acne inversa?
- Lassen sich die bisherigen anerkannten histologischen Nebenaspekte und Muster der Acne inversa nachvollziehen und bestätigen?
- In wie weit lassen sich bezüglich der verschiedenen Lokalisationen morphologische Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede darstellen?
- Lässt sich durch das weit reichende und tiefgehende exzidierte Material die Ausbreitung der Entzündung in die Tiefe hinreichend nachvollziehen?

Die entzündlichen Beteiligung der Subkutis (28%) und eine Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen (48%) stellen histologische Nebencharakteristika dar. Sie weisen etwaige Unterschiede bezüglich der Lokalisation, aber nicht des Geschlechts auf:

Ein entzündlicher Befall der *Subkutis* gilt als eine sekundäre histologische Erscheinung im Prozess der Acne inversa [17,77,81,82,94]. Plewig et al. [81] berichten über Fistel- und Sinusgänge, welche Faszien und Muskeln durchbohren können, auch eine Beteiligung des Armplexus wird beschrieben [76]. Nach detaillierter Betrachtung des operativen Untersuchungsmaterials dieser Arbeit ist die Subkutis in 72% der untersuchten Fälle am Erkrankungsprozess nicht beteiligt. Der Krankheitsprozess spielt sich hauptsächlich in der Dermis ab. Die Ausbreitung der Entzündung mag zwar in einigen Fällen das subkutane Fettgewebe mit einbeziehen, erfolgt jedoch primär nach einem dermal-horizontal spreitenden Muster. Im Falle eines Übergreifens der Entzündung auf die Subkutis stellt sich diese im untersuchten Material weniger in den inguinalen, als vielmehr in den glutealen, perinealen, perianalen, abdominalen und axillären Arealen dar. Möglich wären strukturelle Unterschiede, wie zum Beispiel eine erhöhte Dicke der Dermis im inguinalen Bereich oder schwerere Verlaufsformen der Acne inversa bei den Patienten mit Subkutisbefall. Bezüglich der Erkrankungsdauer stellt sich der axilläre und inguinale Befall der Subkutis unabhängig dar, im anogenitalen Bereich scheint sich hingegen mit zunehmender Erkrankungsdauer eine zunehmende Beteiligung des Unterhautfettgewebes zu entwickeln. Als mögliche Fehlerquelle sind in dieser Gruppe die geringeren Fallzahlen zu beachten.

Die somit klinisch in späteren Phasen auftretende Subkutisbeteiligung unterstreicht die Wichtigkeit einer weitreichenden und bis in an die Faszien grenzenden chirurgischen Intervention. Eine früh eingesetzte apparative Diagnostik (zum Beispiel: bildgebende Verfahren, Sonographie) könnte zukünftig helfen dermale (noch nicht die Subkutis betreffende) Prozesse zu visualisieren. Gezielte (dermale/weniger radikale) Operationen könnten dann auch vor dem kosmetischen Hintergrund an Bedeutung gewinnen.

Yu und Cook [108] ermittelten 1990 in ihrer histologischen Arbeit eine Entzündung der *apokrinen Schweißdrüsen* in nur 4 von 12 Fällen. Jemec et al. [51] fanden 1996 eine „Apokrinitis“ in 3 von 60 Acne inversa Biopsien. Die entzündliche Beteiligung dieser Drüsen (im Sinne eines intraluminalen Vorkommens von Entzündungszellen) wird von vielen Autoren als sekundär gewertet [5,8,9,17,36,40,41,46,54,61,77,78,81,82,94,105]. Die vorliegenden Ergebnisse können dies bestätigen: In 48% der Fälle sind die apokrinen Drüsen beteiligt. Der im Vergleich größere Wert mag einerseits in der größeren Anzahl der Präparate, andererseits in deren größerem Einblicksfeld liegen. Zudem gilt eine Beteiligung der apokrinen Drüsen in der vorliegenden Arbeit nicht nur im Falle einer entzündlichen Veränderung [5,51,94,108], sondern bezieht auch die Merkmale Hyperplasie, Dilatation der Azini und Sekretrohre und Sekretstau ein. Lokoregionär gilt für das untersuchte Material, dass die axillären apokrinen Schweißdrüsen häufiger derartig in den Erkrankungsvorgang einbezogen werden.

4.2.1.3 Neue histologische Charakteristika

- Lassen sich neue histologische Merkmale beschreiben?

58% der Patienten (43% aller Präparate) wiesen in den operativ sanierten Flächen eine *psoriasiforme Epidermishyperplasie* auf, derweil die Psoriasis vulgaris in 2-3% der mitteleuropäischen Bevölkerung prävalent ist. Dies ist vor dem Hintergrund interessant, dass nur zwei der 60 Patienten klinisch eine Psoriasis vulgaris aufzeigten, diese jedoch nicht an den operierten Arealen. Gleichförmige Reteleistenverlängerungen bestimmen die Histologie. Auffällig ist das möglicherweise hiermit in Verbindung stehende subepidermale entzündliche Mischinfiltrat (CD-4, CD-8, CD-68, CD-79). Zumal sich die Kombination beider histologischer Kriterien in 36% aller Präparate zeigt.

Aufgaben zukünftiger histologischer Arbeiten sind die Bestätigung der psoriasiformen Veränderungen der Epidermis, die Validierung dieser Morphe und deren zeitliche Einordnung in den Gesamtprozess. Die Diskrepanz der Häufigkeiten von psoriasiformer Epidermishyperplasie (43% aller Präparate) und subepidermaler Entzündung (78% aller

Präparate), ohne Kontinuität zu entzündlichen folliculären Prozessen, lässt ein primär inflammatorisches Ereignis vor etwaigen Epidermisveränderungen als möglich erscheinen. Zytokinmedierte Impulse des Infiltrates könnten eine reaktive Veränderung der Epidermis bewirken. Vor diesem Hintergrund (insbesondere aufgrund des CD-8-Zell-Epidermotropismus) erscheint also die Frage nach einer zytokinvermittelten Epidermishyperplasie gerechtfertigt. Hierbei sind auch Analogien zur Psoriasis vulgaris zu bedenken: Hier wird vermutet, dass die dort vorkommenden epidermotropen CD-8-Zellen eine Schlüsselrolle im pathogenetischen Gesamtprozess einnehmen. Die Ausbildung des Integrins αE (CD103) $\beta 7$ scheint für die CD-8-Zellmigration in die Epidermis, das Zusammenspiel der zytotoxischen T-Zellen und der CD-4-Zellen für die Parakeratose ursächlich zu sein [13,28,56,74].

Auch die Pathogenese des fixen Arzneimittelexanthems könnte aufschlussreich sein [71]: Hier stehen $\alpha\beta$ +CD8+-Gedächtnis-T-Zellen, die intraepidermal persistieren, im Mittelpunkt der Aufflammreaktion. Möglicherweise stimulieren Medikamente Keratinozyten und führen zu einer TNF- α -abhängigen Reaktion mit vermehrter ICAM-Expression. Die Folge: sofortige CD-8+-Zellstimulation mit IFN- γ Freisetzung. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Histologie und neuere, positive Therapieergebnisse mit Infliximab (chimärer TNF- α -Antikörper) [20,22,99] nähren zumindest derartige Spekulationen.

4.2.2 Chronologie der initialen Morphologie

- Besteht die Möglichkeit, an Hand des erweiterten Blickfeldes, eine zeitliche Einordnung von Ruptur des Terminalhaarfollikels und Entzündung vorzunehmen?

Die Literatur zur Frage der zeitlichen Einordnung der Entzündung in den Gesamtprozess ist widersprüchlich. So schien die Entzündung einerseits bereits in der Frühphase als Perifollikulitis zu imponieren [5,51]. Andererseits sahen weitere Arbeiten in der Entzündung eine Folge der Terminalhaarfollikelruptur [77,81,82,94]. Bei der Acne inversa lassen sich (laut unserer Untersuchungen) drei verschiedene Formen der Entzündung beschreiben, die sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten manifestieren:

- 1. Perifollikulitis**
- 2. Eitrig-einschmelzende Entzündung**
- 3. Chronisch-vernarbende Entzündung**

In der vorliegenden Arbeit konnte auf operatives Material zurückgegriffen werden. Dieser räumlich und zeitlich erweiterte Einblick ermöglichte es, entzündliche Veränderungen an Terminalhaarfollikeln als Morphe des frühen Erkrankungsprozesses zu beschreiben. Infundibuläre Hyperkeratose und perifollikuläre sowie infundibuläre Entzündung spielen sich in frühen Stadien der Erkrankung ab (diese Kombination liegt in 82,5% der Fälle vor). Erst hierauf folgt die Ruptur des Terminalhaarfollikels. Die Konsequenzen sind weitere Formen von Entzündungen: eitrig-einschmelzende und in späten Phasen chronisch-vernarbende Entzündungen mit Fibrosierung.

Möglicherweise sind entzündliche Veränderungen (im Sinne einer Perifollikulitis) gar vor einer Hyperkeratose evident. Dies zu beweisen, wird die Aufgabe weiterer Studien sein. Hierbei geht es um die Bestimmung von „*very early lesions*“. Deshalb wäre die histologische Untersuchung klinisch vermeintlich noch nicht befallener Areale bei Acne inversa-Patienten lohnend.

4.2.3 Charakterisierung der entzündlichen Mischinfiltrate

- Aus welchen lymphozytären Subtypen setzt sich das perifollikuläre und subepidermale Entzündungsinfiltrat zusammen?

Die Akkumulation unterschiedlicher lymphozytärer Zellen (Infiltratpolymorphie) um die *Terminalhaarfollikelstruktur* scheint eine entscheidende Rolle in der Ätiologie der Erkrankung darzustellen. Es zeigt sich ein hoher Anteil an B-Lymphozyten (42%) und T-Helfer-Zellen (37%), zytotoxische/Suppressor T-Zellen machen 18% (*CD-4/CD-8-Ratio: 2:1*), Makrophagen 12% der Zellpopulation aus. CD-8 Lymphozyten zeigen einen eindeutigen Epitheliotropismus.

Das *subepidermale* entzündliche Infiltrat zeigt eine vergleichbare Zusammensetzung (*CD-4/CD-8-Ratio: 1,5:1*), auch hier mit bereits stattgefundener Invasion der Epidermis durch die CD-8-Zellen. Die bereits angesprochenen pathogentischen Parallelen zu Erkrankungen wie der Psoriasis vulgaris sind naheliegend. Bemerkenswert ist, dass sich die hier beschriebenen entzündlichen Vorgänge an Lokalisationen epidermaler Stammzellen abspielen (Balgregion/bulge-region der Haarfollikel, Spitze der dermalen Papillen an interfollikulärer Epidermis) [89]. Auch diese könnten nebst zytokinmedierten Prozessen für Follikelepithel- und Epidermishyperplasie verantwortlich sein (beispielsweise im Rahmen einer Überexpression). So könnte die durch epidermale Kanäle ausgekleidete Sinusbildung auf einer solchen biologisch

(vermutlich unsinnigen), durch Stammzellaktivierung inszenierten übersteigerten Keratinozytenproliferation beruhen.

Ziel weiterer Arbeiten sollte es sein, derartige Veränderungen (Zytokine/inflammatotische Zellen/Stammzelleexpression) in frühen Erkrankungsstadien zu untersuchen. Neue gezielte Therapieoptionen und Verbesserungen, zumindest in der Frühphase, liessen sich hieraus ableiten. Jüngst wurden positive Ergebnisse für Dapson und Infliximab berichtet [37,87].

4.3 Ausblick

4.3.1 Morphologische Schnittpunkte zwischen Acne vulgaris und inversa

- Sind weitere Parallelen bei der Acne inversa und der Acne vulgaris aus den morphologischen Befunden und Erkenntnissen ableitbar?

Die Hyperkeratose ist das zentrale pathogenetische Moment der Acne inversa. Aus diesem Grunde erfolgte durch Plewig und Mitarbeiter zu Recht die Namensgebung und Zuordnung der Erkrankung in die Acne-Familie. Einen weiteren histopathologischen Schnittpunkt der inversen und vulgären Acne stellt eine perifollikulär lokalisierte Entzündungsreaktion dar. Diese ist gegebenenfalls zeitlich noch vor der Hyperkeratose einzuordnen [55].

4.3.2 Mögliche Pathologie der gesamten Haarfollikeleinheit

- Könnten die apokrine Drüsen eine pathogenetische Rolle bei der Acne inversa spielen?

Ein bis dato ungeklärter Sachverhalt ist immer noch, weshalb diese Erkrankung gerade an jenen Körperstellen auftritt, an denen die apokrinen Drüsen lokalisiert sind, man ihre Rolle aber nur als sekundär begreift.

Es sollen kurz drei Aspekte beleuchtet werden:

1. Bei der Acne vulgaris existiert eine Hypothese, laut der die Seborrhö und der daraus resultierende *relative Linolsäuremangel* im Talg als ein möglicher Faktor für die Entstehung einer Verhornungsstörung angesehen werden [6,31]. In diesem Kontext wäre auch die Frage nach der Zusammensetzung des Sekrets der apokrinen Schweißdrüsen bei Acne inversa-Patienten, im Vergleich zu einem unbetroffenen Patientengut, zu stellen.
2. Balabanova et al. [2] zeigten, dass *Nikotin über die apokrinen Schweißdrüsen ausgeschieden* wird (auch bei Passivrauchern).

3. Die physiologische Rolle von *Acetylcholinrezeptoren* (terminale Differenzierung und Barrierefunktion der Haut) scheint durch Nikotin gestört zu werden [100,110].

Gegebenenfalls führen Dysbalancen des apokrinen Sekrets und die Wirkung von Nikotin zu einem unphysiologischen Milieu im Ausführungsgang des Follikels (z.B. Mikrorupturen, Entzündung, Differentierungsstörung). Daraufhin ausgeschüttete Entzündungsmediatoren leiten eine Hyperkeratose ein. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist dies rein spekulativ. Eine intensive Auseinandersetzung mit diesen Faktoren erscheint lohnenswert, insbesondere da Guy et al. [29,30,31], aber auch Freedberg et al. [25] eine Keratinozytenaktivierung beziehungsweise eine Hyperkeratoseinduktion durch IL-1 bei der Acne vulgaris beschreiben [25,29,30,31].

4.3.3 Funktionelle-apparative Detektion von „very early lesions“

- Lassen sich neue Erkenntnisse zur verbesserten Frühdiagnostik, auch zur frühen Therapie, gewinnen?

Die vorliegende Arbeit liefert hinreichende Beweise dafür, dass entzündliche Veränderungen initiale Momente der inversen Acne darstellen. Diese vor einer klinischen Manifestation zu detektieren, wäre der Anspruch einer zukünftigen Frühdiagnostik. Mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie könnten in Zukunft bei begründetem Verdacht klinisch offenkundig unbefallene Hautareale untersucht werden. Hierbei werden die entzündlichen Foci in der Haut bildlich dargestellt, da eine bereits subklinisch etablierte kutane Entzündung zu einer Perfusionserhöhung der Kapillaren und des oberen horizontalen Blutgefäßplexus des Koriums führt. Es könnten gezielte Hautbiopsien entnommen und histologisch die „very early lesions“ anhand definierter Kriterien mit Bezug auf die Topographie und immunologischer Charakteristika der Entzündungszellen identifiziert werden. Diese nichtinvasive optische Untersuchung könnte somit in eine mögliche Screeninguntersuchung integriert werden. Somit wäre eine Beurteilung aller Prädilektionsstellen bei Verdacht einer Acne inversa auch an symptomfreien Arealen möglich. Durch engmaschige Kontrollen dieser könnte man eine operative Strategie objektiver und frühzeitiger planen, gegebenenfalls sogar einen medikamentösen Einsatz validieren und optimieren. Des Weiteren macht eine präoperative Darstellung der zu operierenden Areale deutlich, wie weit sich der Erkrankungsprozess in der Umgebung der Läsion ausgebreitet hat. Die Grenzen des Operationsgebietes können so präoperativ noch besser definiert werden, Rezidivraten

eventuell verringert und kosmetische Ergebnisse in der Konsequenz optimiert werden. Insgesamt könnte die Laser-Doppler-Fluxmetrie folgende klinische und wissenschaftliche Möglichkeiten eröffnen:

- frühe und topographisch objektive Diagnose
- Ergänzung zum Screening und Follow-up
- Objektivierung des Einflusses von Triggerfaktoren (z.B. Rauchen, Regression unter Nikotinkarenz?)
- Mögliche Etablierung und Bewertung einer Pharmakotherapie
- Optimierung der operativen Therapie (Festlegung der Exzisionsgrenzen)
- Erkenntnisse zur frühen Morphologie mittels gezielter Biopsien

4.3.4 Zukünftig relevante Fragen und Themen

- Welche wissenschaftlichen Fragen ergeben sich aus dieser Arbeit?

Allgemeine und genetische Fragen

1. Lässt sich eine Geschlechtspräferenz ermitteln?
2. Ergeben sich vor dem Hintergrund von Familiariät und möglicher Morbus Crohn-Assoziation humangenetische Schnittstellen (gemeinsamer Genlocus)?
3. Lässt eine eventuelle Komorbidität von Acne vulgaris oder conglobata einen Einfluss auf den Verlauf der inversen Acne erkennen?

Histomorphologische Fragen

1. Spielen perifollikuläre entzündliche Veränderungen in klinisch noch nicht betroffener Haut eine Rolle?
2. Lässt sich ein Pathomechanismus definieren, der vom perifollikulären entzündlichen Infiltrat ausgehend eine Terminalhaarfollikelhyperkeratose, vom subepidermalen Infiltrat ausgehend eine psoriasiforme Epidermishyperplasie induziert?
3. Welche Rolle spielt der Epitheliotropismus von CD8+-Lymphozyten?
4. Welche pathogenetische Bedeutung haben die epidermalen Stammzellen an der interfollikuläre Epidermis und der Balgregion/bulge-region der Terminalfollikel?
5. Wie lässt sich der Faktor Rauchen vor diesem Hintergrund auf zellbiologischer Ebene interpretieren?
6. Lassen sich „targeted“ pharmakologische Therapien in der frühen Erkrankungsphase entwickeln?

Weitere spezifische Fragen

1. Welche pathogenetische Bedeutung hat das apokrine Sekret?
2. Welche pathogenetische Bedeutung haben Acetylcholinrezeptoren?
3. Sind Talgdrüsen und Vellushaarfollikel pathogenetisch beteiligt?