

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Ch. Marsch**



**Acne inversa: Klinische Daten und Histologie des
Operationsguts von 60 Patienten. Die Suche nach „sehr
frühen“ morphologischen Veränderungen.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Maximilian Georg Arnulf von Laffert
geboren am 28.06.1982 in Frankfurt am Main

Gutachter:

1. Prof. Dr. Marsch
2. Prof. Dr. Plewig (München)

Verteidigung: 15.12.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000015142

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000015142>]

Gewidmet meiner lieben Mutter

Die Acne inversa (früher: Hidradenitis suppurativa, Pyoderma fistulans sinifica) ist eine chronisch-entzündliche und vernarbende Erkrankung an den topographischen Prädilektionsstellen der Hautfalten (Intertrigines). Als erste pathogenetisch sichtbare Veränderung gilt die Hyperkeratose des Terminalhaarfollikels.

Ziel dieser Arbeit war die histomorphologische Beschreibung der Erkrankung, die chronologische Einordnung dieser Charakteristika in den Gesamtprozess sowie die Erfassung möglichst sehr früher morphologischer Veränderungen.

Methoden: Es wurde operativ entferntes Gewebe von 60 Patienten (= 262 Präparate) mit teils langjähriger Acne inversa histologisch untersucht. Zusätzlich wurden patientenbezogene klinische Daten ausgewertet.

Ergebnisse: Die Acne inversa ist eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Als problematisch sind eine überdurchschnittlich lange Krankheitsdauer (9,4 Jahre) bis zur kurativen Therapie (Operation) und ein konsekutiver Mehrfachbefall im Krankheitsverlauf anzusehen. Als Trigger- beziehungsweise Realisationsfaktor scheint das Rauchen eine bedeutende Rolle einzunehmen. Auf histologischer Ebene sind neben der bekannten Terminalhaarfollikelhyperkeratose, ebendort lokalisierte lymphozytäre Entzündungszellen in der initialen Morphogenese von Bedeutung. So imponiert ein follikelassoziertes (perifollikulär, infrainfundibulär) entzündliches Mischinfiltrat (CD-3, CD-4, CD-8, CD-68, CD-79, CD-4/CD-8-Ratio: 2:1), auffällig hierbei ist ein selektiver CD-8-Zell-Epitheliotropismus. Im weiteren zeitlichen Verlauf folgen Ruptur des Terminalhaarfollikels und Ausbreitung der Entzündung in das umliegende Gewebe. Hierbei ist zu beachten, dass die Entzündung zunächst dermal-horizontal spreitet. Eine Beteiligung der Subkutis erscheint nicht zwingend. Eine psoriasiforme Epidermishyperplasie (58% der Patienten) ist ein weiterer und ungewöhnlicher histologischer Befund. Auch hier liegt eine Assoziation mit einem entzündlichen Infiltrat vor, die Zusammensetzung ist mit dem follikulären Infiltrat vergleichbar (CD-4/CD-8-Ratio: 1,5:1), ebenfalls zeigt sich ein selektiver CD-8-Zell-Epidermotropismus. **Schlussfolgernd** gilt es zukünftig zu prüfen, in wie weit entzündliche (initiale) Infiltrate einerseits im Bereich des Terminalhaarfollikels eine Hyperkeratose, andererseits im Bereich der Epidermis eine psoriasiforme Hyperplasie induzieren. Derartige zellbiologische Erkenntnisse könnten neue Therapieoptionen (medikamentös) eröffnen und frühzeitig eingesetzt den Patienten einen langen Leidensweg ersparen.

von Laffert, Maximilian G. A.: Acne inversa: Klinische Daten und Histologie des Operationsguts von 60 Patienten. Die Suche nach „sehr frühen“ morphologischen Veränderungen. Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2008.

1. Einleitung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Ziel der Arbeit	7
2. Material und Methoden.....	11
2.1 Material.....	11
2.1.1 Patienten, Patientenakten und Operationsmaterial	11
2.1.2 Geräte.....	11
2.1.3 Chemikalien	12
2.1.4 Lösungen und Puffer.....	13
2.2 Methoden.....	13
2.2.1 Patientenbezogene Daten.....	13
2.2.2 Verteilung der Lokalisationen der Erkrankung	13
2.2.3 Präparateauswahl und histologische Beurteilung	14
2.2.4 Immunhistochemische Charakterisierung der Entzündungszellen.....	16
2.2.5 Immunhistochemische Nachweismethoden.....	17
2.2.6 Statistische Methoden	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Patientenbezogene Daten	20
3.2 Verteilung der Lokalisationen	21
3.3 Histologische Beurteilung	25
3.4 Weitere Fragen aus der histologischen Beurteilung.....	36
3.5 Ergebnisse („Antworten“)	36
4. Diskussion	46
4.1 Allgemein	46
4.2 Histologie	51
4.2.1 Beschreibende und vergleichende Morphologie.....	51
4.2.1.1 Hauptcharakteristika	51
4.2.1.2 Nebencharakteristika	52
4.2.1.3 Neue histologische Charakteristika	53
4.2.2 Chronologie der initialen Morphologie	54
4.2.3 Charakterisierung der entzündlichen Mischinfiltrate	55
4.3 Ausblick.....	56
4.3.1 Morphologische Schnittpunkte zwischen Acne vulgaris und inversa	56

4.3.2 Mögliche Pathologie der gesamten Haarfollikeleinheit.....	56
4.3.3 Funktionelle-apparative Detektion von „very early lesions“	57
4.3.4 Zukünftig relevante Fragen und Themen.....	58
5. Zusammenfassung.....	60
6. Literaturverzeichnis.....	62
7. Thesen.....	70

- Tabellarischer Lebenslauf
- Selbstverständniserklärung
- Danksagung

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AEC	3-Amino-9-Ethylcarbazol
BaSD	Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
CE	chronisch-vernarbende Entzündung
d.h.	das heißt
EDV	Epidermisveränderungen
EE	eitrige Entzündung
H.E.	Hämatoxylin-Eosin (Färbung)
HK	Hyperkeratose
J	Jahre
k.A.	keine Angaben
li.	links
m	männlich
mm	Millimeter
PF	Perifollikulitis
R	Ruptur
re.	rechts
SD	Standardabweichung
SKB	Subkutisbeteiligung
Tab.	Tabelle
TBS	trisgepufferte Salzlösung
v.a.	vor allem
w	weiblich
µm	Mikrometer
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Einleitung

Die Acne inversa (früher: Hidradenitis suppurativa, Pyoderma fistulans sinifica) ist eine chronisch-entzündliche und vernarbende Erkrankung an den topographischen Prädispositionsstellen 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 Follikelepithels 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), wenngleich nur an kleinen Patientenkollektiven [20,22,99]. Die Histologie und die Klinik (Strikturen, Ausbildung von Fistelgängen, Perforationen, eitrig-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 Krahel [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 Krahel 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	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 Krahel 2005 [94]	Op-Material n=176 HE-Präparate 152 Patienten	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	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	1.) Perifollikulitis, Infundibulofollikulitis, Hyperkeratose in >95% der Fälle. 2.) Follikeldilatation, Sekretstau 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?

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patienten, Patientenakten und Operationsmaterial

Für die vorliegende Arbeit wurden 60 Patienten (der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Halle-Wittenberg), die im Zeitraum von 1996 bis 2005 aufgrund einer Acne inversa operiert wurden, ausgewählt. Grundlage der Untersuchung stellten die Patientenakten inklusive der Histologiebefunde und die postoperativ angefertigten HE-Präparate (n=262) dar. Nach einer Vorauswahl einzelner Präparate (Begründung siehe 2.2.3) gingen die folgenden in die Gesamtbewertung ein:

1996-2458b	2001-4566b	2002-2698	2003-429a	2003-2569	2004-1450	2004-3662b
1997-2804	2001-4567b	2002-2766a	2003-876a	2003-2656b	2004-1546	2004-3798b
1998-1081b	2001-4568	2002-2848b	2003-921a	2003-2807a	2004-1674a	2004-3884b
1999-677	2001-5201a	2002-2850b	2003-1105a	2003-3348b	2004-1975b	2004-4337a
1999-913b	2002-651	2002-3272c	2003-1106b	2003-3349a	2004-2219b	2004-5151a
200-455c	2002-855b	2002-3274b	2003-1247b	2003-3418b	2004-2370b	2004-5152a
2000-1437b	2002-1090b	2002-3276a	2003-1248	2003-3679	2004-2592b	2005-3348b
2000-1730a	2002-1191a	2002-3277a	2003-1351b	2003-3681a	2004-3058b	2005-3529b
2001-752a	2002-1449	2002-3515a	2003-1353b	2003-5032	2004-3059a	2005-3956
2001-2553	2002-1626	2002-3595	2003-1359d	2003-5033	2004-3114b	2005-4222b
2001-2851	2002-1643	2002-3995b	2003-1707a	2004-283b	2004-3205a	2005-4223a
2001-2852	2002-1944b	2002-4149a	2003-1755a	2004-1180	2004-3238a	2005-4903b
2001-3384a	2002-2149a	2003-248c	2003-1851b	2004-1432b	2004-3576a	2005-5718b
2001-3728c	2002-2291a	2003-265a	2003-2174a	2004-1434b	2004-3586a	

Tab. 3: Untersuchte und bewertete Histologie-Präparate (Kennungsnummern)

2.1.2 Geräte

- Adhäsivobjektträger; MERCK, Darmstadt
- Brutschrank INCO 2; MEMMERT GmbH + Co. KG, Schwabach
- Coverplaces; SHANDON, USA
- Deckglas; MENZEL GmbH + Co. KG, Braunschweig
- Digitalkamera Spot Insight QE; VISITRON SYSTEMS GmbH
- Lichtmikroskop Olympus BX 50 F4; OLYMPUS OPTICAL CO., Tokio, Japan
- Microtom Jung RM 2035; LEICA INSTRUMENTS, Bensheim
- Mikrowellenküvette Chem Mate Incubation Container; DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Dampfgarkochtopf; SIEMENS, Frankfurt/M.
- Objektträger Super Frost Plus; MENZEL GmbH + Co. KG, Braunschweig
- Sequenzerkammern; SHANDON, USA

2.1.3 Chemikalien

- AEC-Farbstoff (AEC-Substrat-System, chromogen); DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Anti-CD-3-Antikörper (polyclonal rabbit anti-human CD-3), Verdünnung 1:25; DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Anti-CD-4-Antikörper (monoclonal mouse anti-human CD-4), Verdünnung 1:10; VISIONBIOSYSTEMS NOVOCASTRA, Newcastle
- Anti-CD-8-Antikörper (monoclonal mouse anti-human CD-8), Verdünnung 1:50; DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Anti-CD-45RO (monoclonal mouse anti-human UCHL-1), Verdünnung 1:50; DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Anti-CD-56-Antikörper (monoclonal mouse anti-human CD-56), Verdünnung 1:50; DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Anti-CD-68-Antikörper (monoclonal mouse anti-human CD-68), Verdünnung 1:50; DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Anti-CD-79-Antikörper (monoclonal mouse anti-human CD-79), Verdünnung 1:25; DAKO CYTOMATION DENMARK A/S, Glostrup
- Biotinylated anti-rabbit (polyclonal) IgG (H+L); VECTOR DIAGNOSTICA Vertrieb GmbH, Eching
- Biotinylated anti-mouse (monoclonal) IgG (H+L); VECTOR DIAGNOSTICA Vertrieb GmbH, Eching
- Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4); MERCK, Darmstadt
- Elite-ABC-Kit; (Herstellung: 20 μl A + 20 μl B in 1,0 ml PBS), VECTOR DIAGNOSTICA Vertrieb GmbH, Eching
- Glycerolgelatine (Mounting-Medium); DAKO CYTOMATION GmbH, Hamburg
- Kaliummetabisulfat; MERCK, Darmstadt
- Kaliumchlorid (KCl); MERCK, Darmstadt
- Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4); MERCK, Darmstadt
- Mayer's Hämlaun; MERCK, Darmstadt
- Methanol-Gemisch 3%ig; Herstellung: Methanol 200 ml + H_2O_2 6ml
- Natriumchlorid (NaCl); MERCK, Darmstadt
- Rotisol; ROTH, Karlsruhe

- Salzsäure (HCl); MERCK, Darmstadt
- Tri-Natriumcitrat-2-hydrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot H_2O$); ROTH, Karlsruhe
- Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (Tris); DAKO CYTOMATION GmbH, Hamburg
- Xylol; MERCK, Darmstadt

2.1.4 Lösungen und Puffer

- Citratpuffer (Tri-Natriumcitrat-Dihydrat) pH=6,0; Herstellung: $C_6H_5Na_3O_7 \cdot H_2O$ (10x) 29,4 g in 1000 ml Aqua dest. lösen, mit 1n HCl auf pH=6,0 einstellen, in Aqua dest. 1:10 verdünnen
- PBS-Puffer (phosphat buffered saline), pH=7,4; Herstellung: NaCl 8,0 g + KCl 0,2 g + Na_2HPO_4 1,16 g + KH_2PO_4 ad 1000 ml Aqua dest.
- TBS-Tween, pH=7,4; Herstellung: NaCl (10x) 53 g + Tris (10x) 12 g ad 1000 ml Aqua dest. und in 1000 ml Aqua dest. 1:10 verdünnen

2.2 Methoden

2.2.1 Patientenbezogene Daten

Durch Einsichtnahme in die Patientenakten wurden folgende Daten ermittelt:

- a) Geschlecht
- b) Alter bei Erkrankungsbeginn (krankheitstypische Symptome)
- c) Alter zum Operationszeitpunkt
- d) Erkrankungsdauer (Zeitraum zwischen Beginn der Erkrankung und Operation)
- e) Raucherstatus
- f) Hinweise auf Familiarität (Auftreten einer Acne inversa bei den Eltern, Großeltern, Kindern)
- g) Assoziierte wesentliche Hauterkrankungen (Vorkommen einer Acne vulgaris vor oder zum Zeitpunkt der Operation, einer aktuellen Hyperhidrosis axillaris, einer Psoriasis vulgaris zum Operationszeitpunkt oder frühere Erkrankungen der Haut wie Pilonidalsinus oder rezidivierende Furunkel)
- h) Weitere systemische Erkrankungen

2.2.2 Verteilung der Lokalisationen der Erkrankung

Im folgenden Schritt galt es, das Verteilungsmuster der Acne inversa zu beschreiben. Hierbei wurden folgende Punkte untersucht:

- a) Prädilektionsstellen der Acne inversa
- b) Mehrfachlokalisationen (Veränderungen im Sinne einer Acne inversa an mehreren Körperstellen. Ein beidseitiger Befall der Axillae gilt in dieser Arbeit als Mehrfachlokalisation)
- c) Kombinationen bei Mehrfachlokalisationen (häufigste Kombinationen gleichzeitig betroffener, unterschiedlicher Areale)
- d) Weiteres Verteilungsmuster (geschlechtsspezifische Lokalisation der weniger häufig betroffenen Arealen)
- e) Verteilung der Einfachlokalisationen
- f) Vergleich der Erkrankungsdauern zwischen Einfach- und Mehrfachlokalisation (Median und Mittelwert insgesamt und isoliert bei Mann und Frau betrachtet)

2.2.3 Präparateauswahl und histologische Beurteilung

Im genannten Zeitraum wurde den Patienten das betroffene Areal weiträumig und tief reichend exzidiert. Von dem entnommenen Gewebe wurden postoperativ HE-Präparate angefertigt. Hieraus ergab sich eine vorliegende **Präparategesamtzahl von 262**. Dies bedeutet ein Präparateaufkommen zwischen einem und 19 pro Patient. Das Vorhandensein mehrerer Präparate bei einem Patienten erklärt sich zum einen durch operative Gewebeentnahme an unterschiedlichen Lokalisationen, zum anderen durch verschiedene Schnittebenen innerhalb des operativ gewonnenen Materials an einer Prädilektionsstelle. Die vorliegenden 262 Präparate wurden in zwei Mikroskopiedurchgängen betrachtet. Mikroskopiert wurde bei 12,5-facher, 25-facher und 40-facher Vergrößerung. In zwei weiteren Durchgängen wurde besonderes Augenmerk auf bestimmte histopathologische Kriterien gelegt. Von den 262 Präparaten wurden **pro Patient ein bis vier Präparate ausgewählt**. Dies erfolgte nach den weiter unten beschriebenen, definierten histologischen Gesichtspunkten, wobei solche Präparate ausgewählt wurden, die sowohl qualitativ, als auch quantitativ die meisten dieser histologischen Gesichtspunkte erfüllten. Der Auswahl mehrerer Präparate für einen Patienten liegt eine Mehrfachlokalisation der Erkrankung zu Grunde (d.h. für einen Patienten konnten maximal vier unterschiedliche Erkrankungsstellen histologisch beschrieben werden). Hieraus ergibt sich eine verbleibende **Präparategesamtzahl von 97 (entspricht 97 Lokalisationen)**. Laut Patientenakten entnommen lagen bei den 60 Patienten insgesamt 121 von Acne inversa befallene Lokalisationen vor. Der Sachverhalt, dass wir in der vorliegenden Arbeit nur 97 Lokalisationen beschreiben

können ist auf vier wesentliche Punkte zurückzuführen: Entweder wurden weitere Operationen an anderen Kliniken durchgeführt, oder aber die Behandlung der entsprechenden Areale hatte vor 1996 stattgefunden, beziehungsweise sollte erst nach 2005 erfolgen. Ebenso erschienen einige Patienten nicht zu den vorgesehenen Op-Terminen.

Die Präparate wurden in drei Gruppen morphologisch vergleichend gegenübergestellt. Die Hauptmanifestationsorte sind die axilläre und die inguinale Region, diese stellen die ersten beiden Gruppen dar (axillär: n=43, inguinal: n=37). Die restlichen 17 Lokalisationen bestehen in 14 Fällen aus anogenitalen Präparaten, in zwei Fällen liegen submammäre Präparate und einmal ein abdominales Präparat vor. Die 14 Präparate perinealer, skrotaler, glutealer, perianaler und am Penischaft befindlichen Läsionen sind in der anogenital-Gruppe zusammengefasst. Folglich stellen 94 Präparate die Grundlage der vergleichenden Tab. 8, 97 Präparate die der Kontingenztafeln 13,14 dar. Im Vordergrund stehen die histomorphologische Beschreibung der Erkrankung (Tabelle 4), die chronologische Einordnung dieser Charakteristika in den Gesamtprozess, die Erfassung möglichst früher morphologischer Veränderungen, sowie die Herausarbeitung etwaiger Unterschiede der Morphologie in Abhängigkeit von Dauer und Lokalisation. Es wurden histologische Charakteristika herangezogen, die auch schon in früheren Arbeiten der morphologischen Beschreibung der Acne inversa dienten [5,51,77,81,82,94]. Die bis dato in der Literatur offenbar noch nicht beschriebene Beurteilung der Epidermis ergab sich während der einzelnen Mikroskopierdurchgänge. Die Identifikation der frühen Morphologie stand im Vordergrund der Bearbeitung. Auf eine Beurteilung der Häufigkeit von Fistelgangstrukturen wurde aus diesem Grund verzichtet. Eine Beschreibung der Talgdrüsen findet keinen Eingang in die Analyse, da in der Endauswahl der Präparate nicht immer ein Anschnitt von Talgdrüsen registrierbar war. Folgende histologische Merkmale wurden untersucht und bewertet:

Histologisches Kriterium	Beschreibung
infundibuläre Follikelhyperkeratose • HK nein (0) • HK gering (1) • HK ausgeprägt (1)	
Perifollikulitis • PF nein/gering • PF ausgeprägt	≤ 150 Entzündungszellen perifollikulär, infrainfundibulär > 150 Entzündungszellen perifollikulär, infrainfundibulär
Ruptur • R nein • R ja	
eitrige Entzündung • EE nein/gering • EE mittel • EE ausgeprägt	keine bis einzelne Foci $\leq 40\%$ der dermalen Fläche betroffen $> 40\%$ der dermalen Fläche betroffen
chronisch-vernarbende Entzündung • CE nein • CE gering • CE ausgeprägt	$\leq 40\%$ der dermalen Fläche betroffen $> 40\%$ der dermalen Fläche betroffen
Subkutisbeteiligung • SKB nein • SKB ja	
Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen • BaSD nein • BaSD ja	Hyperplasie, periazinäre Entzündungszellen, Dilatation der Azini und Sekretrohre, Sekretstau ≥ 1 Merkmal
epidermale/dermale Veränderungen • EDV 0-1 • EDV 2-3 • EDV 4-5	psoriasiforme Epidermishyperplasie nicht-psoriasiforme Epidermishyperplasie subepidermalen Entzündung Kombination aus psoriasiformer Epidermishyperplasie und subepidermaler Entzündung zelluläre entzündliche Infiltration der Epidermis 0-1 Merkmal 2-3 Merkmale 4-5 Merkmale

Tab. 4: Histologische Kriterien der Arbeit

2.2.4 Immunhistochemische Charakterisierung der Entzündungszellen

Von den 94 untersuchten und bewerteten Präparaten wurden 6 (6 Patienten entsprechend) nach histologischer Begutachtung (nach dem 4. Mikroskopierdurchgang) für eine immunhistochemische Typisierung ausgewählt. Ziel war die zelluläre Klassifizierung und relative Quantifizierung in entzündlichen Arealen. Die

ausgewählten Präparate wurden zunächst nachgeschnitten, dann immunhistochemisch mit dem entsprechenden Marker [Anti-CD-3 (pan T-cells), Anti-CD-4 (T-Helfer-Zellen), Anti-CD-8 (zytotoxische T-Zellen, Suppressorzellen), Anti-CD-56 (natürliche Killerzellen), Anti-CD-68 (Makrophagen), Anti-CD-79 (B-Lymphozyten), Anti-UCHL-1 (naive T-Zellen)] angefärbt und die prozentuale Anzahl der positiv gefärbten Zellen von der Gesamtzellzahl abgeschätzt. Die untersuchten Areale waren:

1. der **perifollikuläre, infundibuläre Bereich** (bis zu 6 Gesichtsfelder)
2. der **periphere (subepidermale, interfollikuläre) Bereich** (bis zu 6 Gesichtsfelder)

Mikroskopiert wurde bei 12,5-facher und 25-facher, abgeschätzt bei 40-facher Vergrößerung. Für die Gesamtheit der Fälle wurde dann der Mittelwert der Zellen, sowie Minimum, Maximum und Standardabweichung angegeben. Nicht aufgeführt sind die Auswertungen für CD-56 und UCHL-1. Einerseits aufgrund einer zu geringen Anfärbung der Zellfraktion für CD-56 (perifollikulärer Mittelwert: 0,03%, peripherer Mittelwert: 0,28%) andererseits aufgrund ausbleibender Anfärbung für UCHL-1. Voraussetzung für die Auswahl der Präparate war das Vorhandensein einer geringen oder ausgeprägten Hyperkeratose und das Vorkommen einer ausgeprägten Perifollikulitis.

2.2.5 Immunhistochemische Nachweismethoden

Für die immunhistochemischen Untersuchungen wurden mit einem Microtom zunächst 4 µm Dicke Schnitte der in Paraffin eingebetteten Exzisate angefertigt. Die histologischen Schnitte wurden auf Adhäsivobjektträger (Super Frost Plus) aufgebracht und in einem Brutschrank bei 60 °C für mindestens eine Stunde aufbewahrt. Diese Art von industriell vorbeschichtetem Objektträger eignet sich bei fettigem Gewebe wie Haut besonders gut.

Die Färbung erfolgte nach der ABC-Methode:

1) Entparaffinierung

- 2 x Einlegen der Adhäsivobjektträger in Xylol für 10 Minuten
- 2 x Einlegen der Adhäsivobjektträger in Rotisol für 5 Minuten

2) Vorbehandlung

2.1) H₂O₂-Blockierung

- Einlegen in Methanol-Gemisch (200 ml Methanol + 6 ml H₂O₂ für 30 Minuten)
- Spülung mit Aqua dest.

- Vorsichtiges Entfernen des Aqua dest. durch Tupfen mit Zellstoff

2.2) Dampfgarkochtopfbehandlung

- Einlegen der Schnitte in 10 Mm Citratpuffer pH 6 und Dampfgarkochtopfbehandlung bei 600 Watt für 20 Minuten
- Abkühlen für 20 Minuten
- Spülung mit TBS
- Vorsichtiges Entfernen des TBS durch Tupfen mit Zellstoff
- Einspannen der Objektträger in Coverplaces und Sequenzerkammern

3) Primär-Antikörper

- Zugabe von 100 µl anti-CD-3 (1:25 verdünnt in PBS), anti-CD-4 (1:10 verdünnt in PBS), anti-CD-8 (1:50 verdünnt in PBS), anti-CD-45 (1:50 verdünnt in PBS), anti-CD-56 (1:50 verdünnt in PBS), anti-CD-68 (1:50 verdünnt in PBS) und anti-CD-79 (1:25 verdünnt in PBS)
- Inkubation für 1 Stunde bei 37°C im Brutschrank
- Spülung mit PBS

4) Sekundär-Antikörper

- Zugabe von 100 µl - 200 µl biotinylierten Antikörper 1:100 in PBS verdünnt
- Zugabe von Anti-mouse-Antikörper (monoklonal) zu CD-4, CD-8, CD-45, CD-56, CD-68 und CD-79 Objektträgern
- Zugabe von Anti-rabbit-Antikörper (polyklonal) zu CD-3 Objektträgern
- Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur
- Spülung mit PBS

5) ABC-Komplex

- Zugabe von 100 µl - 200 µl des Elite-ABC (von Vector Elite ABC Kit)
- Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur
- Spülung mit PBS
- Objektträger aus den Sequenzerkammern nehmen und in Küvette mit TBS einstellen

6) AEC-Färbung (Amino-Ethyl-Carbazol)

- Auftropfen des AEC-Farbstoffes (AEC-Substrat-System von DAKO) auf Objektträger
- Inkubation für maximal 30 Minuten bei Raumtemperatur
- Spülung mit Aqua dest.

7) Gegenfärbung

- Einstellen für circa 10 Sekunden in Mayer's Hämalaun (1:4 in Aqua dest. verdünnt)
- Bläuen unter Leitungswasser
- Eindeckelung der Objektträger in Glyceringelatine (Mounting Medium von DAKO)

2.2.6 Statistische Methoden

Mann-Whitney-U-Test:

- Beurteilung der statistischen Signifikanz zwischen Einfach- und Mehrfachbefall der Acne inversa in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung.
- Beurteilung der statistischen Signifikanz der Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen in Abhängigkeit von der Lokalisation.

Kontingenztafel:

- Beurteilung der statistischen Signifikanz zwischen infundibulärer Hyperkeratose des Terminalhaarfollikels, Perifollikulitis und Ruptur.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenbezogene Daten

262 postoperativ gewonnene Präparate von 60 Patienten, die im Zeitraum von 1996-2005 wegen einer Acne inversa (Hidradenitis suppurativa) durch flächenhafte Exzision operativ behandelt wurden, konnten zur histologischen Begutachtung herangezogen werden.

a) Geschlechtsverteilung: Es handelte sich um 36 Frauen (60%) und 24 Männer (40%).

b) Alter bei Erkrankungsbeginn: Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 25,0 Jahre [8-50; Median: 25,0], bei den Männern 31,0 Jahre [16-62; Median: 29,5]. Das mittlere Alter beider Geschlechter bei Erkrankungsbeginn betrug 27,4 Jahre [8-62; Median: 27,0].

c) Alter zum Operationszeitpunkt: Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 34,6 Jahre [15-56; Median: 36,0], das der Männer bei 39,9 Jahre [19-67; Median: 41,0]. Das mittlere Alter beider Geschlechter zum Operationszeitpunkt betrug 37,3 Jahre [15-67; Median: 36,5].

d) Erkrankungsdauer: Die durchschnittliche Erkrankungsdauer (Zeitraum zwischen den ersten klinischen Anzeichen der Erkrankung bis zur Operation) beider Geschlechter betrug 9,4 Jahre (♀: 9,7 Jahre [0,5-37; Median: 5,0], ♂: 9,0 Jahre [0,25-39; Median: 5,0]).

e) Raucherstatus: Bei den Frauen waren zum Operationszeitpunkt 83,3% (30 von 36 Patientinnen), bei den Männern sogar 100% (24 von 24 Patienten) aktive Raucher.

f) Familiarität: Bei den Frauen fand sich eine familiäre Häufung (Auftreten bei den Eltern, Großeltern, Kindern) der Acne inversa bei 2,8% (1 von 36 Patientinnen), bei den Männern bei 8,3% (2 von 24 Patienten).

g) Assoziierte wesentliche Hauterkrankungen: 5,6% (2 von 36 Patientinnen) der Frauen hatten klinisch in der Vergangenheit oder zum Zeitpunkt der Operation eine Acne vulgaris, bei den Männern waren es immerhin 37,5% (9 von 24 Patienten). 5,6% (2 von 36 Patientinnen) der Frauen und 8,3% (2 von 24 Patienten) der Männer hatten zum Operationszeitpunkt eine Hyperhidrosis axillaris. 2,8% der Frauen (1 von 36 Patientinnen) und 4,2% (1 von 24 Patienten) der Männer hatten eine Psoriasis vulgaris. Die Diagnose eines in der Vergangenheit aufgetretenen Pilonidalsinuses konnte bei 12,5% (3 von 24 Patienten) der Männer gestellt werden (Frauen 0%). An

rezidivierenden Furunkeln (in nicht Acne inversa typischen Arealen) litten 2,8% (1 von 36 Patientinnen) der Frauen und 12,5% (3 von 24 Patienten) der Männer.

h) Weitere assoziierte wesentliche Erkrankungen: Bei einer Patienten fand sich als weitere Erkrankung ein Morbus Crohn, bei einer weiteren war als Vorerkrankung ein polyzystisches ovarielles Karzinom bekannt.

Wertende Zusammenfassung:

- Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Faktor: 1,5:1).
- Erstmanifestation der Acne inversa: 25. bis 30. Lebensjahr.
- Zwischen Erstmanifestation, Diagnose und sanierender Operation der Erkrankung besteht ein langer Zeitraum von durchschnittlich 9,4 Jahren.
- Rauchen ist offenbar ein wesentlicher Realisationsfaktor der Erkrankung.
- Familiarität ist selten.
- Im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich anamnestisch nur 1x ein vorangehender Morbus Crohn (1,7%).

3.2 Verteilung der Lokalisationen

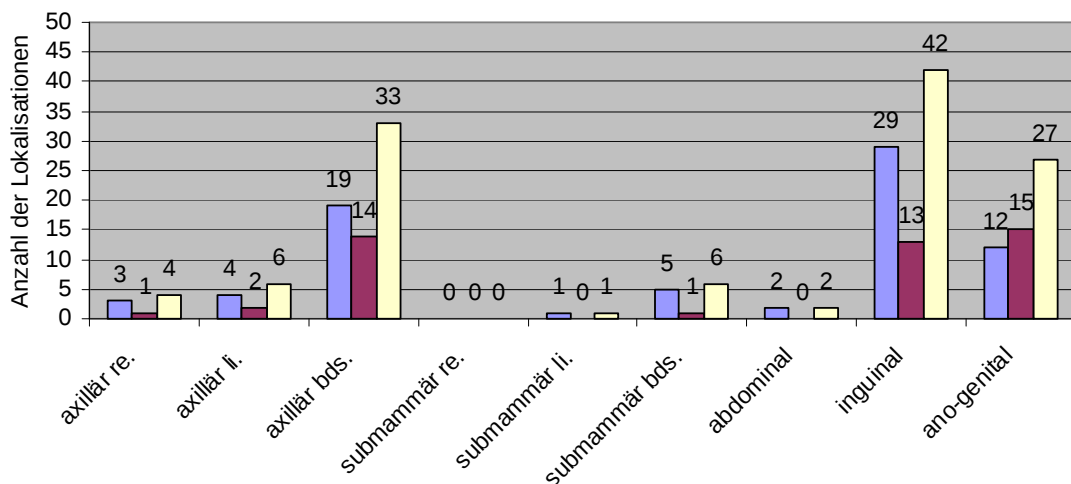


Abb. 1: Verteilung der Lokalisationen
(Frauen: blau, Männer: rot, beide: gelb)

[anogenital= perianal, scrotal, Labia majora, Penischaft, gluteal, perineal]

a) Prädisloktionsstellen: Insgesamt ließen sich 121 Lokalisationen ermitteln. Die Prädisloktionsstellen sind (Häufigkeiten bezogen auf insgesamt betroffenen Stellen) die Axillar- (36%), die Inguinal- (35%), sowie die Anogenitalregion (22%). 72% der Patienten (♀: 72%; ♂: 71%) hatten eine axilläre, 70% (♀: 81%; ♂: 54%) eine inguinale,

45% (♀: 33%; ♂: 63%) eine anogenitale, dagegen nur 12% (♀: 17%; ♂: 4%) eine submammäre und 3% (♀: 6%; ♂: 0%) eine abdominale Lokalisation der Erkrankung.

b) Mehrfachlokalisationen (Abb. 2): 82% (49 von 60) aller Patienten, d.h. 78% der Frauen (28 Patientinnen) und 88% der Männer (21 Patienten) zeigen einen Befall mehrerer Körperstellen.

c) Kombinationen bei Mehrfachlokalisationen: 71% (20 der 28) von einer Mehrfachlokalisation betroffener **Frauen** zeigen eine Kombination aus axillärem und inguinalem Befall. 5 Patientinnen aus dieser Gruppe weisen einen zusätzlichen submammären Befall auf, 3 Patientinnen einen zusätzlichen perianalen. Weitere 3 dieser 28 Frauen weisen eine reine beidseitige axilläre Beteiligung auf, bei 2 von 28 liegt die Kombination inguinal plus perianal vor. Bei den **Männern** zeigt sich ein ähnliches Verteilungsbild. 48% (10 von 21) der Patienten zeigen einen Befall von axillärer Region und dem Inguinalbereich, 4 von diesen beziehen zusätzlich die gluteale, 2 die perianale Region mit ein. Weitere 7 der 21 zeigen eine alleinige Kombination beider Axillen, weitere 2 der 21 weisen Veränderungen der Inguinal- plus Perianalregion auf.

d) Weiteres Verteilungsmuster: Seltener zeigt sich beim weiblichen Geschlecht eine zusätzliche submammäre, zumeist beidseitige (5 von 6) und abdominale Lokalisation.

e) Verteilung der Einfachlokalisationen (Tab. 5): Bei den Einfachlokalisationen findet sich bei den Frauen 5-mal eine inguinale, 2-mal eine axilläre und 1-mal eine gluteale Ausprägung. Bei den Männern findet sich jeweils ein solitärer inguinaler, axillärer und perianaler Befall.

f) Vergleich der Erkrankungsdauern (Tab. 6,7, Abb. 2): Der **Median der Krankheitsdauer bei den Einfachlokalisationen** beträgt insgesamt 2 Jahre [0,5-37], der Mittelwert 5,1 Jahre (Median bei den Frauen: 2,5 Jahre, Mittelwert: 6,7 Jahre/Median bei den Männern 0,5 Jahre, Mittelwert: 1 Jahr). Die Erkrankungsdauer liegt im Wesentlichen nicht über 5 Jahren (eine Ausnahme: Einfachlokalisation links axillär seit 37 Jahren). Dagegen beträgt der **Median der Krankheitsdauer bei den Mehrfachlokalisationen** bei beiden Geschlechtern 7 Jahre [0,25-39], der Mittelwert 10,4 Jahre (Median bei den Frauen: 7,5 Jahre, Mittelwert: 10,5 Jahre/Median bei den Männern 5 Jahre, Mittelwert: 10,1 Jahre). Einfach- und Mehrfachlokalisationen zeigen bezüglich der Erkrankungsdauern einen signifikanten Unterschied (Man-Whitney-U: $p \leq 0,05$).

26 von 36 **Frauen** zeigen eine axilläre Lokalisation der Erkrankung. Von diesen 26 haben 19 einen Befall beider Axillae (Median der Erkrankungsdauer: 8 Jahre [0,5-30], Mittelwert: 10,9 Jahre), bei nur 7 ist er einseitig (Median der Erkrankungsdauer: 4 Jahre [0,5-37], Mittelwert: 8,0 Jahre). Bei den **Männern** sind 17 der 24 von einem axillären Befall betroffen, 14 davon auf beiden Seiten (Median der Erkrankungsdauer: 7,5 Jahre [0,5-39], Mittelwert: 13,0 Jahre), einseitig liegt die Erkrankung bei 3 Patienten vor (Median der Erkrankungsdauer: 0,5 Jahre [0,33-2], Mittelwert: 0,9 Jahre). Auch hier zeigt sich bezüglich der Erkrankungsauern ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U: $p \leq 0,05$).

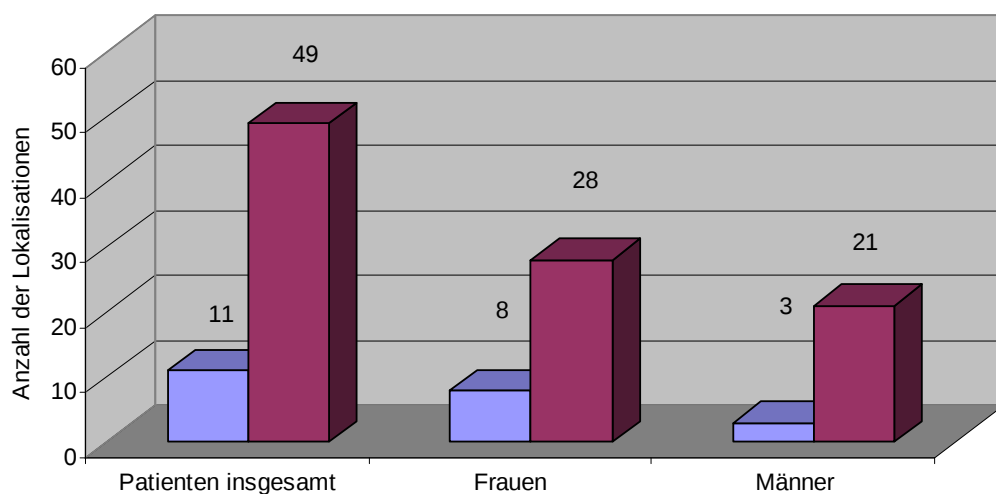


Abb. 2: Verteilung von Einfachlokalisationen (blau) und Mehrfachlokalisationen (rot)

Einfachlokalisation	Dauer	Geschlecht
inguinal	6 Monate	weiblich
inguinal	6 Monate	männlich
axillär rechts	6 Monate	männlich
axillär rechts	9 Monate	weiblich
inguinal	1,25 Jahre	weiblich
inguinal	2 Jahre	weiblich
perianal	2 Jahre	männlich
inguinal	3 Jahre	weiblich
inguinal	4 Jahre	weiblich
gluteal	5 Jahre	weiblich
axillär links	37 Jahre	weiblich

Tab. 5: Einfachlokalisationen, Erkrankungsduer und Geschlecht

n=60 Patienten	Einfachlokalisation (n=11)	Mehrfachlokalisation (n=49)	Signifikanzniveau p
Median der Erkrankungsdauer (J)	2	7	$p \leq 0,05$
Mittelwert der Erkrankungsdauer (J)	5,1	10,4	$p \leq 0,05$

Tab. 6: Einfach- und Mehrfachlokalisationen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

n=43 Patienten	einseitig axillär (n=10)	beidseits axillär (n=33)	Signifikanzniveau p
Median der Erkrankungsdauer (J)	2	8	$p \leq 0,05$
Mittelwert der Erkrankungsdauer (J)	5,9	11,8	$p \leq 0,05$

Tab. 7: Einseitiger und beidseitiger axillärer Befall in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Zusammenfassende Ergebnisse für das vorliegende Patientengut:

- Die Prädispositionsstellen der Acne inversa sind axillär, inguinal und anogenital.
- Frauen sind häufiger inguinal, Männer anogenital betroffen.
- Der submammäre (zumeist beidseitige) und abdominale Befall ist für Frauen typisch (insgesamt jedoch selten).
- Im Verlauf der Erkrankung zeigt sich zumeist eine multilokuläre Ausprägung.
- Die häufigste Kombination bei Mehrfachlokalisationen ist der axilläre und inguinale Befall.
- Bei Einfachlokalisationen sind die Erkrankungsdauern signifikant kürzer als bei Mehrfachlokalisationen (Mann-Whitney-U: $p \leq 0,05$).
- Bei einseitigem axillären Befall ist die kürzere Erkrankungsdauer gegenüber derjenigen bei beidseitigem axillären Befall signifikant (Mann-Whitney-U: $p \leq 0,05$).
- In der Mehrzahl der Fälle werden beide axilläre Regionen in den Krankheitsprozess miteinbezogen.

3.3 Histologische Beurteilung

Histologisches Kriterium	axillär (n=43)		inguinal (n=37)		anogenital (n=14)	
	n	%	n	%	n	%
infundibuläre Follikelhyperkeratose						
• HK nein (0)	7	16,28	4	10,81	6	42,86
• HK gering (1)	24	55,81	17	45,95	3	21,43
• HK ausgeprägt (2)	12	27,91	16	43,24	5	35,71
Perifollikulitis						
• PF nein/gering	15	34,88	8	21,62	7	50,00
• PF ausgeprägt	28	65,12	29	78,38	7	50,00
Ruptur						
• R nein	32	74,42	27	72,97	9	64,29
• R ja	11	25,58	10	27,03	5	35,71
eitrige Entzündung						
• EE nein/gering	11	25,58	7	18,92	2	14,29
• EE mittel	18	41,86	24	64,86	6	42,86
• EE ausgeprägt	14	32,56	6	16,22	6	42,86
chronisch-vernarbende Entzündung						
• CE nein	6	13,95	3	8,12	3	21,43
• CE gering	15	34,88	17	45,95	2	14,29
• CE ausgeprägt	22	51,16	17	45,95	9	64,29
Subkutisbeteiligung						
• SKB nein	29	67,44	31	83,78	8	57,14
• SKB ja	14	32,56	6	16,22	6	42,86
Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen						
• BaSD nein	14	32,56	25	67,57	10	71,43
• BaSD ja	29	67,44	12	32,42	4	28,57
epidermale/dermale Veränderungen						
• EDV 0-1	15	34,88	10	27,03	5	35,71
• EDV 2-3	24	55,81	25	67,57	8	57,14
• EDV 4-5	4	9,30	2	5,41	1	7,14

Tab. 8: Vergleichende morphologische Befunde zwischen axillären, inguinalen und anogenitalen Lokalisationen

Lokalisation	Erkrankungsdauer (Median in Jahren)	Erkrankungsdauer (Mittelwert in Jahren)
axillär	4	9,32
inguinal	5	9,37
anogenital	4	5,12

Axillär und inguinal sind eine geringe follikuläre Hyperkeratose (56% und 46%) gefolgt von einer ausgeprägten follikulären Hyperkeratose (28% und 43%) dominierend. Im anogenitalen Bereich findet sich eine relativ ausgeglichene prozentuale Verteilung der einzelnen Hyperkeratosestärken. Hier stellen das Fehlen einer follikulären Hyperkeratose (43%) und eine ausgeprägte follikuläre Hyperkeratose (36%) die Hauptgruppen dar (Tab. 8).

Insgesamt dominieren in allen drei Gruppen (keine, geringe, ausgeprägte HK) die geringe und die ausgeprägte follikuläre Hyperkeratose. Setzt man diese in Beziehung zum Median der Erkrankungsdauer zeigt sich in beiden Hauptgruppen, dass **mit Zunahme der Erkrankungsdauer eine Zunahme der follikulären Hyperkeratosestärke einhergeht** (Abb. 3). Für die anogenitalen Lokalisationen stellt sich dies bezüglich HK 0 und HK 2 ebenso dar. Hingegen weist der Wert von HK 1 diesen Trend nicht auf. (Abb. 3). Selbige Tendenzen finden sich bei der Betrachtung der Mittelwerte wieder (Tab. 9):

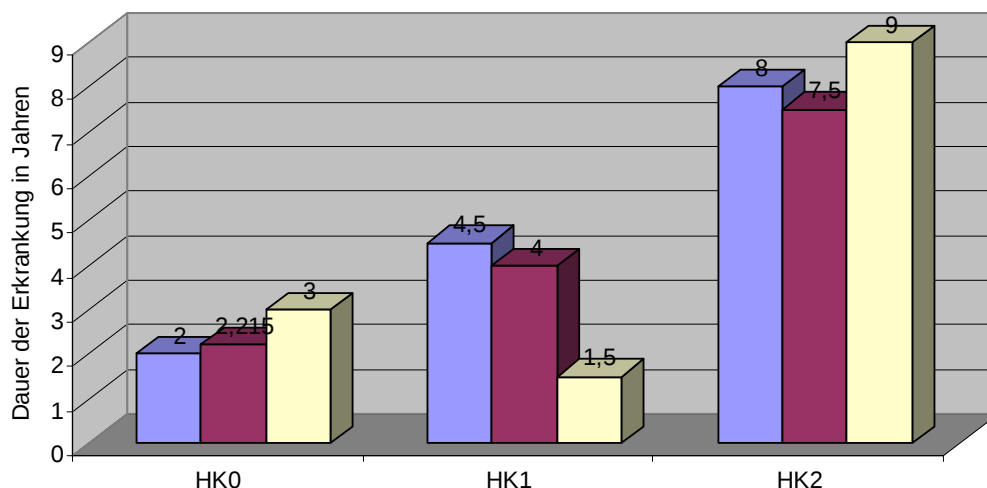


Abb. 3: Beziehung zwischen Ausprägung der Hyperkeratose (HK: 0-2) und Median der Erkrankungsdauer (axillär: blau, inguinal: rot, anogenital: gelb)

Lokalisation	axillär	axillär	axillär	inguinal	inguinal	inguinal	ano-genital	ano-genital	ano-genital
Hyperkeratose-stärke	HK 0	HK 1	HK 2	HK 0	HK 1	HK 2	HK 0	HK 1	HK 2
Anzahl (n)	7	24	12	4	17	16	6	3	5
Mittelwert (Jahre)	3,6	9,2	14,3	3,1	8,1	14,0	4,2	1,4	9,6

Tab. 9: Beziehung zwischen Ausprägung der Hyperkeratose (HK: 0-2) und Mittelwert der Erkrankungsdauer

Ein weiteres Hauptmerkmal ist axillär und inguinal die **ausgeprägte Perifollikulitis** (65% und 78%). In der dritten Gruppe (anogenital) ist diese ebenfalls bei der Hälfte der Präparate zu finden (50%). Die Mehrzahl der gesichteten Präparate weisen **keine Ruptur eines hyperkeratotischen Terminalhaarfollikels** auf (74%, 73% und 64%).

Axillär und inguinal zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle eine **eitrige dermale Entzündung mittleren Grades** (EE mittel). In der anogenitalen Gruppe halten sich mittlere und starke Ausprägung die Waage. Somit stellt die mittlere Ausprägung der eitrigen Entzündung ein weiteres gehäuft auftretendes histologisches Merkmal dar (42%, 65% und 43%).

Axillär stellen sich **ausgeprägte chronisch-vernarbende Entzündungsareale mit Fibrosierung** (> 40% der gesamten einsehbaren Dermisfläche fibrosiert) in der Mehrzahl der Fälle dar (51%). Im inguinalen Bereich kommen geringe und ausgeprägte Form mit jeweils 46% gleich häufig vor. Anogenital ist die ausgeprägte Fibrosierung am häufigsten (64%).

Entgegen der klinischen Annahmen ist die **Subkutis** keineswegs häufig mitbetroffen. 67% der axillären, 84% der inguinalen und 57% der restlichen Fälle zeigen keine Ausbreitung des entzündlichen Prozesses über die Dermis hinaus in die angrenzende Subkutis hinein. Das Übergreifen der Entzündung auf die Subkutis ist weniger in den inguinalen, als vielmehr in den glutealen, perinealen, perianalen und abdominalen und axillären Arealen nachweisbar. Dieser Sachverhalt ist nicht geschlechtsspezifisch. Axillär und inguinal ist die Subkutisbeteiligung unabhängig von der Erkrankungsdauer. Anogenital entwickelt sich hingegen mit zunehmender Erkrankungsdauer eine Beteiligung des Unterhautfettgewebes (Tab. 10).

Lokalisation	axillär	axillär	inguinal	inguinal	anogenital	anogenital
Subkutisbeteiligung	-	+	-	+	-	+
Anzahl (n)	29	14	31	6	8	6
Median (Jahre)	3,75	5	5	5,5	3,25	6,5
Mittelwert (Jahre)	9,9	10,4	9,4	9	4	7,5

Tab. 10: Beziehung zwischen entzündlicher Subkutisbeteiligung der einzelnen Lokalisationen und Median/Mittelwert der Erkrankungsdauer

Eine **Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen** (Hyperplasie, periazinäre Entzündungszellen, Dilatation der Azini und Sekretrohre, Sekretstau) weisen insgesamt 45 von 94 Fällen (48%) auf (axillär: 67%, inguinal: 32%, anogenital: 29%). Die

axillären Drüsen sind signifikant häufiger betroffen als diejenigen der anderen Regionen (Man–Whitney-U: $p \leq 0,05$). Die Beteiligung der apokrinen Drüsen unter den Achseln ist unabhängig von der Erkrankungsdauer. Selbiges gilt inguinal. Anogenital nimmt die durchaus seltene Beteiligung im Verlauf der Erkrankung zu (Tab. 11). Diese Beobachtungen stellen sich insgesamt bei beiden Geschlechtern gleichsinnig dar.

Lokalisation	axillär	axillär	inguinal	inguinal	anogenital	anogenital
Beteiligung der apokrinen Drüsen	-	+	-	+	-	+
Anzahl (n)	14	29	25	12	10	4
Median (Jahre)	15	4	5	4,5	3,25	7,5
Mittelwert (Jahre)	17,2	6,8	9,3	9,5	4,8	7,3

Tab. 11: Beteiligung der apokrinen Drüsen in Abhängigkeit von Erkrankungsdauer (Median/Mittelwert) und Lokalisation

Des Weiteren fielen bislang in der Literatur **noch nicht beschriebene histologische Details der Epidermis und oberen Dermis** auf. Es handelt sich um psoriasiforme und nichtpsoriasiforme Veränderungen der Reteleisten, entzündliche Epidermisinfiltrationen und subepidermale (interfollikuläre) Entzündung. 56% der axillären, 68% der inguinalen und 57% der anogenitalen Fälle weisen zwei bis drei Veränderungen der Epidermis beziehungsweise des Stratum papillare auf (Tab. 12). So weisen 24 (von 43) **axilläre Lokalisationen** 2-3 dieser histologischen Details auf: In 18 Präparaten zeigt sich eine subepidermale zellulär-entzündliche Infiltration, in 12 eine psoriasiforme Epidermishyperplasie mit gleichlangen Reteleistenveränderungen, in ebenso vielen eine nichtpsoriasiforme Epidermishyperplasie und 8-mal eine zellulär-entzündliche Infiltration der Epidermis. Die häufigste Kombination stellt die subepidermale zellulär vermittelte Entzündung und die psoriasiforme Reteleistenverlängerung in 9 von 24 Fällen (38%) dar.

In der **inguinalen Körperregion** finden sich 25 (von 37) Fälle, die 2-3 epidermale/dermale Veränderungen aufweisen: 24 mit subepidermaler zellulär-entzündlicher Infiltration, 14 mit psoriasiformer Epidermishyperplasie mit gleichlangen Reteleistenveränderungen, 12 mit nichtpsoriasiformer Epidermishyperplasie und 9 mit zellulär-entzündlicher Infiltration der Epidermis. Die Kombination von subepidermaler Entzündung und psoriasiformer Epidermishyperplasie zeigt sich in 13 Fällen (52%) als die häufigste.

Anogenital zeigen 8 (von 14) Fälle 2-3 Veränderungen: 7-mal mit subepidermaler zellulär-entzündlicher Infiltration, 6-mal mit psoriasiformer Epidermishyperplasie mit gleichlangen Reteleistenveränderungen, und je 3-mal mit nichtpsoriasiformer Epidermishyperplasie, beziehungsweise zellulär-entzündlicher Infiltration der Epidermis. Auch hier stellt die Kombination aus psoriasiformer Veränderung und subepidermaler Entzündung in 6 von 8 (75%) Fällen die häufigste dar (Tab. 12).

Lokalisationen	axillär	inguinal	anogenital	insgesamt
Präparate insgesamt	43	37	14	94
Präparate mit 2-3 Veränderungen	24	25	8	57
subepidermale Entzündung	18	24	7	49
psoriasiforme Epidermishyperplasie	12	14	6	32
subepidermale Entzündung+psoriasiforme Epidermishyperplasie	9	13	6	28
nichtpsoriasiforme Epidermishyperplasie	12	12	3	27
entzündliche Infiltration der Epidermis	8	9	3	20

Tab. 12: Epidermale/dermale (Stratum papillare) morphologische Veränderungen der einzelnen Lokalisationen

Zusammenfassung der ermittelten histologischen Befunde:

- Die follikuläre Hyperkeratose in geringer und ausgeprägter Intensität stellt ein histologisches Hauptcharakteristikum dar (insgesamt: 82%, axillär: 84%, inguinal: 89%, anogenital: 57%).
- Mit zunehmender Erkrankungsdauer (Mittelwert, Median) steigt die Ausprägung der follikulären Hyperkeratose.
- Eine ausgeprägte Perifollikulitis stellt ein weiteres Hauptmerkmal dar (insgesamt: 68%). Diese äußert sich in Form einer saumartigen Ansammlung entzündlicher Zellen (> 150) im perifollikulären (auch infrainfundibulären) Bereich des Terminalhaarfollikels.
- Follikelrupturen zeigen sich nur in insgesamt 28% aller Gewebeproben. Sie stellen kein primäres Hauptcharakteristikum dar.

- Eine eitrige Entzündung mittleren Grades (Ausbreitung in $\leq 40\%$ der Dermisfläche) ist in 51% aller Fälle nachweisbar und somit durchaus charakteristisch.
- Eine ausgeprägte chronisch-vernarbende Entzündung mit Fibrosierung kommt in 51% aller Präparate vor.
- In 72% der Fälle ist die Subkutis unbeteiligt. Eine Beteiligung ist inguinal seltener als in anderen Lokalisationen.
- Eine Beteiligung (Hyperplasie, periazinäre Entzündungszellen, Dilatation der Azini und Sekretrohre, Sekretstau) der apokrinen Schweißdrüsen liegt in 48% aller Fälle vor. Drüsen in der Axillarhaut werden im Vergleich zu den anderen Regionen vermehrt in den Erkrankungsvorgang einbezogen (Mann-Whitney-U: $p \leq 0,05$).
- 61% (n=57) aller Gewebeproben weisen 2-3 Veränderungen der Epidermis und oberen Dermis auf. Als Hauptmerkmale dominieren hierbei subepidermale entzündliche zelluläre Infiltrate und Epidermishyperplasien, zumeist mit psoriasiformen Reteleistenverlängerungen. Eine Kombination beider Morphen kommt in 49% der 57 Fälle vor.
- In 78% (n=73) aller Präparate sind subepidermale entzündliche zelluläre Infiltrate nachweisbar.
- 43% (n=40) aller Präparate zeigen eine psoriasiforme Hyperplasie der Epidermis (entspricht: 58% der Patienten).
- Kombination beider Morphen (subepidermale entzündliche zelluläre Infiltrate/psoriasiforme Hyperplasie) insgesamt: 36% aller Präparate.

Für die histologischen Kriterien Hyperkeratose, Perifollikulitis, Ruptur, eitrige Entzündung, chronisch-fibrosierende Entzündung und interfollikuläre Epidermisveränderungen lassen sich keine Unterschiede in der Ausprägung, in Abhängigkeit von Lokalisation und Geschlecht feststellen.

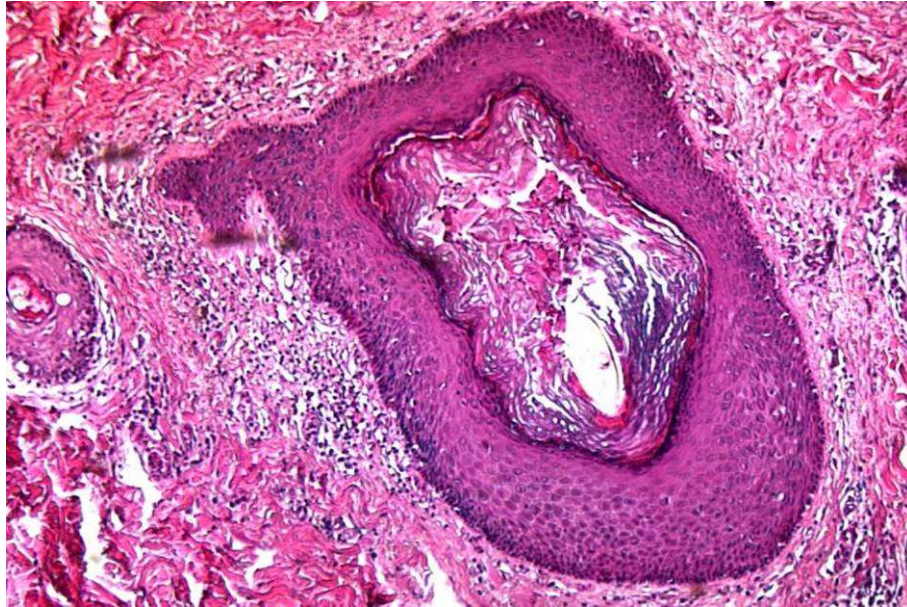


Abb. 4: HE-Färbung (12,5x): Follikuläre Hyperkeratose und Perifollikulitis (Nr.: 2003-248c)

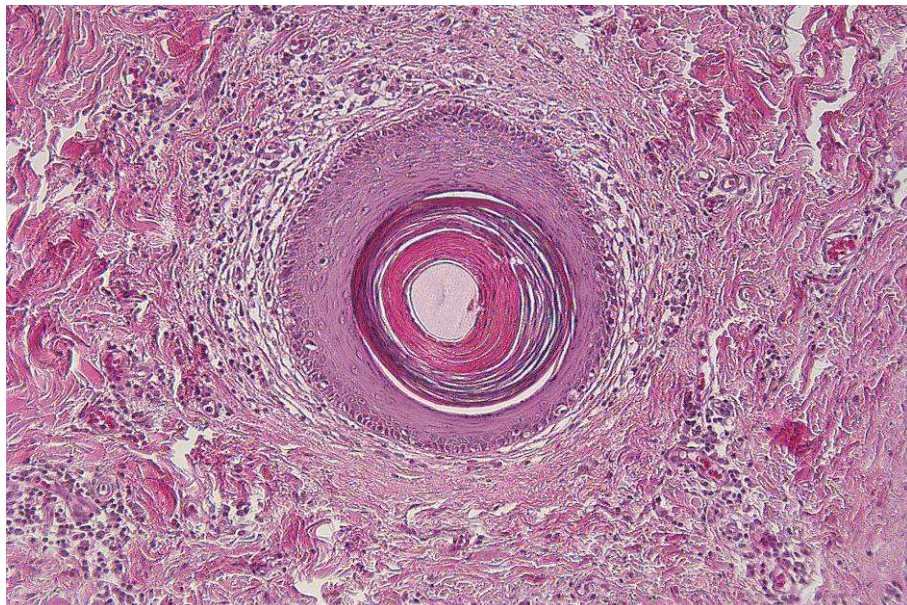


Abb. 5: HE-Färbung (12,5x): Follikuläre Hyperkeratose und Perifollikulitis (Nr.: 2004-1434b)

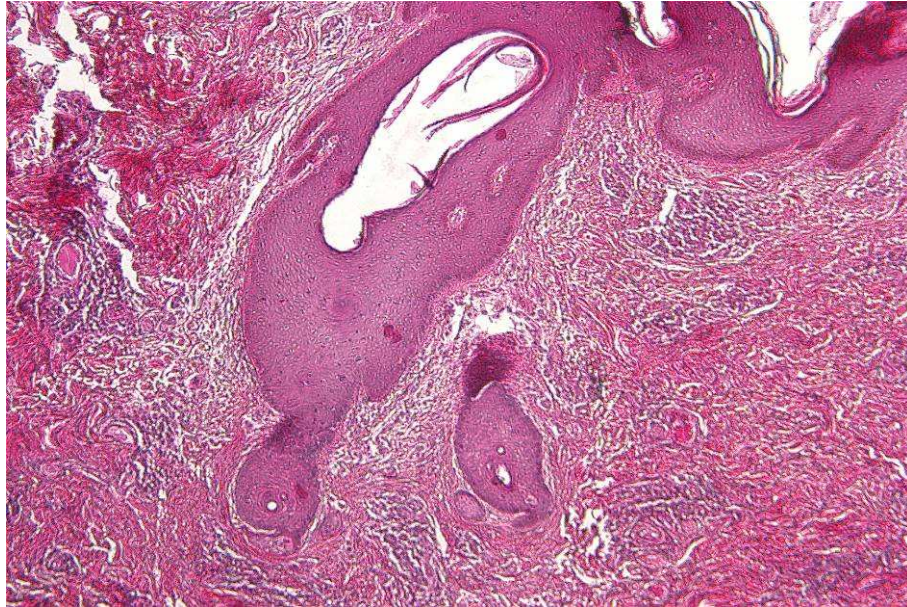


Abb. 6: HE-Färbung (6,3x): Follikuläre Hyperkeratose und Perifollikulitis (Nr.: 2004-3884b)

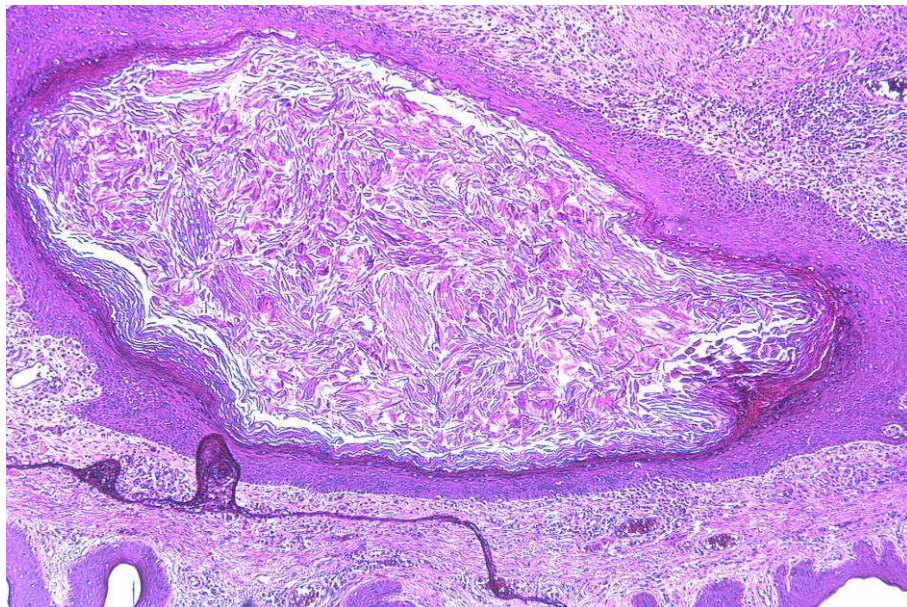


Abb. 7: HE-Färbung (6,3x): Massive Hyperkeratose und partielle Verdünnung des Follikelepithels (Nr.: 2002-3515a)

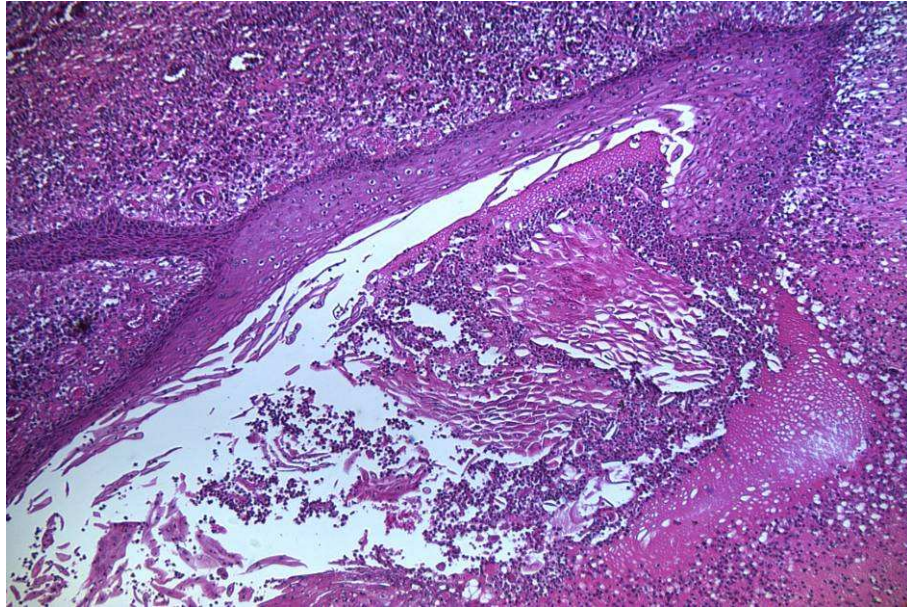


Abb. 8: HE-Färbung (6,3x): Erfolgte Ruptur mit fokaler eitriger Entzündungsreaktion (Nr.: 2000-1730)

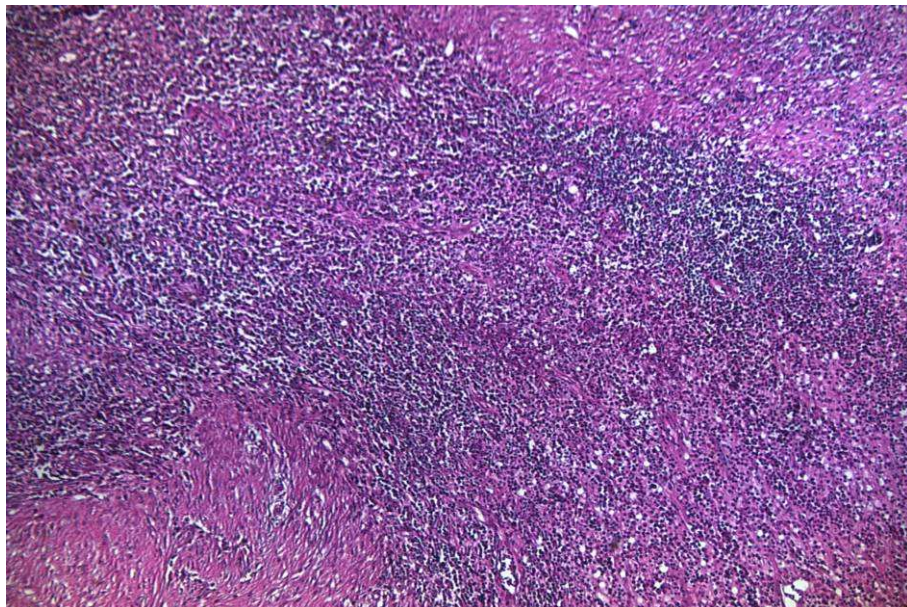


Abb. 9: HE-Färbung (12,5x): Ausgedehnte eitrige Entzündung des Coriums (Nr.: 2003-248c)

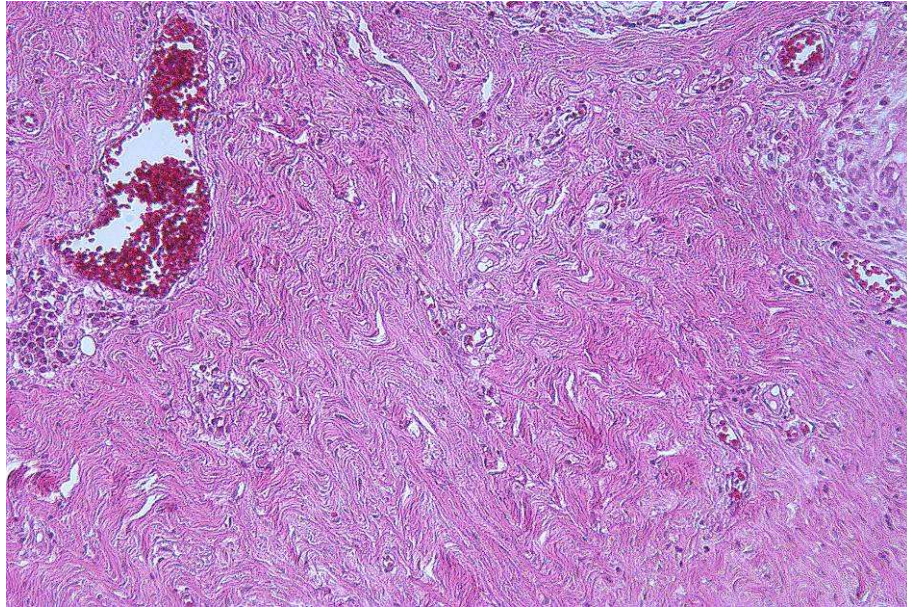


Abb. 10: HE-Färbung (12,5x): Chronisch-vernarbende Entzündung im Corium (Nr.: 2004-2592c)

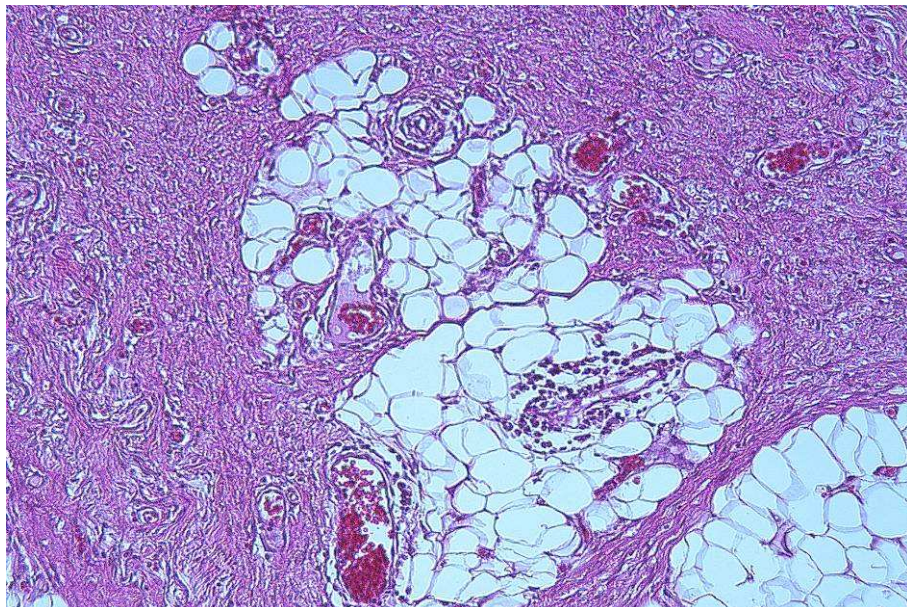


Abb. 11: HE-Färbung (6,3x): Chronisch-vernarbende Entzündung mit Ausbreitung in die Subkutis (Nr.: 2001-3384a)

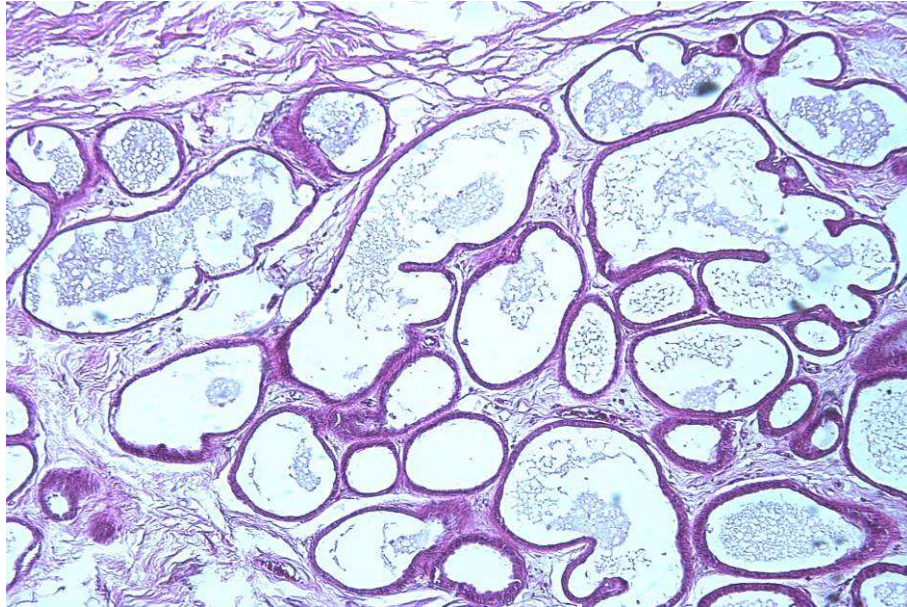


Abb. 12: HE-Färbung (6,3x): Hyperplasie apokriner Schweißdrüsenendstücke, Ektasie der Lumina, Sekretstase (Nr.: 2004-3662)

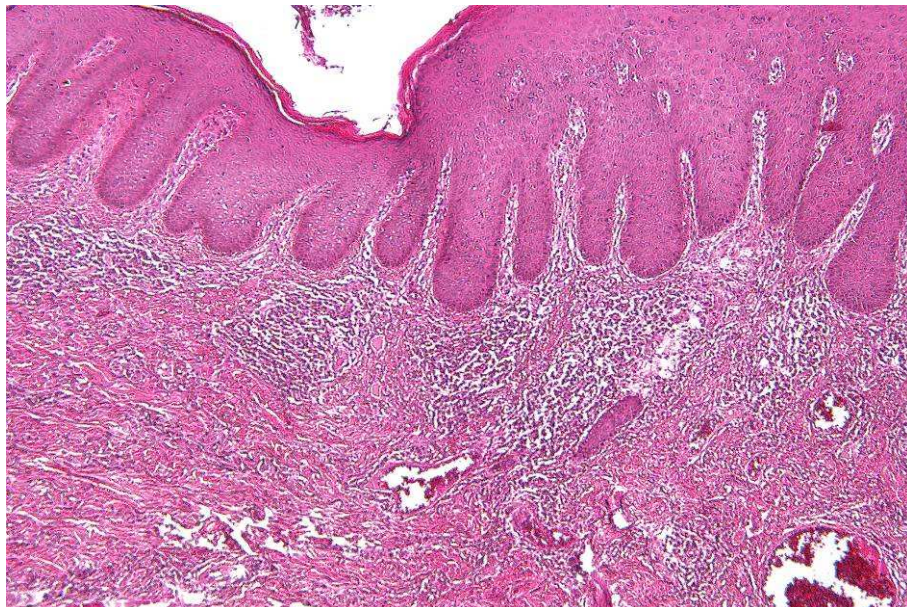


Abb. 13: HE-Färbung (6,3x): Epidermishyperplasie mit gleichförmigen und gleichlangen Reteleistenverlängerungen, subepidermale entzündliche Infiltrate (Nr.: 2001-3884b)

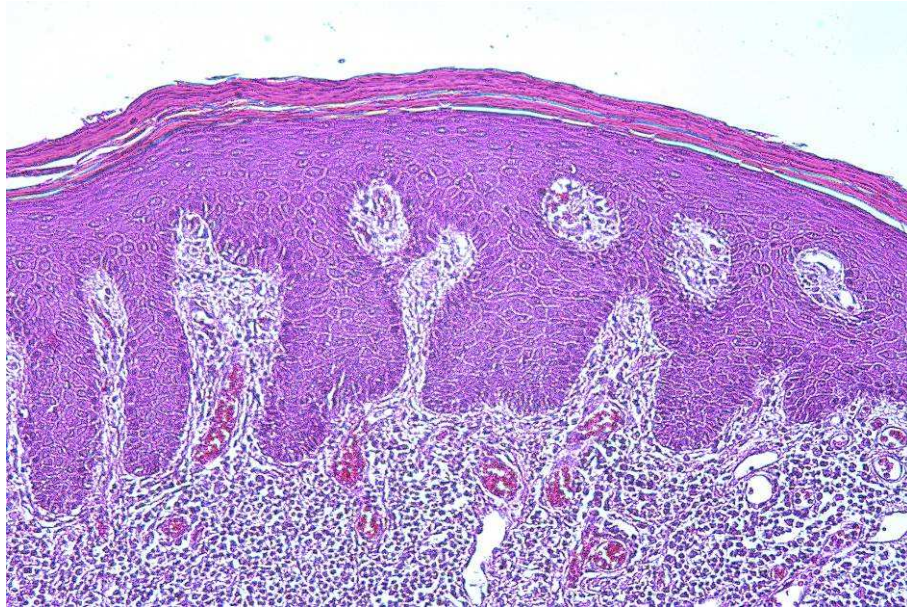


Abb. 14: HE-Färbung (12,5x): Psoriasiforme epidermale Reteleistenverlängerungen mit subepidermaler Entzündung und Gefäßhyperplasien (Nr.: 2001-3384a)

3.4 Weitere Fragen aus der histologischen Beurteilung

Die erfolgte histologische Auswertung wirft weitere Fragen auf:

- 1) **Zeitlicher Verlauf:** In 68% (n=66) der Fälle liegt eine ausgeprägte Perifollikulitis vor, jedoch nur in 26% (n=26) eine Ruptur des Terminalhaarfollikels. Wie lassen sich folglich die histologischen Merkmale infundibuläre Hyperkeratose des Terminalhaarfollikels, Perifollikulitis und Ruptur zeitlich einordnen?
- 2) **Perifollikulitis:** Wie lassen sich diese Entzündungszellen klassifizieren (Identität und Quantität)?
- 3) **Epidermale Veränderungen:** Welchem Zelltyp entsprechen die subepidermalen zellulären entzündlichen Infiltrate im Bereich der Epidermishyperplasien?

3.5 Ergebnisse („Antworten“)

- 1) In welchem zeitlichen Bezug stehen follikuläre Hyperkeratose, Perifollikulitis und Follikelruptur zueinander?

Grundlage sind alle 97 Präparate der insgesamt 60 Patienten, deren histologische Kriterien mittels Kontingenztafel verglichen werden. Zunächst muss erarbeitet werden in welchem Verhältnis die Stärke der Hyperkeratose und die der Perifollikulitis stehen:

Histologie	HK nein	HK gering	HK ausgeprägt
PF nein/gering	16	15	0
PF ausgeprägt	1	31	34

Tab. 13: Kontingenztafel: Abhängigkeit von HK (=Hyperkeratose) und PF (=Perifollikulitis)

Es zeigt sich, dass in den Fällen, die eine Hyperkeratose aufweisen, auch die Perifollikulitis mehrheitlich stark ausgeprägt ist (**PF rot**). Die folgende Kontingenztafel soll nun verdeutlichen, in welchem Zusammenhang Hyperkeratose und Ruptur stehen:

Histologie	HK gering + PF nein/gering	HK gering + PF ausgeprägt	HK ausgeprägt + PF ausgeprägt
Ruptur nein	14	21	20
Ruptur ja	1	10	14

Tab. 14: Kontingenztafel: Abhängigkeit von HK (=Hyperkeratose), PF (=Perifollikulitis) und R (=Ruptur)

Somit ist festzustellen, dass in den Fällen mit Hyperkeratose (HK gering und HK ausgeprägt) und gleichzeitig vorhandener ausgeprägter Perifollikulitis nicht zwingend eine Ruptur des Terminalhaarfollikels vorliegen muss. Im Gegenteil, 41 Präparate (**rot**) der Kategorie HK (gering+ausgeprägt) kombiniert mit dem Merkmal einer ausgeprägten Perifollikulitis, weisen keine Ruptur auf. Dem gegenüber stehen aus selbiger Gruppe 24 Fälle mit einem solchen Ereignis. Der entzündliche Prozess ist folglich nicht nur eine Folge und Antwort auf den rupturierten Terminalhaarfollikel und dessen Inhalt ist. ***Vielmehr kommt es schon vor der Ruptur zu einer Ansammlung entzündlicher Zellen im perifollikulären Bereich des Haares.***

- 2.) Wie lassen sich die perifollikulären Entzündungszellen klassifizieren? (Tab. 15)
- 3.) Welchem Zelltyp entsprechen die peripheren (subepidermalen, interfollikulären) zellulären entzündlichen Infiltrate im Bereich der Epidermishyperplasien? (Tab. 15)

Immunhistologischer Marker	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
Anti-CD-3				
• perifollikulär	44,92	10,83	61,67	17,70
• peripher	46,39	31,67	63,33	13,68
Anti-CD-4				
• perifollikulär	36,81	3,33	55,00	17,74
• peripher	29,86	5,83	46,67	14,99
Anti-CD-8				
• perifollikulär	17,89	8,00	33,33	10,39
• peripher	20,58	5,55	40,00	13,65
Anti-CD-56				
• perifollikulär	0,03	0,00	0,17	0,07
• peripher	0,28	0,00	1,00	0,40
Anti-CD-68				
• perifollikulär	12,22	5,83	24,17	6,58
• peripher	21,25	9,17	45,00	12,68
Anti-CD-79				
• perifollikulär	42,06	4,00	61,67	20,17
• peripher	26,13	4,25	58,33	18,50

Tab. 15: Verteilung der Entzündungszellen (in %) in der perifollikulären und peripheren (subepidermalen, interfollikulären) Dermis (6 Präparate)

Der Indexmittelwert aller T-Lymphozyten (**CD-3+**) beträgt perifollikulär 45% [10,83-61,67] und peripher 46% [31,67-63,33]. Für die T-Helfer-Zellen (**CD-4+**) ergibt sich perifollikulär ein Mittelwert von 37% [03,33-55,00], peripher einer von 30% [05,83-46,67]. Die zytotoxischen T-Zellen, Suppressorzellen (**CD-8+**) machen im Mittel 18% [08,00-33,33] der perifollikulären Zellen aus, peripher beträgt der Wert 21% [05,55-40,00]. Die Makrophagen (**CD-68+**) betreffend beläuft sich der Mittelwert der perifollikulär angefärbten Zellen auf 12% [05,83-24,17], peripher sind es 21% [09,17-45,00]. Mit dem **Anti-CD-79+Marker** wurde ein mögliches Vorkommen von B-Lymphozyten überprüft: Perifollikulär färbten sich im Mittel 42% [04,00-61,67] der hier befindlichen Zellen an, im peripheren Bereich waren es hingegen 26% [04,25-58,33] der Zellen. Hervorzuheben ist der **selektive Epitheliotropismus** (Follikulo- und Epidermotropismus) von CD-8+ Lymphozyten. Zeichen einer zellvermittelten

Zytotoxizität sind nicht auffällig. Begleitende Keratinozytennekrobiosen sind nicht nachweisbar, Spongiosen treten ebensowenig auf. CD-8+ Lymphozyten sind nicht nur im Stratum basale, sondern auch in suprabasalen Epithelabschnitten locker verteilt.

Zusammenfassung der zusätzlichen morphologischen Befunde und deren Kurzbewertungen:

- Hyperkeratose und Perifollikulitis sind zeitlich vor der Ruptur einzuordnen. Perifollikuläre entzündliche zelluläre Infiltrate sind frühe histologische Merkmale.
- Das perifollikuläre Mischinfiltrat setzt sich aus CD-3+, CD-79+, CD-4+, CD-8+, CD-68+ Zellen zusammen. Alleinig CD-8+ Zellen zeigen einen eindeutigen Follikulotropismus.
- Das entzündliche Infiltrat im Bereich der psoriasiformen Reteleisten besteht aus CD-3+, CD-4+, CD-79+, CD-8+, CD-68+ Zellen. Einzig CD-8+ Zellen zeigen einen ausgeprägten Epidermotropismus.



Abb. 15: (6,3x): CD-3 positives perifollikuläres zelluläres Infiltrat (Nr.: 2004-3205a)

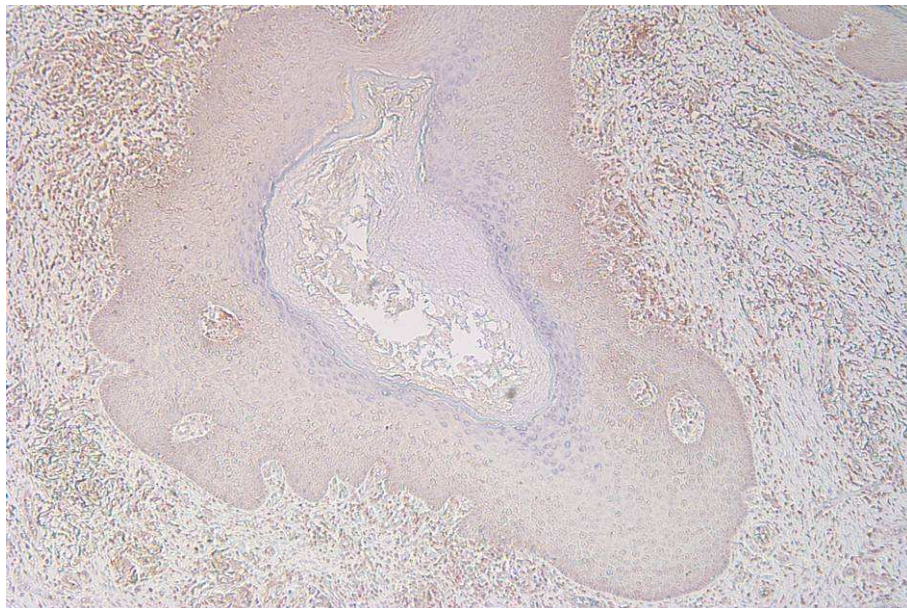


Abb 16: (6,3x): CD-4 positives perifollikuläres zelluläres Infiltrat (Nr.: 2004-3205a)

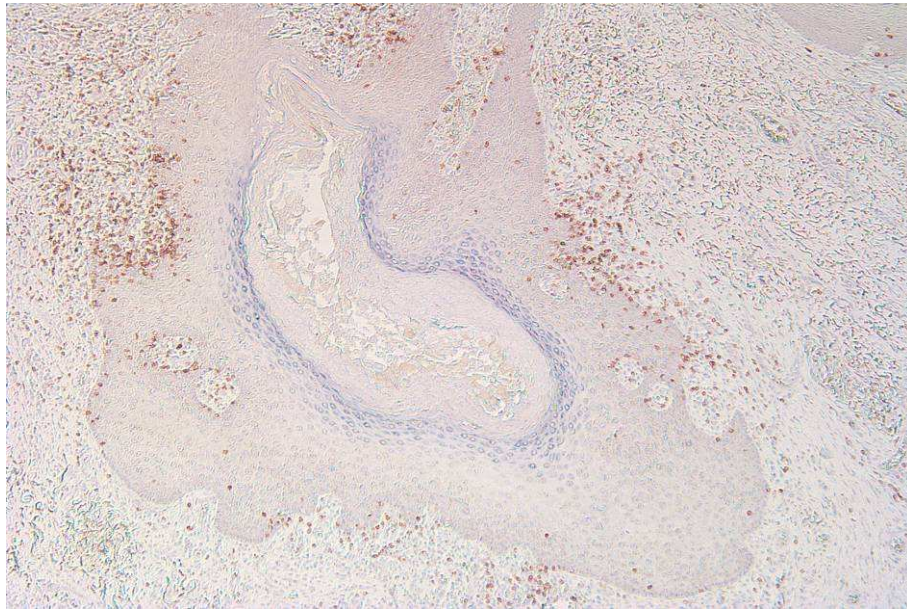


Abb 17: (6,3x): CD-8 positives perifollikuläres zelluläres Infiltrat und Follikulotropismus (Nr.: 2004-3205a)



Abb 18: (6,3x): CD-68 positives perifollikuläres zelluläres Infiltrat (Nr.: 2004-3205a)

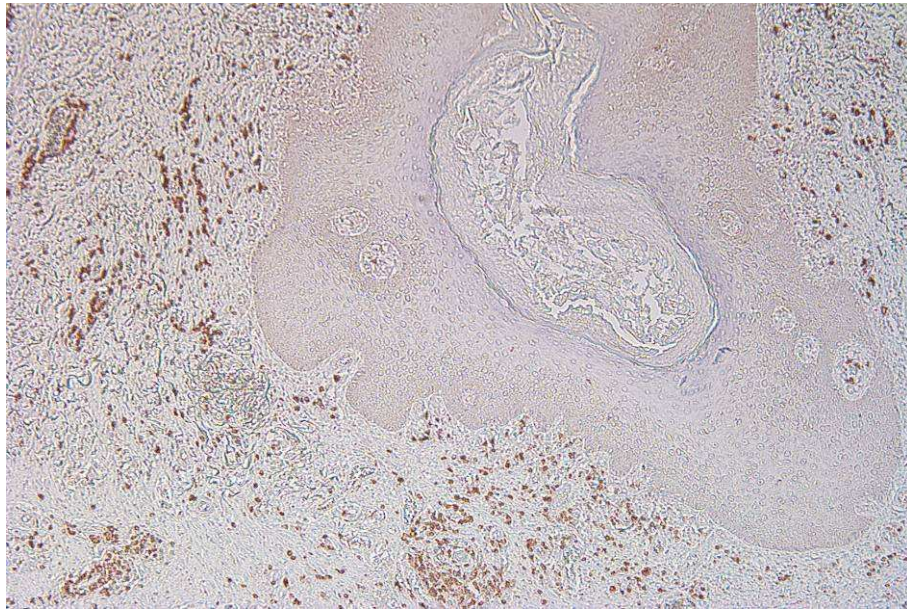


Abb 19: (6,3x): CD-79 positives perifollikuläres zelluläres Infiltrat (Nr.: 2004-3205a)

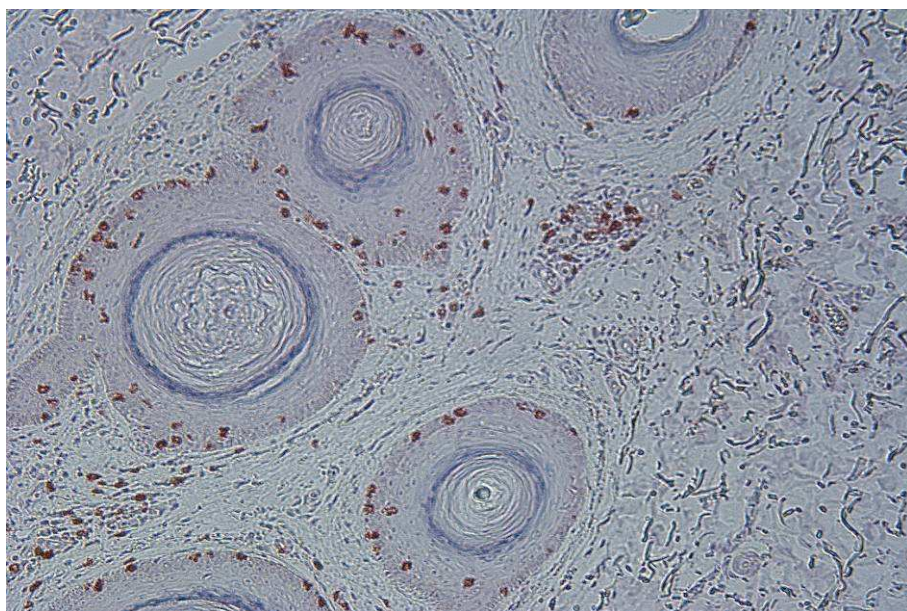


Abb 20: (12,5x): CD-8 positives perifollikuläres zelluläres Infiltrat und Follikulotropismus (Nr.: 2004-3884b)

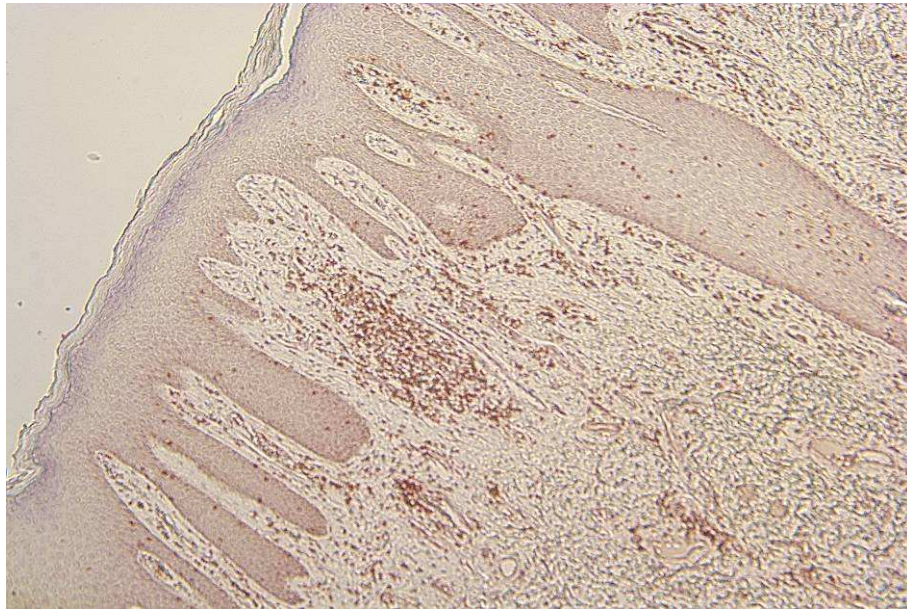


Abb 21: (6,3x): CD-3 positives subepidermales zelluläres Infiltrat bei epifokaler psoriasiformer Epidermishyperplasie (Nr.: 2001-5201a)

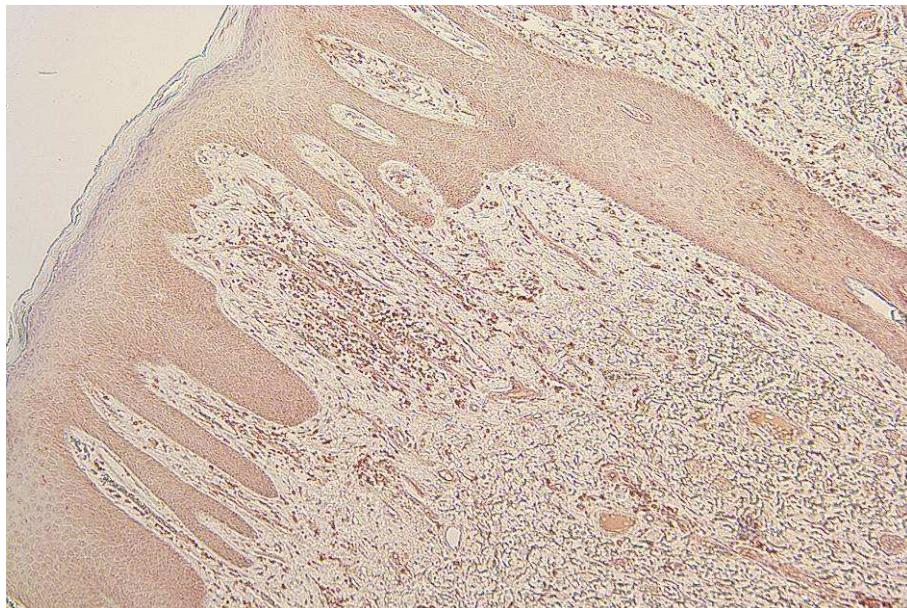


Abb 22: (6,3x): CD-4 positives subepidermales zelluläres Infiltrat bei epifokaler psoriasiformer Epidermishyperplasie (Nr.: 2001-5201a)

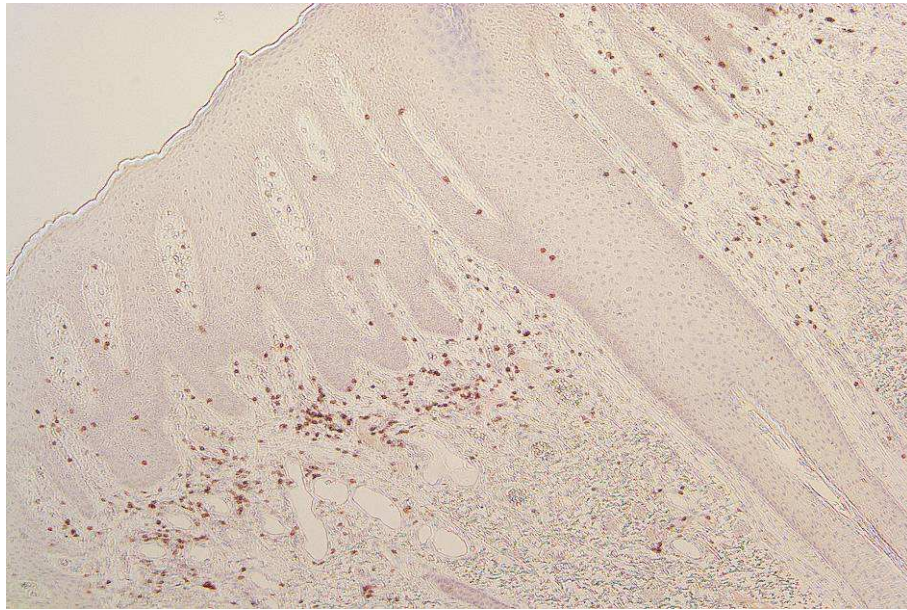


Abb 23: (6,3x): CD-8 positives subepidermales zelluläres Infiltrat bei epifokaler psoriasiformer Epidermishyperplasie und Epidermotropismus (Nr.: 2001-5201a)

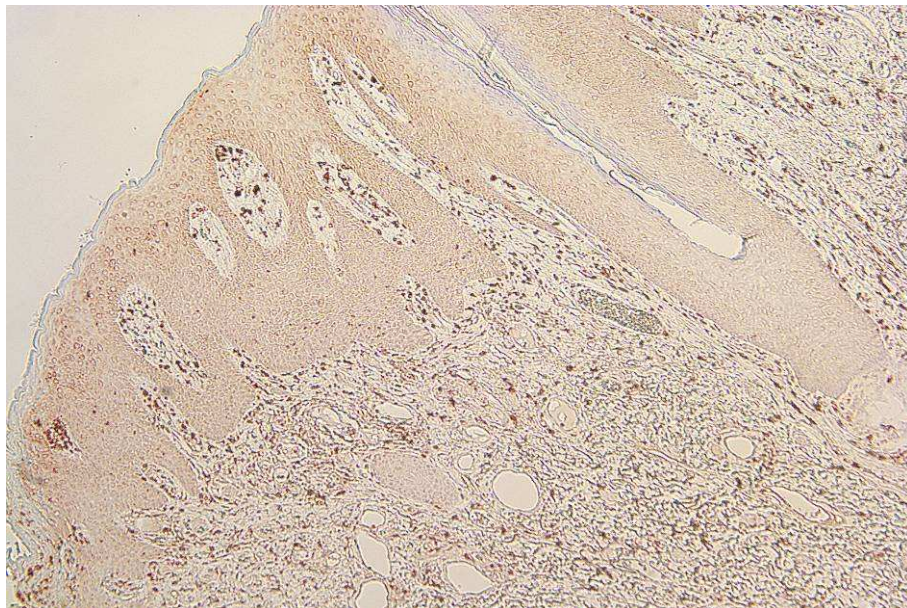


Abb 24: (6,3x): CD-68 positives subepidermales zelluläres Infiltrat bei epifokaler psoriasiformer Epidermishyperplasie (Nr.: 2001-5201a)

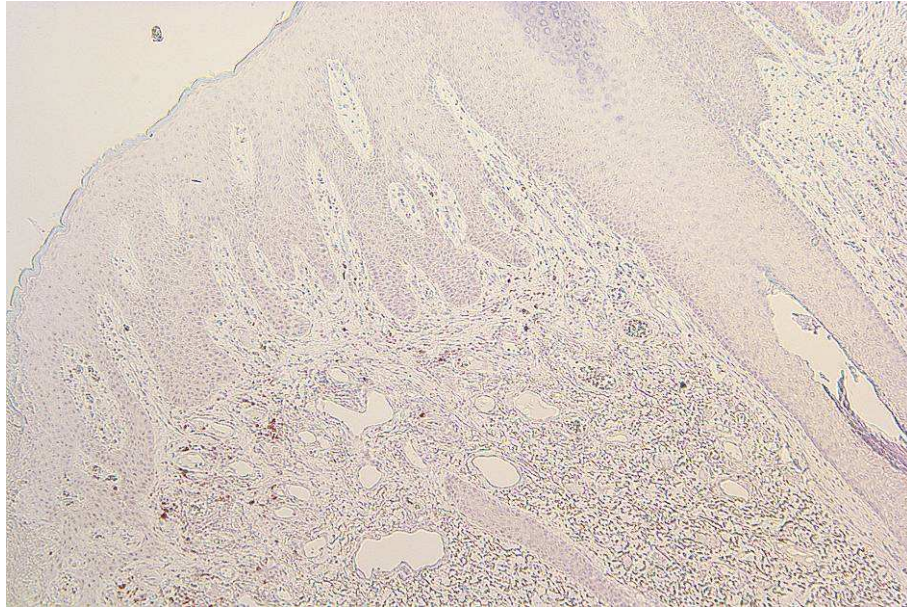


Abb 25: (6,3x): CD-79 positives subepidermales zelluläres Infiltrat bei epifokaler psoriasiformer Epidermishyperplasie (Nr.: 2001-5201a)

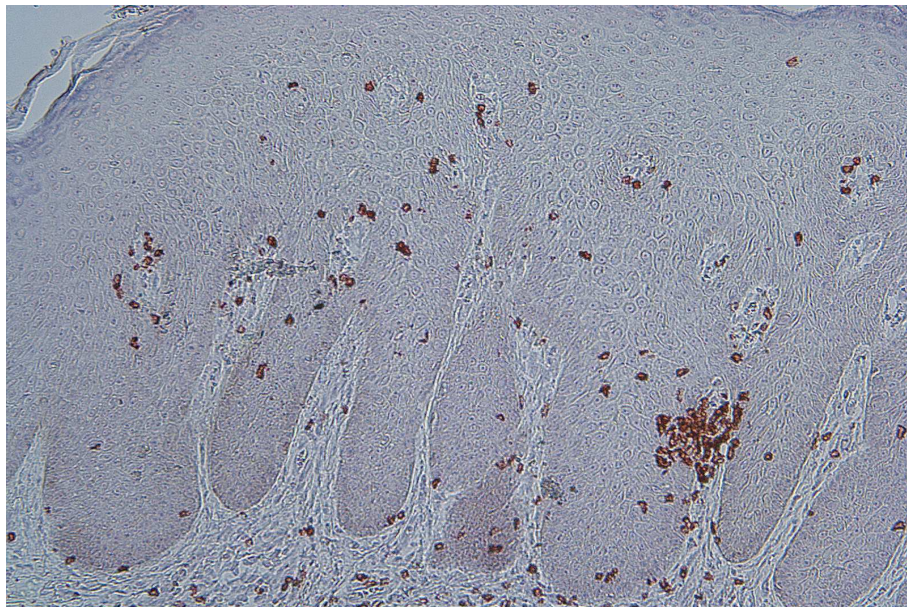


Abb 26: (12,5x): CD-8 positives subepidermales zelluläres Infiltrat bei epifokaler psoriasiformer Epidermishyperplasie und Epidermotropismus (Nr: 2004-3884b)

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 Genloкус 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 follikulären 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 follikulären 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/Stammzellexpression) 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, Differenzierungsstörung). 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 Korioms 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 Prädispositionsstellen 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?

5. Zusammenfassung

Die Acne inversa (früher: Hidradenitis suppurativa, Pyodermia fistulans sinifica) ist eine chronisch-entzündliche und vernarbende Erkrankung an den Prädilektionsstellen der Hautfalten (Intertrigines). Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz dieser Erkrankung zwischen 0,3-4,1%. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit galt der morphologischen Analyse des Operationsguts von 60 Patienten (operatives Material: Beurteilung der Morphologie bis in die Sukutis, mehrere Schnitte innerhalb eines Areals: Chronologie der Morphologie). Zum besseren Verständnis wurde diese histologische Bearbeitung in eine allgemeine Datenerfassung zu personalen und klinischen Details eingebettet. Bestätigend zu bisherigen Erkenntnissen zeigten unsere Resultate, dass es sich um eine Erkrankung beider Geschlechter mit einer Erstmanifestation hauptsächlich zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr handelt. Das Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und adäquater Therapie (operative zumeist grossflächige und tiefe Exzision, seit 17 Jahren Therapie der Wahl) ist mit 9,4 Jahren überdurchschnittlich lang. Dies stellt ein bekanntes Problem dar. Eine bessere Früherkennung, sowie anscheinbar dringend gebotene Nikotinkarenz der Patienten (Rauchen offenbar als wesentlicher Realisationsfaktor der Erkrankung) sind zukünftige Aufgaben der Prävention.

In der Mehrzahl der Fälle sind mehrere topographische Regionen betroffen (synchroner oder konsekutiver Befall). Hierbei besteht eine Korrelation zur Dauer der Erkrankung. Ein einseitiger axillärer Befall lässt darauf schliessen, dass im Verlauf auch die andere Seite mit grosser Wahrscheinlichkeit betroffen sein wird (wichtige Bedeutung der nachsorgenden Verlaufskontrolle/ Follow-up).

Unter morphologischen Gesichtspunkten stellt die Hyperkeratose des Terminalhaarfollikels eine initiale pathologische Veränderung dar (Plewig 1989). Die vorliegende Arbeit konnte hinreichend beweisen, dass die Ansammlung eines entzündlichen, lymphozytär geprägten Infiltrats in den perifollikulären und infrainfundibulären Abschnitten ebenfalls eine frühe morphologische Veränderung der Acne inversa darstellt (also nicht Folge einer Ruptur des Terminalhaarfollikels ist). Ein ebensolches entzündliches Infiltrat findet sich auch in den interfollikulären Bereichen des Stratum papillare und ist möglicherweise mit einer darüber liegenden psoriasiformen Epidermishyperplasie gekoppelt (36% aller Präparate). Sowohl das perifollikuläre, als auch das interfollikuläre Infiltrat setzt sich immunhistochemisch aus CD-3, CD-4, CD-8, CD-68 und CD-79 positiven Zellen zusammen (perifollikulärer

CD-4/CD-8-Ratio: 2:1, interfollikulärer CD-4/CD-8-Ratio: 1,5:1). In beiden Regionen imponiert ein selektiver CD-8-Zellepitheliotropismus. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass es sich bei der Acne inversa um eine Erkrankung handelt, bei der an regional unterschiedlichen Stellen (Follikel, Epidermis), jeweils ein hauptsächlich lymphozytär geprägtes Infiltrat zum einen eine Hyperkeratose des Follikels, zum anderen eine Hyperplasie der Epidermis bedingt (zytokinmediert?). Ebenso nähren die perifollikuläre lymphozytäre Akkumulation am Terminalhaarfollikel (infrainfundibuläre und tiefere Region), sowie der CD-8-Zell Epitheliotropismus dort selbst, den Verdacht, dass die in dieser Region etablierten Stammzellen beziehungsweise Progenitorzellen in den folgenden pathogenetischen Ablauf (weitere formale Pathogenese) involviert sind. Zudem ist zu postulieren, dass in mehr als 2/3 der Fälle der weitere pathologische Prozess langfristig flächenhaft in der dermalen Region stattfindet. Zwar wird die Subkutis immer wieder befallen und dies rechtfertigt auch die bis an die Faszien reichende chirurgische Exzision, dennoch handelt es sich in der bei der Acne inversa um eine zunächst dermal-spreitende Erkrankung. Dies lässt darüber spekulieren, in wie weit eine frühzeitige operative Intervention zu einer gezielteren und nebenwirkungsärmeren Sanierung führen könnte.

Es erscheint sinnvoll, sich im Rahmen dieser Erkenntnisse der Methodik der Laser-Doppler-Fluxmetrie zu bedienen. So könnten in Zukunft einerseits die frühe und korrekte Diagnose (Screening und Follow-up betroffener Patienten), die Etablierung und Bewertung einer pharmakologischen Therapie sowie die Optimierung der chirurgischen Exzision (Festlegung der Operationsgrenzen) eine Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen schaffen. Andererseits könnten aus histomorphologischer Sicht klinisch noch unscheinbare Veränderungen detektiert werden und Erkenntnisse zu frühesten entzündlichen Veränderungen geliefert werden (sowie die Wirkung des Faktors Rauchen). Überschneidungen zu anderen Erkrankungen (Acne vulgaris, Psoriasis vulgaris) sind auf der zellbiologischen Ebene durchaus naheliegend. Die zukünftige Kombination dieser Aspekte (Klinik und Forschung) wird die Therapieoptionen und das umfassende Verständnis der gewichtigen Krankheit Acne inversa beeinflussen.

6. Literaturverzeichnis

1. Attanoos RL, Appleton MA, Hughes LE, Ansell ID, Douglas-Jones AG, Williams GT: Granulomatous hidradenitis suppurativa and cutaneous Crohn's disease. *Histopathology* 1993; **23**: 111-115.
2. Balabanova S, Buhler G, Schneider E, Boschek HJ, Schneitler H: Über die Ausscheidung von Nikotin mit dem apokrinen und ekkrinen Schweiß bei Rauchern und Passivrauchern. *Hautarzt* 1992; **43**: 73-76.
3. Banerjee AK: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1992; **79**: 863-866.
4. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ: Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1996; **134**: 1057-1059.
5. Boer J, Weltevreden EF: Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 1996; **135**: 721-725.
6. Borelli C, Plewig G, Degitz K: Pathophysiologie der Akne. *Hautarzt* 2005; **56**: 1013-1017.
7. Breitkopf C, Bockhorst J, Lippold A, Ernst K, Hundeiker M: Pyoderma fistulans sinifica (Akne inversa) und Rauchgewohnheiten. *Z Hautkr* 1995; **70**: 332-334.
8. Breuninger H: Therapie des Pilonidalsinus und der Acne inversa. *Hautarzt* 2004; **55**: 254-258.
9. Breuninger H, Wienert V: Acne inversa. *Dt Ärzteblatt* 2001; **98**: A-2889/B-2457/C-2301.
10. Brown TJ, Rosen T, Orengo IF: Hidradenitis suppurativa. *South Med J* 1998; **91**: 1107-1114.
11. Brunsting HA: Hidradenitis suppurativa: abscess of the apocrine sweat glands. *Arch Dermatol Syphil* 1939; **39**: 108-120.
12. Buyukasik O, Osmanoglu CG, Polat Y, Kargici H, Kaya G: A life threatening multilocalized hidradenitis suppurativa case. *Med Gen Med* 2005; **7**: 19.
13. Chang JCC, Smith LR, Froning KJ, Schwabe BJ, Laxer JA, Caralli LL, Kurland HH, Karasek MA, Wilkinson DI, Carlo DJ, Brostoff SW: CD8⁺ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V β 3 and/or V β 13,1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 9282-9286.
14. Christophers E: Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 52-55.

15. Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW: The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993; **8**: 117-119.
16. Dufresne RG Jr., Ratz JL, Bergfeld WF, Roenigk RK: Squamous cell carcinoma arising from the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 475-477.
17. Eckert P: Akne inversa. *Zentralbl Chir* 1996; **121**: 65-67.
18. Edlich RF, Silloway KA, Rodeheaver GT, Cooper PH: Epidemiology, pathology, and treatment of axillary hidradenitis suppurativa. *J Emerg Med.* 1986; **4**: 369-378.
19. Endo Y, Tamura A, Ishikawa O, Miyachi Y: Perianal hidradenitis suppurativa: early surgical treatment gives good results in chronic or recurrent cases. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 906-910.
20. Fardet L, Dupuy A, Kerob D, Levy A, Allez M, Begon E, Bachelez H, Morel P, Lebbé C: Infliximab for severe hidradenitis suppurativa: transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; **56**: 624-628.
21. Feldmann KA, Chatelain R, Kunte C, Plewig G: Cutis verticis gyrata-artige Acne inversa. In: *Plewig G, Prinz J (Hrsg.): Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie* Band 18. 2003; Springer, Berlin Heidelberg New York: 656-659.
22. Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC: Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2007; **215**: 41-44.
23. Fitzsimmons JS, Guilbert PR: A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet* 1985; **22**: 367-373.
24. Fitzsimmons JS, Guilbert PR, Fitzsimmons EM: Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1985; **113**: 1-8.
25. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Mayumi K, Blumenberg M: Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 2001; **116**: 633-640.
26. Gao M, Wang PG, Cui Y, Yang S, Zhang YH, Lin D, Zhang KY, Liang YH, Sun LD, Yan KL, Xiao FL, Huang W, Zhang XJ: Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *J Invest Dermatol* 2006; **126**: 1302-1306.
27. Glickman RM: Inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis and Crohn's disease. In: *Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB,*

- Fauci AS, Root RK (Eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine 12th Ed. 1991; Mc Graw-Hill, New York [u.a.]: 1268-1281.*
28. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; **1**: 442-447.
 29. Guy R, Green MR, Kealey T: Modelling acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996; **106**: 176-182.
 30. Guy R, Kealey T: The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *J Invest Dermatol* 1998; **10**: 410-415.
 31. Guy R, Kealey T: Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1998; **196**: 32-37.
 32. Harrison BJ, Hughes LE: Characterization of the endocrine "lesion" in hidradenitis suppurativa. In: *Marks R, Plewig G (Eds.): Acne and related disorders* 1989; Martin Dunitz, London: 361-363.
 33. Harrison BJ, Mudge M, Hughes LE: The prevalence of hidradenitis suppurativa in South Wales. In: *Marks R, Plewig G (Eds.): Acne and related disorders* 1989; Martin Dunitz, London: 365-366.
 34. Haußler A, Paul E, Galli K-H: Acne inversa: Untersuchung von Einflussgrößen auf Entstehung und Verlauf des Krankheitsbildes (Poster). *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; **3**: 179-180.
 35. Heister DL: *Chirurgie* 1719; Johann Hoffmanns, Nürnberg: 253.
 36. Herrmann A, Preusser KP, Marsch WCh: Die Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): Frühzeitig erkennen und kurativ operieren. *Chirurg* 2000; **71**: 1395-1400.
 37. Hofer T, Itin PH: Acne inversa. Eine Dapson-sensitive Dermatose. *Hautarzt* 2001; **52**: 989-992.
 38. Hoffmann E: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. Berliner Dermatologische Gesellschaft. Sitzung am 12. November 1907. *Dermatol Z* 1908; **15**: 120-135.
 39. Hughes LE, Harrison BJ, Mudge M: Surgical management of hidradenitis - principles and results. In: *Marks R, Plewig G (Eds.): Acne and related disorders* 1989; Martin Dunitz, London: 367-370.

40. Jansen T, Altmeyer P, Plewig G: Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; **15**: 532-540.
41. Jansen T, Grabbe S, Plewig G: Klinische Formen der Akne. *Hautarzt* 2005; **56**: 1018-1026.
42. Jansen T, Plewig G: Advances and perspectives in acne therapy. *Eur J Med Res* 1997; **2**: 321-334.
43. Jansen T, Plewig G: Acne inversa. *Int J Dermatol* 1998; **37**: 96-100.
44. Jansen T, Plewig G: Acne inversa. *Fortschritte der Medizin* 1998; **116**: 46-48.
45. Jansen T, Plewig G: Nosologische Stellung der Hidradenitis suppurativa. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; **8**: 414-415.
46. Jansen T, Plewig G: What`s new in acne inversa (alias hidradenitis suppurativa)? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; **14**: 342-343.
47. Jansen T, Sander CA, Plewig G: Acne inversa. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (Hrsg.): *Histopathologie der Haut* 2003; Springer, Berlin Heidelberg New York: 306-307.
48. Jemec GB: Effect of localized surgical excisions in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1988; **18**: 1103-1107.
49. Jemec GB: Body weight in hidradenitis suppurativa. In: Marks R, Plewig G (Eds.): *Acne and related disorders* 1989; Martin Dunitz, London: 375-376.
50. Jemec GB: Hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg* 2003; **7**: 47-56.
51. Jemec G, Hansen U: Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1996; **34**: 994-999.
52. Jemec G, Heidenheim M, Nielsen NH: The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 191-194.
53. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH: Prevalence of hidradenitis suppurativa in Denmark. *Ugeskr Laeger* 1998; **160**: 847-849.
54. Jemec GB, Thomsen BM, Hansen U: The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation. *APMIS* 1997; **105**: 378-383.
55. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; **121**: 20-27.
56. Jullien D: Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 10-23.

57. Kelly AM, Cronin P: MRI features of hidradenitis suppurativa and review of the literature. *Am J Roentgenol* 2005; **185**: 1201-1204.
58. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R: Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999; **198**: 261-264.
59. Krause W, Effendy I: Aknetetrade. *Genitale Hautkrankheiten* 2. Auflage 1998; Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart: 44-45.
60. Krug M, Wünsche A, Blum A: Tabakabhängigkeit und die Folgen auf die Haut. *Hautarzt* 2004; **55**: 301-316.
61. Küster W, Rödder-Wehrmann O, Plewig G: Acne inversa. Pathogenese und Genetik. *Hautarzt* 1991; **42**: 2-4.
62. Lapins J, Åsman B, Gustafsson A, Bergström K, Emtestam L: Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa: a pilot study in patients with inactive disease. *Acta Derm Venereol* 2001; **81**: 96-99.
63. Lorenz D: Recurrent sweat gland abcess. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997; **114**: 490-492.
64. Meixner D, Schneider S, Krause M, Sterry W: Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**: 189-197.
65. Mengesha YM, Holcombe TC, Hansen RC: Prepubertal hidradenitis suppurativa: two case reports and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1999; **16**: 292-296.
66. Mills CM, Peters TJ, Finlay AY: Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol* 1993; **18**: 100-101.
67. Mortimer PS: Hidradenitis suppurativa-diagnostic criteria. In: *Marks R, Plewig G (Eds.): Acne and related disorders* 1989; Martin Dunitz, London: 359-360.
68. Mortimer PS, Dawber RPR, Gales MA, Moore RA: A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986; **115**: 263-268.
69. Mortimer PS, Dawber RPR, Gales MA, Moore RA: Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens. *Br Med J* 1986; **292**: 245-248.
70. Nassif AS, Jemec GBE: Associated diseases: causality or complications. In: *Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (Eds.): Hidradenitis suppurativa* 2006; Springer, Berlin Heidelberg New York: 38-49.
71. Özkaya E: Fixes Arzneimittlexanthem: State of the art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**: 181-188.

72. O'Loughlin S, Woods R, Kirke PN, Shanahan F, Byrne A, Drury MI: Hidradenitis suppurativa. Glucose tolerance, clinical microbiologic, and immunologic features and HLA frequencies in 27 patients. *Arch Dermatol* 1988; **124**: 1043-1046.
73. Palmer RA, Keefe M: Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2001; **26**: 501-503.
74. Pauls K, Schön M, Kubitz RC, Homey B, Wiesenborn A, Lehmann P, Ruzicka T, Parker CM, Schön MP: Role of integrin α E (CD103) β 7 for tissue-specific epidermal localisation of CD8⁺ T lymphocytes. *J Invest Dermatol* 2001; **117**: 569-575.
75. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM: Bacteria infections of the skin. *Dermatology* 1th Ed. 1956; Saunders, Philadelphia: 482-484.
76. Pippirs U, Kruse R, Bruch-Gerharz D, Eisenberger CF, Knoefel WT, Schulte KW: Acne inversa mit Armplexusbeteiligung. *Hautarzt* 2008; **59**: 278-280.
77. Plewig G: Acne inversa, Acne keloidalis nuchae, abszedierende Follikulitis der Kopfhaut: Ein verbindendes Konzept. In: *Plewig G, Prinz J (Hrsg.): Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie* Band 18. 2003; Springer, Berlin Heidelberg New York: 192-203.
78. Plewig G: Akne und Rosazea. In: *Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M (Hrsg.): Dermatologie und Venerologie* 5. Auflage 2005; Springer, Berlin Heidelberg New York: 883-909.
79. Plewig G: Cutis verticis gyrata secondary to acne scleroticans capitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; **19**: 772-773.
80. Plewig G, Kligman AM: *Acne, morphogenesis and treatment* 1975; Springer, Berlin Heidelberg New York: 192-193.
81. Plewig G, Kligman AM: *Acne and Rosacea* 3th Ed. 2005; Springer, Berlin Heidelberg New York: 309-314.
82. Plewig G, Steger M: Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). In: *Marks R, Plewig G (Eds.): Acne and related disorders* 1989; Martin Dunitz, London: 345-357.
83. Priesack W, Maroske D, Hamelmann H: Ergebnisse der mehrzeitigen chirurgischen Therapie bei ausgeprägter Akne conglobata. *Chirurg* 1984; **55**: 343-346.
84. Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ: Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Colorect Dis* 1998; **13**: 164-168.

85. Rödder-Wehrmann O, Küster W, Plewig G: Acne inversa. Diagnose und Therapie. *Hautarzt* 1991; **42**: 5-8.
86. Rompel R, Petres J: Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000; **26**: 638-643.
87. Rosi YL, Lowe L, Kang S: Treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient with Crohn's disease. *J Dermatol Treat* 2005; **16**: 58-61.
88. Rubin RJ, Chinn BT: Perianal hidradenitis suppurativa. *Surg Clin North Am* 1994; **74**: 1317-1325.
89. Rzepka K, Schaarschmidt G, Nagler M, Wohlrab J: Epidermale Stammzellen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; **3**: 962-973.
90. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJB: Control of hidradenitis suppurativa in women using combined anti-androgen (cyproterone acetate) and oestrogene therapy. *Br J Dermatol* 1986; **115**: 269-274.
91. Sayed FEL, Ammouy A, Dhaybi R, Aftimos G, Bazex J: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens: an unusual case triggered by trauma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 1143-1144.
92. Schaller M, Plewig G: Structure and function of eccrine, apocrine, apoecrine and sebaceous glands. In: *Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds.): Dermatology Volume One* 2003; Mosby, Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St. Louis Sydney Toronto: 525-530.
93. Seksik P, Contou JF, Cosnes A, Cosnes J: Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease. In: *Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (Eds.): Hidradenitis suppurativa* 2006; Springer, Berlin Heidelberg New York: 50-57.
94. Sellheyer K, Krahel D: „Hidradenitis suppurativa“ is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol* 2005; **44**: 535-540.
95. Shelly WB, Cahn MM: The pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man. *Arch Dermatol* 1955; **72**: 562-565.
96. Short KA, Kalu G, Mortimer PS, Higgins EM: Vulval squamous cell carcinoma arising in chronic hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2005; **30**: 481-483.
97. Smith JB: Cigarette smoking and inflammatory skin disease. The good and the bad. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 901-902.
98. Smith JB, Fenske NA: Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 6422-6428.

99. Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS: Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003; **149**: 1046-1049.
 100. The Hidradenitis Suppurativa Foundation: Abstracts from "Directions 2006: The First International Hidradenitis Suppurativa Research Symposium". *Exp Dermatol* 2006; **15**: 478-482.
 101. Vasey FB, Fenske NA, Clement GB, Bridgeford PH, Germain BF, Espinoza LR: Immunological studies of the arthritis of acne conglobata and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Rheumatol* 1984; **2**: 309-311.
 102. Verneuil A: De l'hydrosadénite phlegmoneuse et des abcès sudoripares. *Arch Gen Med* 1864; **2**: 537-557.
 103. von der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA: The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000; **142**: 947-953.
 104. von der Werth JM, Jemec GBE: Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 809-813.
 105. Weyandt G: Operative Therapie der Acne inversa. *Hautarzt* 2005; **56**: 1033-1039.
 106. Wiltz O, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, Roberts PL, Collier JA, Veidenheimer MC: Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum* 1990; **33**: 731-734.
 107. www.acne-inversa.de: Acne inversa, die Zahlen.
 108. Yu CC, Cook MG: Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990; **122**: 763-769.
 109. Zisova L, Sakakushev B: Acne tetrad in a family. *Folia Med (Polvdiv)* 1994; **36**: 51-57.
-

Nachträglich:

110. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S, Kurzen H: Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci* 2007; **80**: 2214-2220.

7. Thesen

Thesen
der
Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Maximilian Georg Arnulf von Laffert
geboren am 28.06.1982 in Frankfurt am Main

1. Die Acne inversa ist eine relativ häufige dermatologische Erkrankung, da Prävalenzwerte bis zu 4,1% in der Bevölkerung von Europa, USA und Skandinavien ermittelt wurden.
2. Beide Geschlechter sind im jungen Erwachsenenalter betroffen.
3. Der bisher einzigen kurativen, weit- und tiefreichenden Therapie (Operation) geht in der Regel ein langjähriger Krankheitsverlauf voraus (mit zumeist ineffektiven In- und Exzisionen).
4. Rauchen ist der wichtigste erkannte ätiologische Faktor.
5. Der Morbus Crohn kommt eher zufällig und vereinzelt in Kombination mit der inversen Acne vor. Es handelt sich nicht um einen Cofaktor, im genitoanal Bereich jedoch klinisch um eine wichtige Differentialdiagnose.
6. Die Erkrankung tritt am häufigsten axillär und inguinal auf.
7. Frauen sind häufiger inguinal, Männer anogenital betroffen.
8. Frauen neigen auch zu einer Manifestation in den submammären und abdominalen Arealen.
9. Fast alle Patienten neigen zur Krankheitsmanifestation an mehreren Körperstellen.
10. In der Mehrzahl der Fälle werden beide axilläre Regionen in den Krankheitsprozess einbezogen.
11. Die Erkrankungsdauern bei Einfachlokalisationen sind kürzer als die bei Mehrfachlokalisationen.
12. Die histologischen Hauptmorphen sind die follikuläre Hyperkeratose und eine saumartige perifollikuläre und infrainfundibuläre Entzündung des Terminalhaarfollikels.
13. Die follikuläre Hyperkeratose und die Perifollikulitis sind die frühesten histopathologischen Veränderungen und zeitlich vor der Ruptur des terminalen Haarfollikels einzuordnen.
14. Das perifollikuläre Mischinfiltrat setzt sich aus CD-3+, CD-79+, CD-4+, CD-8+, CD-68+ Zellen zusammen (CD-4/CD-8-Ratio: 2:1). Die CD-8+ Zellen zeigen in diesem Bereich einen selektiven Epitheliotropismus.
15. Mit zunehmender Erkrankungsdauer (Mittelwert, Median) steigt die Ausprägung der follikulären Hyperkeratose.

16. Nach der Ruptur des Terminalhaarfollikels prägen zunächst eitrig-einschmelzende, dann chronisch-vernarbende Entzündungen das histologische Krankheitsbild.
17. Die Acne inversa ist primär eine dermal-horizontal spreitende Erkrankung. Eine Beteiligung der Subkutis am Gesamtprozess ist selten.
18. Die inguinale Subkutis ist seltener von entzündlichen Vorgängen betroffen als die Subkutis anderer Areale.
19. Die Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen ist sekundärer Natur. Axillär befindliche Drüsen werden vermehrt in den Erkrankungsprozess miteinbezogen.
20. Weitere histologische Merkmale sind entzündliche zelluläre Infiltrate der interfollikulären Epidermis und epifokale Epidermishyperplasien, zumeist mit psoriasiformen Reteleistenveränderungen.
21. Das entzündliche Infiltrat im Bereich der psoriasiformen Reteleisten besteht aus CD-3+, CD-4+, CD-79+, CD-8+, CD-68+ Zellen (CD-4/CD-8-Ratio: 1,5:1). CD-8+ Zellen imponieren auch hier durch einen selektiven Epidermotropismus.
22. Acne vulgaris und Psoriasis vulgaris zeigen vergleichbare Merkmale in der Histopathologie. Immunologische Schnittstellen zur Acne inversa sind vorstellbar, therapeutische Optionen hieraus zukünftig durchaus ableitbar.
23. Mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie könnten zukünftig weitere klinische und wissenschaftliche Fragen beantwortet werden. Hierzu zählen:
 - 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

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

- Name: Maximilian Georg Arnulf von Laffert
- Geburtsdatum: 28. Juni 1982
- Geburtsort: Frankfurt am Main, Deutschland
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Familienstand: ledig
- Eltern:
 - Franz-Joseph von Laffert, Kaufmann, verstorben
 - Christine von Laffert-Rohrer, Dolmetscherin

Ausbildung

- 04/2008 Staatsexamen
- 04/2007-08/2007 Institute Bordet, Brüssel, Belgien
Praktisches Jahr, Chirurgie; Professor J.C. Pector
- 12/2006-04/2007 Universitätsspital Zürich, Schweiz
Praktisches Jahr, Innere Medizin; Professor W. Vetter
- 08/2006-12/2006 Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg
Praktisches Jahr, Dermatologie; Professor W.Ch. Marsch
- 10/2004-08/2006 Studium der Humanmedizin (7.-10. Semester)
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- 10/2001-10/2004 Studium der Humanmedizin (1.-6. Semester)
an Universität Ulm; Physikum nach 4 Semestern (2003)
- 09/1995-06/2001 Werdenfels-Gymnasium Garmisch-Partenkirchen
Abitur; Leistungskurse: Französisch/Mathematik
- 09/1992-06/1995 Bischof-Neumann-Schule (Gymnasium), Königstein/Taunus
- 09/1988-06/1992 Grundschule Königstein/Taunus

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Halle an der Saale, Mai 2008

Hiermit erkläre ich, dass nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens von mir eingereicht wurde.

Halle an der Saale, Mai 2008

DANKSAGUNG

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Christian Marsch für die Überlassung des Themas, das sorgfältige Heranführen an die Problematik, seine geduldige Hilfe bei der Durchführung und insbesondere für die Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt ebenfalls Herrn Privatdozent Dr. med. Johannes Wohlrab, der mir bei auftretenden Problemen stets hilfreich und aufmunternd zur Seite stand und mich in die Methodik der Laser-Doppler-Fluxmetrie einführte, ausserdem Herrn Prof. Dr. med. Peter Helmbold (jetzt Heidelberg) für die Hilfe bei der immunhistochemischen Auswertung und die Einführung in die Methodik, sowie Herrn Dr. med. Eckhard Fiedler für die Einführung in die Technik der Histo-Fotographie.

Mein bester Dank gilt ebenso Frau Sandra Müller und Frau Christel Lindhof für die Anfertigung der immunhistochemischen Präparate.