

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/ Saar

Direktor: Dr. med. Thomas Vogt

**Die Histopathologie der Acne inversa
-eine systematische Übersichtsarbeit**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von

Viola Timmermann

geb. am 17.05.1996 in Ruthweiler

Tag der Promotion: 09.02.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Cornelia Müller

Prof. Dr. med. Carola Meier

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	5
1.1	Die Histopathologie der Acne-inversa- eine systematische Übersichtsarbeit	5
1.2	The histopathology of acne inversa- a systematic review	6
2	Einleitung	7
2.1	Die Acne inversa	7
2.2	Die Anatomie des Haarfollikels.....	9
2.3	Die Pathogenese der Acne inversa	10
3	Zielsetzung der Arbeit	11
4	Material und Methoden	12
4.1	Literaturrecherche	12
4.2	Suchstrategie.....	12
4.3	Literaturverwaltung	13
4.4	Ein- und Ausschlusskriterien	13
4.5	Ablauf der Studiena Auswahl	15
4.5.1	Übersicht	15
4.5.2	Sichtung und erste Sortierung der Literatur.....	17
4.5.3	Eignungsprüfung	17
4.6	Untersuchung der eingeschlossenen Studien	17
5	Ergebnisse	18
5.1	Übersicht der Ergebnisse	18
5.2	Ergebnisse der Studiena Auswahl	20
5.2.1	Die erste Sichtung und Sortierung.....	20
5.2.2	Die Eignungsprüfung	20
5.2.3	Ergebnisse der Untersuchung der eingeschlossenen Studien.....	23
5.2.4	Übersicht	23
5.2.5	Präsentation des aktuellen Forschungsstandes.....	28

6	Diskussion.....	54
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	54
6.2	Diskussion der Methoden.....	56
6.3	Diskussion der Ergebnisse.....	57
6.4	Fazit und Ausblick.....	60
7	Literaturverzeichnis.....	61
8	Abbildungsverzeichnis.....	69
9	Tabellenverzeichnis.....	70
10	Danksagung.....	71
11	Lebenslauf.....	72

Abkürzungsverzeichnis

AHCPR.....	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
BMZ.....	<i>Basalmembranzone</i>
CK.....	<i>Zytokeratine</i>
FISH.....	<i>"fluoreszenz in situ hybridisierung"</i>
HS-PGA.....	<i>HS Physician´s Global Assessment</i>
mSS.....	<i>modifizierter Sartorius Score</i>
PAS.....	<i>"periodic acid Schiff reaction"</i>
PRISMA.....	<i>"preferred reporting items for systemativ reviews and meta-analyses"</i>
PSU.....	<i>"pilosebaceous unit" bzw. Haartalgdrüseneinheit</i>
TNF-a.....	<i>Tumor Nekrose Faktor alpha</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>

1 Zusammenfassung

1.1 Die Histopathologie der Acne inversa- eine systematische Übersichtsarbeit

Hintergrund: Diese systematische Übersichtsarbeit untersucht den aktuellen Forschungsstand zur Histopathologie der Acne inversa. Die Acne inversa ist eine chronische Hauterkrankung, die durch entzündliche Knoten, Abszesse und Sinustrakte charakterisiert ist. Diese Läsionen treten primär in den Achseln, den Leisten und der Anogenitalregion auf. Infolge der schmerzhaften Symptome ist die Lebensqualität der Patienten deutlich reduziert.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Studie ist es, die histomorphologischen Merkmale der Acne inversa und deren Pathomechanismus im Haarfollikel zu identifizieren.

Methodik: Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Es wurden experimentelle Studien gesucht, die mit einer histologischen Methodik die Hautproben der an Acne inversa erkrankten Patienten auf ihre pathologischen Merkmale untersuchen. Diese Studien wurden anhand von Gütekriterien auf ihre Eignung geprüft, die Theorien zur Pathogenese der Acne inversa zusammengetragen und kritisch begutachtet.

Ergebnisse: Die Literaturrecherche ergab insgesamt 591 Treffer (n=591), wovon 15 histologische Studien (n=15) in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen werden konnten. Sämtliche Studien stammen aus dem europäischen oder nordamerikanischen Raum und waren Fall-Kontroll-Studien (n=9) und zum Teil auch nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien (n=6). Die am häufigsten beschriebenen histomorphologischen Merkmale waren die infundibuläre Hyperkeratose, die Follikelokklusion, die Perifollikulitis, die Hyperplasie des Follikelepithels und unabhängig davon Sinustrakte. Nach den Theorien dieser Studien beginnt die Erkrankung mit einer subklinischen Entzündung und führt zu entzündlich getriggerten epidermalen Veränderungen. Die Hyperkeratose und Hyperplasie des infundibulären Epithels könnten die Okklusion des Haarfollikels begünstigen und in einer Haarfollikeldilatation sowie einer Zystenbildung resultieren. Dabei wird angenommen, dass die voranschreitende Entzündung eine Haarfollikelruptur, Sinustraktbildung und drainierende Fisteln hervorruft. Durch eine mangelnde Kontrolle der entzündlichen Vorgänge durch das angeborene und erworbene Immunsystem der AI-Patienten schreiten die destrukturierenden Prozesse in den Läsionen weiter voran.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit hat gezeigt, dass Studien mit hoher Evidenzklasse fehlen, um anhand der vielversprechenden histopathologischen Theorien der AI evidenzbasierte histologische Diagnosekriterien zu bilden.

1.2 The histopathology of acne inversa- a systematic review

Background: This systematic review examines the current state of research on the histopathology of acne inversa. Acne inversa is a chronic skin disease associated with inflammatory nodules, abscesses, and sinus tracts. The lesions occur mainly in the armpits, groin, and anogenital area and cause considerable impairment of the quality of life.

Objectives: This study aims to identify the histomorphology of acne inversa and the pathomechanism in the hair follicle.

Methods: A systematic literature search was performed in the PubMed database for this purpose. Experimental studies with a histological methodology were included to examine the skin samples of Acne inversa patients for their pathological features. These were tested for their suitability using quality criteria. Different theories on the pathogenesis of acne inversa were compiled and critically reviewed.

Results: The literature search yielded a total of 591 hits (n=591) of which 15 histological studies (n=15) could be included in this systematic review. These studies were all from the European or North American region and were case-control studies (n=9) and partly also non-controlled observational studies (n=6). The following histological characteristics were described most frequently: infundibular hyperkeratosis, follicular occlusion, perifolliculitis, and hyperplasia of the follicular epithelium and sinus tracts. According to these theories, the pathogenesis begins with subclinical inflammation, which leads to inflammation-triggered epidermal changes. The segment of the hair follicle known as the infundibulum shows epidermal changes such as hyperkeratosis and hyperplasia. These changes seem to favour the occlusion of the hair follicle and result in cyst formation. Progressive inflammation leads to rupture of the follicle, formation of sinus tracts, and draining fistulas. Since the innate and acquired immune systems of acne inversa patients cannot control the inflammatory processes, the destructive processes in the lesions continue to progress.

Conclusions: This systematic review has shown that evidence-based studies are lacking to form a solid foundation for histological diagnostic criteria using the promising histopathological theories of AI.

2 Einleitung

2.1 Die Acne inversa

Die Acne inversa (AI) ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, bei der die Patienten unter schmerzhaften Knoten, Abszessen, im Verlauf auch unter Narben und drainierende Fistelgänge leiden [52]. Diese Veränderungen treten primär in den intertriginösen Bereichen des Körpers auf, wie den Hautfalten der Achseln, der Leisten, der Genitalien, der Glutealregion sowie in der perianalen Region [82]. Als intertriginös werden Bereiche der Körperoberfläche bezeichnet, in denen sich zwei Hautflächen berühren [15].

Die AI betrifft zwischen 0,00033 und 4,1 Prozent der weltweiten Bevölkerung. Neuere und gut etablierte Studien gehen von einer Prävalenz zwischen 0,7 und 1,2 Prozent in der amerikanischen und europäischen Bevölkerung aus [16,19,40,52,66,71]. Die Erkrankung entwickelt sich meist zwischen der Pubertät und dem vierzigsten Lebensjahr [25]. Frauen sind im Vergleich zu Männern in einem Verhältnis von 3:1 betroffen [29]. Die Diagnosekriterien der AI sind größtenteils unspezifisch und bei vielen behandelnden Ärzten unzureichend im Bewusstsein verankert. Aus diesen Gründen werden gehäuft Fehldiagnosen gestellt. Dementsprechend wird die AI durchschnittlich 7-10 Jahre nach dem Krankheitsbeginn diagnostiziert [28,52,62,82].

Die Erkrankung geht mit einer massiv eingeschränkten Lebensqualität der Betroffenen einher [83]. Sie leiden im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung gehäuft unter psychischen Erkrankungen, Substanzmissbrauch und einer erhöhten Suizidrate [26,34,50,67,72]. In diesem Sinne konnten Mavrogiorgou et al. in ihrer 2020 durchgeführten Studie beobachten, dass 56,9 % ihrer befragten AI-Patienten nikotinabhängig und lediglich 33,3 % in einer Partnerschaft waren [51]. Chronische Symptome wie Schmerzen, Pruritus, ein als unangenehm empfundener Geruch, ein niedriges Selbstwertgefühl, Schlafstörungen und sexuelle Funktionsstörungen sind Folgen der unkontrollierten Erkrankung [1,43]. Eine zielgerichtete Schmerztherapie gegen nozizeptive und neuropathische Signalwege sowie eine antiinflammatorische systemische Therapie kann zu einer Schmerzkontrolle führen [53]. Mentale Probleme wie Einsamkeit und ein niedriges Selbstwertgefühl sowie psychische Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen tragen zu der als niedrig empfundenen Lebensqualität bei [55,65]. Störungen der sexuellen Gesundheit zeigen sich durch sexuelle Funktionsstörungen und mangelnde Intimität in der Partnerschaft [37,52,68]. Sisic et al. konnten in ihrer 2017 durchgeführten Studie nachweisen, dass die untersuchten AI-Patienten signifikant häufiger Gewalt in ihrer Partnerschaft erfuhren [68].

Zwei große Lebensstilfaktoren haben einen entscheidenden Einfluss auf die Krankheitsentwicklung: Übergewicht und Nikotinkonsum. Knapp 60 Prozent der Patienten

leiden unter Übergewicht, davon 40 Prozent unter dem metabolischen Syndrom [59]. Zu diesem Syndrom-Komplex zählen: Übergewicht, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Hypertonie [2]. Das Übergewicht begünstigt die Entwicklung von Hautveränderungen auf unterschiedliche Art und Weise. Auf der einen Seite führt es zu größeren Hautfalten, die wiederum mit mechanischem Stress, einem Einweichen der Haut sowie einem anaeroben Mikrobiom einhergehen. Auf der anderen Seite führt es zu einer subklinischen systemischen Inflammation und metabolischen Veränderungen. Hypertrophes adipöses Gewebe produziert entzündungsfördernde Zytokine und induziert eine dysregulierte Adipokin-Produktion [80]. Bis zu 90 Prozent der AI-Patienten sind aktive oder ehemalige Raucher [46]. Die Chance, an AI zu erkranken, liegt bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern bei 9:1 [27]. Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen und der AI vermutet, da die Erkrankung häufig nach der Pubertät ausbricht und sich während der Schwangerschaft aggraviert [45,82]. Ein Drittel der AI-Patienten weist eine positive Familiengeschichte auf [35]. Dies legt eine genetische Komponente nahe, welche in einzelnen Fällen auf Mutationen im Gamma-Sekretase-Gen zurückgeführt werden können [20,48]. Die Gamma-Sekretase ist eine Protease der Zellmembran. Nach aktuellem Stand wurden 36 verschiedene Gamma-Sekretase Mutationen bei AI-Patienten beschrieben [24,30,82]. Patienten mit diesen Mutationen entwickeln in den meisten Fällen eine schwerwiegende Erkrankung mit ausgeprägten Symptomen [35].

Eine Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung kann den behandelnden Ärzten helfen, eine angemessene Therapie für die AI zu finden [86]. Am häufigsten werden die folgenden klinischen Klassifizierungssysteme verwendet: die Hurley-Klassifikation, der „modifizierte Sartorius Score“ (mSS) und der „HS Physician's Global Assessment“ (HS-PGA) [52,61]. Zusätzlich entwickelten Zouboulis et al. im Jahr 2017 das „International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System“ (IHS4). Bei diesem validierten Score werden die akut entzündlichen Läsionen am Körper der AI-Patienten aufgesucht und deren Anzahl mit einem definierten Faktor multipliziert. Dieser Faktor ist abhängig von der Läsionsart (z. B. Abszess-Anzahl mal den Faktor zwei). Diese Werte werden anschließend addiert und entsprechen dem aktuellen Schweregrad [85].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die Erkrankung größtenteils chronifiziert, wodurch die Therapie erschwert wird. Außerdem spiegelt sich das fehlende Wissen zur Pathogenese der AI in einem breiten Spektrum von Therapieoptionen wider. Als Orientierungshilfe und zur Verbesserung des Therapiestandards wurden 2012 die S-1 Leitlinie im deutschsprachigen Raum (aktuell in Bearbeitung, Stand 05.2023) [87] und anschließend 2015 die europäische S1-Leitlinie entwickelt [84]. Trotzdem stellen die empfohlenen Therapieoptionen zum größten Teil keine effiziente Therapie dar und bieten keine Heilung. Sie bekämpfen die akut

entzündlichen Phasen der Erkrankung, können aber den Progress nicht aufhalten. Der Krankheitsprogress geht mit irreversiblen Schäden der Hautarchitektur einher. Diese Läsionen können anschließend lediglich durch chirurgische Eingriffe saniert werden. Die schubweisen auftretenden akuten entzündlichen Phasen der Erkrankung können medikamentös behandelt werden. Dafür stehen zum Beispiel eine antibiotische Behandlung, die Gabe eines Immunmodulators, eine Schmerztherapie sowie eine lokale intraläsionale Kortisongabe zur Verfügung [3,86]. Die bereits zugelassene immunmodulatorische Therapie der AI ist Adalimumab, ein monoklonaler Antikörper, der an den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) bindet und dessen Aktivität hemmt [22]. Bechara et al. untersuchten in ihrer 2021 durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie ein Therapiekonzept, bestehend aus Adalimumab in Kombination mit einer chirurgischen Sanierung und anschließender sekundärer Wundheilung. Ein signifikanter Anteil der Adalimumab-Patienten (48 %) im Vergleich zu den Placebo-Patienten (34 %) zeigte ein verbessertes klinisches Bild ohne negative Auswirkungen auf die sekundäre Wundheilung [8]. Der potenzielle Nutzen anderer Medikamente mit neuen gezielten Therapieansätzen wird derzeit untersucht. Im Vordergrund stehen hierbei die Medikamente, welche die Zytokine Interleukin-17, Interleukin-23p19, Interleukin-1 (IL) beeinflussen [18].

2.2 Die Anatomie des Haarfollikels

Der Haarfollikel (Folliculus pili) ist eine epitheliale Ausbuchtung der embryonalen Epidermis. Er umgibt die Haarwurzel und verankert das Haar in der menschlichen Haut. Gemeinsam mit der Talgdrüse (Glandula sebacea) und dem Arrektorenmuskel (Musculus arrector pili) bildet er die Haartalgdrüseneinheit („pilosebaceous unit“ bzw. PSU) [78].

Im Längsschnitt lässt sich der Haarfollikel in drei Segmente einteilen. Der erste Abschnitt ist das trichterförmige Infundibulum. Es erstreckt sich von dem Follikelostium an der Hautoberfläche bis zur Einmündung des Talgdrüsenausführungsganges. Der mittlere Abschnitt verläuft zwischen der Einmündung der Talgdrüse und dem Ansatzpunkt des Arrektorenmuskels. Der infraisthmische-Abschnitt beginnt am Ansatz des Arrektorenmuskels und endet am tiefsten Punkt des Follikels [6].

In den Haarfollikel münden zum einen die holokrinen Talgdrüsen, zum anderen die apokrinen Schweißdrüsen. Die holokrinen Talgdrüsen schützen mithilfe ihres Talges die Haut vor Austrocknung [70]. Die apokrinen Schweißdrüsen treten vor allem axillär, mamillär, perigenital und perianal auf. Ihr Drüsensekret wandert durch einen dermalen Tunnel und mündet oberhalb der Talgdrüse im Infundibulum des Haarfollikels. Ihr apokriner Schweiß ist von viskös und milchiger Beschaffenheit. Die zweite Schweißdrüsenart der Haut ist die ekkrine Schweißdrüse. Sie sind ubiquitär vorhanden, münden unabhängig von dem Haarfollikel oberhalb der Epidermis und sind für die thermoregulierende Transpiration zuständig [31].

2.3 Die Pathogenese der Acne inversa

Die Pathomechanismen der AI und die Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf sind weitgehend ungeklärt. Diese Problematik zeigt sich bereits in der kontroversen Namensgebung. Der Begriff „Hidradenitis suppurativa“ wurde 1854 erstmalig von dem französischen Chirurgen Verneuil verwendet [73]. Er entwickelte die Theorie, dass die entzündliche Erkrankung in den apokrinen Schweißdrüsen beginnt. Erstmalig bezeichneten Plewig und Steger im Jahr 1989 die Erkrankung als „Acne inversa“, sie vermuteten wiederum den Ursprung der Erkrankung im Haarfollikel [39]. Inzwischen vertreten die meisten Experten diesen Standpunkt und bevorzugen den Begriff der „Acne inversa“ [12] [79].

Führende Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass das Immunsystem die Ausbildung der pathologischen Hautveränderungen beeinflusst. Somit befasst sich die aktuelle Forschung mit dem Immunsystem als bedeutungsvoller Einflussfaktor bei Progress und Chronifizierung der AI [75]. Es wird vermutet, dass eine pathologische Immunreaktion eine Veränderung der Hautflora und eine subklinische Inflammation des Haarfollikels bewirkt. Dabei gehen Forscher davon aus, dass diese Veränderungen eine Okklusion und eine Ruptur des Haarfollikels verursachen. Daraufhin könnten die mit Zellschäden assoziierte Moleküle und florierende Bakterien eine massive Immunzellinfiltration bewirken, die sich klinisch in Form von Schmerzen, Knoten, Abszessen und Fistelgängen zeigt [82]. Zusätzlich wird angenommen, dass die Zytokine des angeborenen Immunsystems (z. B. IL-1 β und TNF-alpha) und die Mediatoren der aktivierten T-Helferzellen Th1 und Th17 (z. B. IL 17 und Interferon 17) des erworbenen Immunsystems an der Krankheitsentstehung beteiligt sind [75]. Darüber hinaus könnten die Effektormechanismen der neutrophilen Granulozyten, der Makrophagen und der Plasmazellen ihren Teil dazu beitragen [60]. Einige AI-Patienten zeigen auch chronische Entzündungen an anderen Organen in Form von Komorbiditäten. Die häufigsten Komorbiditäten umfassen chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Spondylarthropathien und Plattenepithelkarzinome [23,75]. Mavrogiorgou et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass AI-Patienten mit Komorbiditäten auch deutlich häufiger unter Depressionen leiden [51]. Die ungeklärten Pathomechanismen der AI erschweren die Entwicklung eines AI-spezifischen Therapiekonzeptes [82]. Dank der Erforschung der Pathomechanismen könnten bedeutungsvolle Erkenntnisse gewonnen werden, mit dem Ziel, die Symptome zu kontrollieren und die Lebensqualität der AI-Patienten zu verbessern.

3 Zielsetzung der Arbeit

Die unbekannt pathophysiologischen Abläufe im Haarfollikel der AI-Patienten stellen für verschiedene Bereiche der Medizin eine große Herausforderung dar. Zum einen könnten eindeutige histopathologische Kriterien zu einer schnelleren und früheren Diagnosestellung führen. Sie könnten eine Grundlage für die Differenzialdiagnostik und einer Abgrenzung der AI von anderen abszedierenden Dermatosen schaffen. Zum anderen könnte eine bekannte Chronologie der Merkmale für eine histologische Einschätzung der Krankheitsprogression und der Krankheitsaktivität genutzt werden. Ein besseres Verständnis für die lokalen Abläufe im Haarfollikel könnte bei der Entwicklung neuer gezielter Therapieoptionen und Präventionsmaßnahmen helfen.

Die Fragestellungen dieser systematischen Übersichtsarbeit lauten:

1. Welche histomorphologischen Merkmale charakterisieren die AI?
2. Welche Schlüsse lassen sich aus den histomorphologischen Merkmalen über die Pathomechanismen der AI ziehen?
3. Können Aussagen über die Chronologie dieser Vorgänge anhand der histomorphologischen Merkmale getroffen werden?

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, einen Beitrag zum Verständnis des aktuellen Forschungsstandes zur Histopathologie der AI zu leisten. Um dieses Ziel erreichen zu können, wird die relevante Literatur zur Histopathologie der AI systematisch zusammengetragen und der aktuelle Forschungsstand präsentiert. Es wurde die verfügbare Literatur bis zum 04.07.2021 gesichtet und in die Auswertung einbezogen. Die Arbeit fokussiert sich auf die Theorien zur Pathogenese der AI, welche anhand von histologischen Untersuchungen entwickelt wurden. Es folgt eine kritische Auseinandersetzung mit den vorgestellten Theorien zur Histopathologie der AI. Durch diese kritische Begutachtung sollen Lücken im aktuellen Forschungsstand aufgezeigt werden. Diese Ergebnisse könnten vorzugsweise die Grundlage für die Entwicklung zukünftiger histologischer Studien schaffen.

4 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel wird das methodische Vorgehen dieser systematischen Übersichtsarbeit erläutert. In Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes wurde das methodische Vorgehen dieser systematischen Übersichtsarbeit entwickelt.

4.1 Literaturrecherche

Die Literaturdatenbank PubMed wurde am 02.06.2019, 19.10.2019 sowie am 04.07.2021 nach thematisch relevanten Forschungsarbeiten durchsucht. Die Datenbank PubMed ist eine umfassende Datenbank mit einer großen Reichweite. Sie beinhaltet mehr als 34 Millionen bibliografische Verweise und Kurzzusammenfassungen für biomedizinische Literatur von der bibliografischen Datenbank MEDLINE, medizinischen und biowissenschaftlichen Fachzeitschriften und online Büchern. Die Datenbank PubMed ist ein englischsprachiges Volltextarchiv der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten [88]. Das Ziel dieser Literaturrecherche ist es, experimentelle Studien zu finden, jedoch keine systematischen Übersichtsarbeiten, wie Sie zum Beispiel die Cochrane Library umfasst. Deshalb wurde die Literatursuche auf die aussagekräftige Datenbank PubMed beschränkt. Durch Querverweise der dort erfassten Studien wurden weitere Studien aus der Datenbank in die Recherche miteinbezogen.

4.2 Suchstrategie

Es wurden Studien ausgewählt, die anhand histologischer Untersuchungen Theorien zur Pathogenese der AI aufstellen. Dafür wurden Suchbegriffe gewählt, welche die Suche möglichst definiert eingrenzen. Gleichzeitig musste die Suche breit genug gefächert sein, um alle relevanten Studien zu erfassen. Eine Hintergrundrecherche zeigte, dass den apokrinen Schweißdrüsen, den ekkrinen Schweißdrüsen, dem Haarfollikel und einer Follikulitis eine Rolle in der Pathogenese der AI zugeschrieben wird [82]. So wurden folgende Suchbegriffe ausgewählt: Hidradenitis suppurativa, Pathologie, Histologie, Morphologie, Pathologie, Pathogenese, Phänotyp, Follikulitis, ekkrine Schweißdrüse, apokrine Schweißdrüse, Follikel und Haarfollikel. Jeder Treffer, der aus der Kombination von Hidradenitis suppurativa mit nur einem weiteren Suchbegriff bestand, wurde in die Suchergebnisse eingeschlossen.

Ein Suchstring aus der Kombination folgender Schlagworte und Suchbegriffe wurde definiert und für die Suche in der Datenbank PubMed angewandt:

"Hidradenitis Suppurativa"[Mesh] AND ("pathology"[All Fields] OR "histology"[All Fields] OR "morphology"[All Fields] OR "pathology clinical"[All Fields] OR "pathogenetic"[All Fields] OR "phenotype"[All Fields] OR "folliculitis"[All Fields] OR "eccrine glands"[All Fields] OR "apocrine glands"[All Fields] OR "follicle"[All Fields] OR "hair follicle"[All Fields])

4.3 Literaturverwaltung

Die in der Literaturrecherche ermittelten Studien wurden innerhalb des Literaturverwaltungsprogrammes Zotero gesammelt. Das Literaturverwaltungsprogramm diente als ein wichtiges Werkzeug für die Archivierung, strukturierte Sichtung und Sortierung der Studien. Die ermittelten Studien wurden zu Beginn in einer Bibliothek gespeichert und anschließend verschiedenen Kategorien zugeordnet. Dies ermöglichte eine strukturierte Sortierung der Studien nach ihrer Relevanz und die Identifizierung von geeigneten Studien.

4.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um die geeigneten Studien zu identifizieren. Diese Studien sollten gezielt die Fragestellung dieser Arbeit beantworten können (siehe Tabelle 1-2). Es wurden Studien benötigt, die mit einer histologischen Methodik die Hautproben der AI-Patienten auf ihre pathologischen Merkmale untersuchen. Bei den Kriterien wurde sich auf die Thematik, das Studiendesign, die Methodik, das Material, die Evidenzklasse und die Aktualität der Studien fokussiert. Die wissenschaftliche Aussagefähigkeit der Studien wurde geprüft. Dabei wurde sich an den Evidenzklassen der „Agency for Healthcare Research and Quality“ (AHCPR) von 1992 orientiert. Die Klasse 1a besitzt die höchste Evidenz, die Klasse 5 die niedrigste. Es wurden Studien bis zur Klasse 2b eingeschlossen (quasi-experimentell, gut angelegt, nicht-randomisiert, nicht-kontrolliert)[89]. Nicht-experimentelle und rein deskriptive Studien wie Fallberichte, Fallserien, Expertenmeinungen erfüllten diese Kriterien nicht. Insgesamt mussten alle Einschlusskriterien erfüllt werden, um als relevant für diese Arbeit zu gelten. Sobald ein Ausschlusskriterium gegeben war, wurde die Studie für die Ergebnisse dieser Arbeit ausgeschlossen.

Tabelle 1: Einschlusskriterien der Studien.

Einschlusskriterien	
Thematik	Studie beschäftigt sich mit der Pathologie der AI im Bereich des Haarfollikels.
Studiendesign	Interventionsstudien (randomisierte kontrollierte Studie und nicht randomisierte kontrollierte Studie), Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie).
Methodik	Studie nutzt eine histomorphologische und/oder immunhistochemische Untersuchungsmethodik.
Material	Studie nutzt Hautproben von AI-Patienten (Hautbiopsien/chirurgische Präparate).
Evidenzklasse	Studie lässt sich mindestens der Evidenzklasse 2b nach AHCPR einordnen.
Aktualität	Studien sind aus dem Zeitraum vom 01.01.1980 bis zum 04.07.2021.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien der Studien.

Ausschlusskriterien	
Thematik	Studie beschäftigt sich <u>nicht</u> mit der Pathologie der AI im Bereich des Haarfollikels.
Studiendesign	Nicht-experimentelle Studien, systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), Metaanalysen.
Methodik	Keine histologische Untersuchung wurde durchgeführt.
Material	Studie untersucht <u>keine</u> Hautproben von AI-Patienten.
Evidenz	Fallberichte (Case Reports), Fallserien, rein deskriptive Studien, deskriptive Zeitungsartikel, Expertenmeinungen.
Aktualität	Studie ist vor dem 01.01.1980 oder nach dem 04.07.2021 erschienen.
Zugang	Daten können nicht extrahiert werden.

4.5 Ablauf der Studienauswahl

Nach der Literaturrecherche wurde die Relevanz der identifizierten Studien geprüft. Dieses Kapitel erläutert die methodischen Abläufe der Studienauswahl.

4.5.1 Übersicht

Das aufgeführte Flussdiagramm bildet die einzelnen Schritte der Studienauswahl in Form einer Übersicht ab. Es wurde nach dem Vorbild des PRISMA-Flussdiagrammes entworfen. Das PRISMA Statement („preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses“) [54] dient der Erhaltung eines Qualitätsstandards bei der Erstellung und Berichterstattung von systematischen Übersichtsarbeiten. Auf der Grundlage der PRISMA-Empfehlungen wurde die Studienauswahl durchgeführt und dokumentiert (Siehe Abbildung 1) [54].

Methodisches Vorgehen der systematischen Übersichtsarbeit

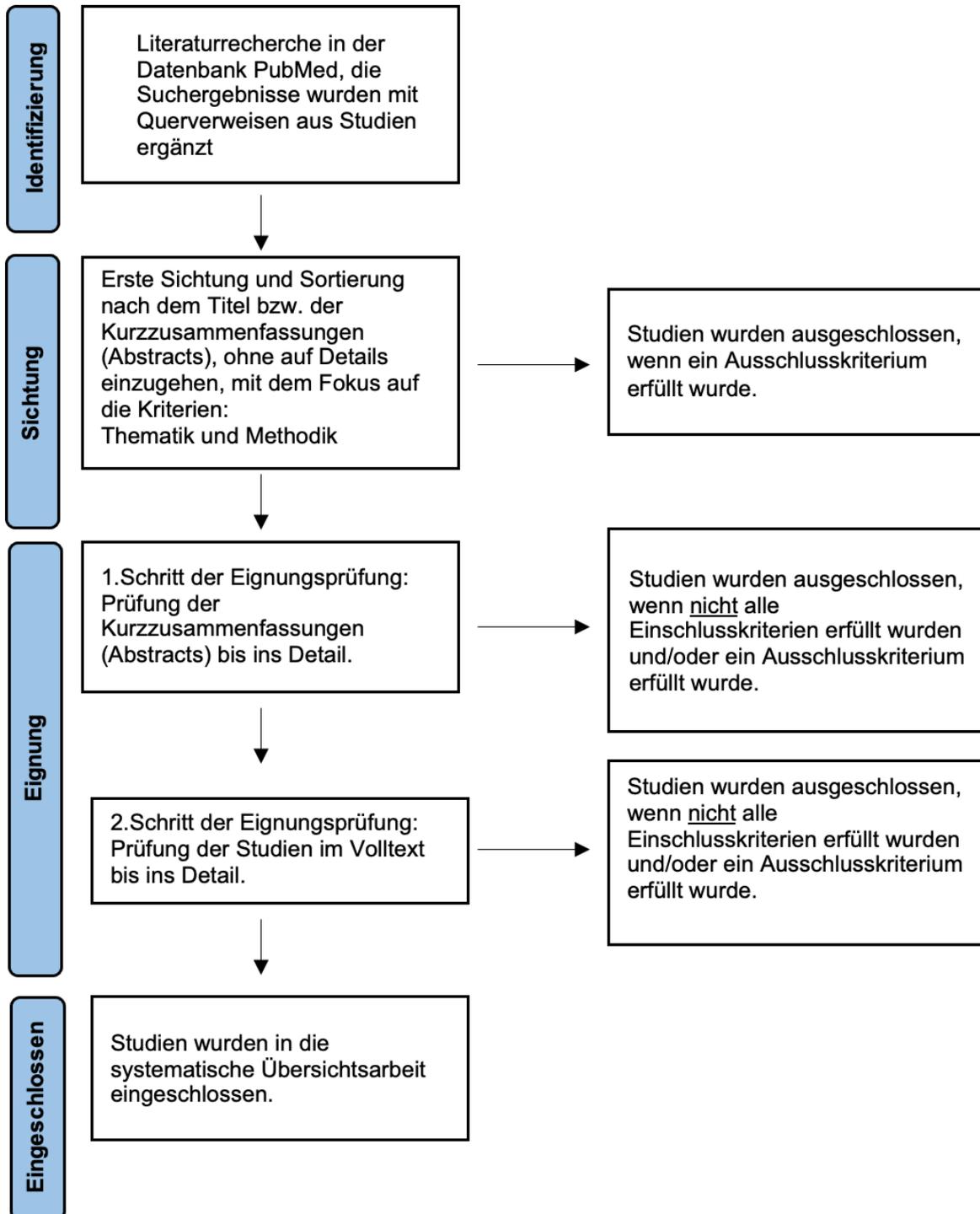


Abbildung 1: Übersicht über die methodischen Abläufe der Studiauswahl verändert nach dem „PRISMA FLOW CHART 2020“[54].

4.5.2 Sichtung und erste Sortierung der Literatur

Die Studienauswahl begann mit einer ersten Sichtung und Sortierung der in der Literaturrecherche identifizierten Studien. Es wurden die beiden Kriterien Thematik und Methodik in den Fokus gesetzt. Dabei konnten einige Studien bereits anhand des Titels als irrelevant für diese Arbeit eingestuft werden. Passte der Titel zur Fragestellung, wurde im zweiten Schritt die Kurzzusammenfassung analysiert. Trafen weiterhin die beiden Kriterien zu, wurden die Studien im nächsten Schritt einer weiteren Eignungsprüfung unterzogen. Dagegen wurden Studien direkt von der Arbeit ausgeschlossen, deren Titel und/oder Kurzzusammenfassung bereits nach der ersten Sichtung inhaltlich oder methodisch als irrelevant für die Arbeit eingestuft wurden.

4.5.3 Eignungsprüfung

Bei der Eignungsprüfung wurden die weiterhin als relevant eingestuften Studien auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Es wurden folgende Fragen gestellt: Treffen alle Einschlusskriterien zu? Trifft ein Ausschlusskriterium zu? Studien wurden nur in die Arbeit eingeschlossen, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt wurden und kein Ausschlusskriterium zutraf. Diese Prüfung fand in zwei Schritten statt.

Schritt 1: Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Kurzzusammenfassung.

Schritt 2: Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand des Volltextes.

Die Studien, die der Prüfung im ersten Schritt standhielten, wurden im zweiten Schritt weiter geprüft. Die Studien, die der Prüfung in beiden Schritten standhielten, wurden in die Arbeit eingeschlossen.

4.6 Untersuchung der eingeschlossenen Studien

Die eingeschlossenen Studien wurden in Bezug auf ihre Zielsetzung, ihre Methodik, ihre Ergebnisse sowie ihre Theorien zur Pathogenese untersucht. Diese Ergebnisse wurden zur Präsentation des aktuellen Forschungsstandes systematisch zusammengefasst, um im Diskussionsteil der Arbeit kritisch begutachtet werden zu können.

5 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit aufgeführt.

5.1 Übersicht der Ergebnisse

Bei der Literaturrecherche in der Datenbank PubMed ergaben sich 591 Treffer (n=591) und 1 Studie (n=1) durch Querverweise, davon konnten 433 Studien (n=433) anhand des Titels und/oder der Kurzzusammenfassung als irrelevant ausgeschlossen werden. Bei genauerer Begutachtung der Kurzzusammenfassungen konnten anhand der zuvor festgelegten Ausschlusskriterien weitere 141 Studien (n= 141) ausgeschlossen werden. Die verbliebenen Studien wurden anhand ihrer Volltexte auf ihre Eignung überprüft. Insgesamt wurden 15 Studien (n=15) als relevant eingestuft. Diese 15 Studien (n=15) wurden in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen (Siehe Abbildung 2).

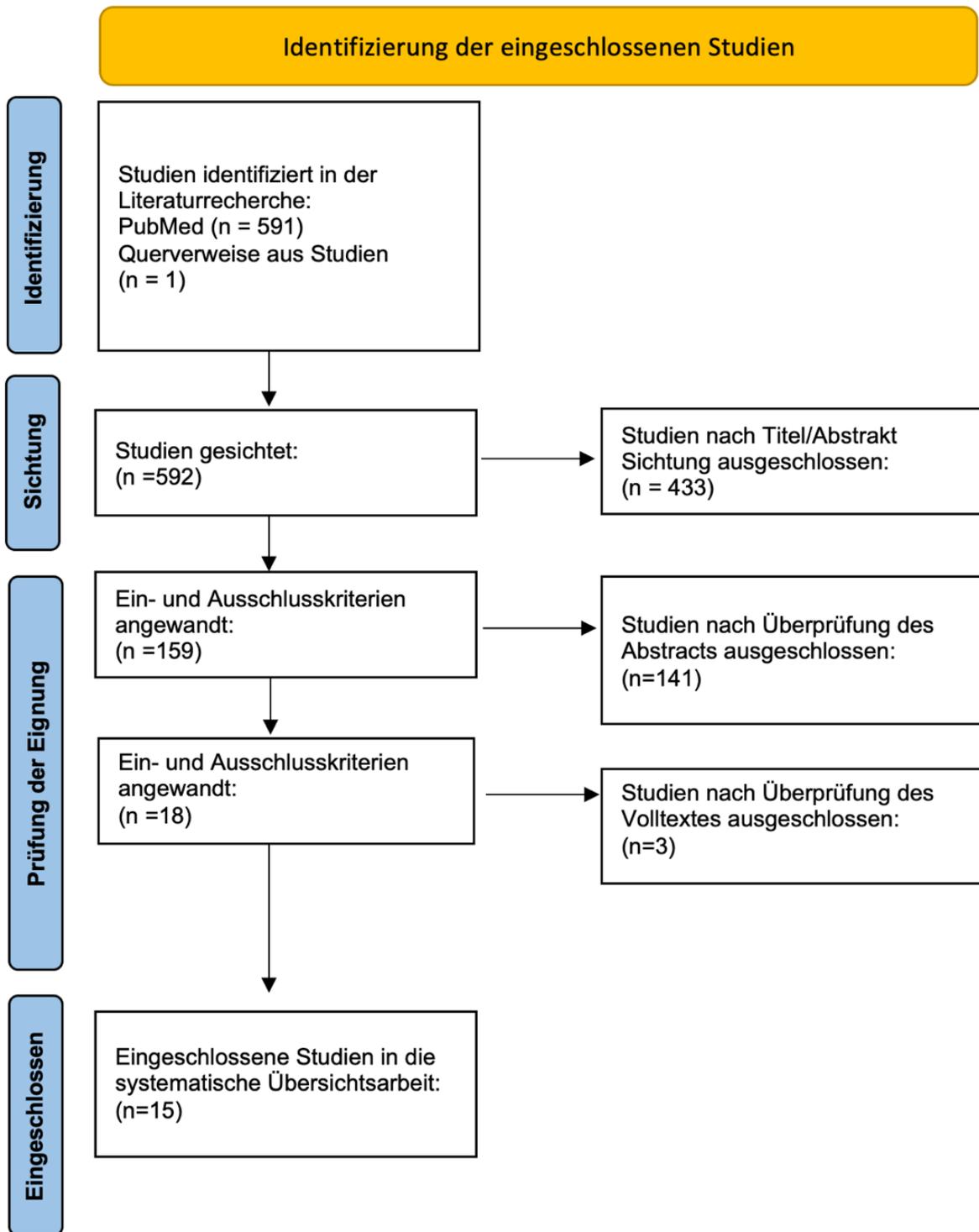


Abbildung 2: Flussdiagramm: Übersicht zur Literaturrecherche verändert nach dem „PRISMA FLOW CHART 2020“ [54].

5.2 Ergebnisse der Studienauswahl

5.2.1 Die erste Sichtung und Sortierung

Bei der ersten Sichtung und Sortierung wurden 592 Studien (n=592) weiter überprüft. Dabei konnten 433 (n=433) Studien anhand ihres Titels oder ihrer Kurzzusammenfassung als irrelevant eingestuft werden.

5.2.2 Die Eignungsprüfung

1. Schritt: Ausschluss von Studien anhand der Kurzzusammenfassung

Die 159 Studien (n=159) wurden im 1. Schritt der Eignungsprüfung anhand ihrer Kurzzusammenfassung überprüft. Dabei konnten 141 Studien (n=141) der Prüfung nicht standhalten (Siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse des 1. Schrittes der Eignungsprüfung.

1. Schritt Eignungsprüfung	Das ausschlaggebende Ausschlusskriterium
Thematik	Studie beschäftigt sich <u>nicht</u> mit der Pathologie der AI im Bereich des Haarfollikels, sondern mit der: <ul style="list-style-type: none">• Immunpathogenese: 27 Studien (n=27)• Pathogenetik: 17 Studien (n=17)• Therapie der AI: 21 Studien (n=21)• Bakterienbesiedlung der Läsionen: 6 Studien (n=6)• Umweltfaktoren: 5 Studien (n=5)• Ultraschalldiagnostik: 5 Studien (n=5)
Studiendesign	Studie hat ein <u>nicht</u> experimentelles Studiendesign: <ul style="list-style-type: none">• Systematische Übersichtsarbeiten (Reviews): 28 Studien (n=28)
Evidenz	Studie lässt sich <u>nicht</u> mindestens der Evidenzklasse 2b nach AHCPR einordnen: <ul style="list-style-type: none">• Fallberichte (Evidenzklasse 5): 8 Studien (n=8)• Fallserie (Evidenzklasse 5): 3 Studien (n=3)• Deskriptive Zeitungsartikel (Evidenzklasse 5): 21 Studien (n=21)

2. Schritt: Ausschluss von Studien anhand des Volltextes

Von den 18 Studien (n=18), die nach der Überprüfung im 1. Schritt den Einschlusskriterien entsprachen, wurden nach der Sichtung des Volltextes 3 weitere Studien (n=3) ausgeschlossen. Anhand der Tabelle lassen sich die Gründe dafür nachvollziehen. Bei allen drei Studien war der Ausschlussgrund eine ungeeignete Methodik. Die Studien führten keine histologische Untersuchung durch (Siehe Tabelle 4).

Tabella 4: Ausgeschlossene Studien nach Volltextichtung.

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmerzahl	Ausschlusskriterium
2012	Deutschland	Falk G. Bechara, Michael Sand, Marina Skrygan	Kohortenstudie	RT-PCR Untersuchung von Hautbiopsien	"Acne inversa: Evaluating Antimicrobial Peptides and Proteins"[7]	17	Methodik: keine histologische Untersuchung
2016	Frankreich	Claire Hotz, Michele Boniotto, Aurelie Guquin	Fall-Kontroll-Studie	Zell- & Genexpressionsanalyse an Gewebeproben	"Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa"[33]	18	Methodik: keine histologische Untersuchung
2020	Deutschland, Schweden, Schweiz	C. Zouboulis, A. Nogueira da Costa, S. Fimmel	Beobachtungsstudie	Transkriptomanalyse von apokrinen Drüsenzellen	"Apocrine glands are bystanders in hidradenitis suppurativa and their involvement is gender specific"[14]	16	Methodik: keine histologische Untersuchung

5.2.3 Ergebnisse der Untersuchung der eingeschlossenen Studien

Im folgenden Kapitel werden die eingeschlossenen Studien zuerst in einer Übersichtstabelle dargestellt und danach die inhaltlichen Ergebnisse der Studien chronologisch aufgeführt.

5.2.4 Übersicht

Es wurden 15 Studien in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Diese werden hier geordnet nach ihrem Publikationsjahr in einer Tabelle aufgelistet (Siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien nach Volltextichtung.

Nummer	Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
1.	1994	United Kingdom	R. Attanoos, M. Appleton, A. Douglas-Jones	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische Untersuchung	"The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands"[5]	111
2.	1996	Niederlande	J.Boer, E. Weltevreden	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische und Immunhistochemische Untersuchung	"Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions"[12]	47
3.	1996	Dänemark	G. Jernec, U.Hansen	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische Untersuchung	"Histology of hidradenitis suppurativa"[4,1]	59

4.	1997	Dänemark	G. Jernec, B. Thomson, U. Hansen	Beobachtungsstudie	Histomorphologische Untersuchung	"The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intraindividual variation"[42]	11
5.	1999	Deutschland	H. Kurzen, E. Jung, W. Hartschuh	Beobachtungsstudie	Histomorphologische und Immunhistochemische Untersuchung	"Forms of epithelial differentiation of draining sinus in acne inversa (hidradenitis suppurativa)"[47]	15
6.	2010	Deutschland	M. Laffert, P. Heimbold, J. Wohlrab	Beobachtungsstudie	Histomorphologische Untersuchung und Immunfluoreszenz-Mikroskopie	"Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis"[76]	60
7.	2011	Deutschland	M. Laffert, V. Stadie, J. Wohlrab	Beobachtungsstudie	Histomorphologische Untersuchung	"Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae"[77]	128

8.	2011	Dänemark	S.Kamp, A. Flehn, K.Stenderup	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische und Stereologische Untersuchung der Haartalgdrüseneinheit	"Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa"[74]	30
9.	2011	Niederlande	H. van der Zee, L. de Ruiter, J. Boer	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische und Immunhistochemische Untersuchung	"Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa"[74]	20
10.	2013	Schweden	A.Jahns, H.Kiliasi, D.Nosek,	Beobachtungsstudie	Immunfluoreszenz-Mikroskopie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	"Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients"[36]	27
11.	2013	U.S.A., Dänemark, Deutschland	F. Danby, G.Jemec, W. Marsch	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphoogische Untersuchung der epithelialen Unterstützungsstrukturen der PSU	"Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support"[17]	29

12.	2015	Deutschland	A.Lima, I.Karl, T.Giner	Fall-Kontroll-Studie	Immunhistochemische und Western Blot Untersuchung des Epithels	"Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa"[49]	22
13.	2015	Niederlande	J.Blok, I.Janse, B.Horváth	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische Untersuchung und Immunfluoreszenz-Mikroskopie der PSU	"Increased Expression of Integrin $\alpha 6 \beta 4$ in the Basement Membrane Zone Lining the Sebaceous Glands in Hidradenitis Suppurativa"[11]	13
14.	2017	Niederlande	J.Boer	Beobachtungsstudie	Histomorphologische und klinische Untersuchung von Hautläsionen	"Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization? Is It Friction or Fiction?"[13]	14
15.	2017	Niederlande	I.Janse, J.Blok, G.Diercks	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische Untersuchung und Immunfluoreszenz-Mikroskopie	"Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units"[38]	27

5.2.5 Präsentation des aktuellen Forschungsstandes

Die Forschungsergebnisse zur Histopathologie der AI werden hier strukturiert präsentiert. Zuerst wird die Zielsetzung der Studie erläutert, dann folgen die gewählte Methodik und Materialien. Anschließend werden die Ergebnisse der Studie erörtert und abschließend die resultierende Hypothese zur Pathogenese der AI dargestellt.

Die Darstellung der Inhalte der Studien beginnt mit den ersten histologischen Untersuchungen der AI-Läsionen. Anhand dieser Untersuchungen wurden die ersten Theorien zur Histopathologie der AI aufgestellt. Diese Theorien wurden entweder weiter ausgebaut oder widerlegt. Um diesen Prozess nachvollziehen zu können, werden die Studien chronologisch aufgeführt.

1. "The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoecrine glands"[5]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
1994	United Kingdom	R.Attanoos, M.Appleton, A.Douglas-Jones	Fall-Kontrollstudie	Histomorphologische Untersuchung	"The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoecrine glands"[5]	111

Tabelle 6: Übersicht zur Studie "The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoecrine glands"[5]

Attanoos et al. untersuchten in ihrer 1994 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie die histopathologischen Merkmale von AI-Läsionen mit dem Ziel, Erkenntnisse zur Pathogenese der AI zu gewinnen (Siehe Tabelle 6) [5]. Dabei wurde ein besonderer Fokus auf die histologischen Veränderungen in den apokrinen Schweißdrüsen gelegt [5].

Für die Untersuchungen wurden Hautproben von 101 AI-Patienten (n=101) gewonnen und diese mit den Hautproben von zehn Leichenspendern ohne eine AI in der Historie (n=10) verglichen. Zusätzlich wurden diese Hautproben mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und auf histologische Veränderungen untersucht [5].

Die Untersuchungen von Attanoos et al. konnten bei allen Hautproben der AI-Patienten eine deutliche Follikelokklusion nachweisen. Häufig zeigte sich zusätzlich eine große epidermale Zyste, die mit geschichteten Keratin-Filamenten und Haarschäften gefüllt war. In allen Proben ließen sich Zeichen einer Entzündung sowie einer Fibrose in der Dermis und Subcutis finden.

Eine aktive Entzündung der apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen war eher selten sowie nie ausschließlich im Bereich der apokrinen Schweißdrüsen. Die Kontrollproben zeigten im Vergleich dazu keine Follikelokklusion, epidermale Zysten, Sinusbildung oder Drüsenveränderungen [5].

Attanoos et al. stellten fest, dass anhand dieser Ergebnisse keine Chronologie der histopathologischen Merkmale oder Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestimmbar sind. Insgesamt beschreibt diese Studie eine große Variation an epidermalen Veränderungen. Jedoch konnte, als ein einheitliches histopathologisches Merkmal die Follikelokklusion identifiziert werden. Infolgedessen kamen Attanoos et al. zu dem Schluss, dass die Follikelokklusion ein wichtiger Pathomechanismus der AI ist. Zusätzlich konnten sie eine aktive und tief entzündliche Follikulitis bei einem Großteil der Fälle in Kombination mit einer Entzündung der apokrinen Schweißdrüsen nachweisen. Jedoch trat eine Entzündung der apokrinen Schweißdrüsen nie isoliert auf. Aus diesem Grund stellten Attanoos et al. die These auf, dass die entzündliche Veränderung der apokrinen Schweißdrüse ein sekundäres Phänomen ist [5].

2. “Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions”[12]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
1996	Niederlande	J.Boer, E. Weltevreden	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische- und Immunhistochemische-Untersuchung	“Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions”[12]	47

Tabelle 7: Übersicht zur Studie “Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions”[12]

Boer et al. fokussierten sich in ihrer im Jahr 1996 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie auf die Chronologie der histopathologischen Merkmale der AI (Siehe Tabelle 7) [12]. Zusätzlich beschäftigen sie sich mit der Frage, ob die apokrinen Schweißdrüsen primär oder sekundär in der Pathogenese der AI beteiligt sind [12].

Für diese Studie wurden 39 Biopsien von 27 AI-Patienten (n=27) gewonnen und diese mit 20 Biopsien (n=20) einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bei neu auftretenden Läsionen sollten die AI-Patienten innerhalb einer Woche zur Probenentnahme zu erscheinen. Auf diese Weise wollten Boer et al. sicherstellen, dass möglichst frische AI-Läsionen untersucht werden. Diese Proben wurden mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und anschließend histologisch

begutachtet. Zusätzlich wurden zehn dieser Proben immunologisch untersucht. Infolgedessen wurden die lymphozytären Zelltypen und die Bestandteile des Infiltrates bestimmt [12].

Boer et al. konnten in 17 der AI-Biopsien diagnostische Kriterien nachweisen. In 22 der AI-Biopsien konnten diese Kriterien jedoch nicht eindeutig identifiziert werden. Aus diesem Grund vermuteten die Autoren, dass eine voranschreitende Entzündungsreaktion zu ausgeprägten Veränderungen der normalen Hautarchitektur führt. Eine Perifollikulitis, eine Follikelokklusion und eine Follikulitis am Infundibulum konnten bei 95 Prozent der AI-Proben festgestellt werden. Wiederum lag eine Follikeldilatation in Kombination mit einem Aufstau des apokrinen Drüsensekretes bei 90 Prozent der AI-Proben vor. Außerdem ließ laut Boer et al. die Zell-Zusammensetzung des follikulären Infiltrates keine Rückschlüsse auf das Alter der Läsionen zu. Zusätzlich konnten Entzündungszellen wie z. B. Granulozyten und Lymphozyten in 24 Stunden alten Läsionen nachgewiesen werden. Dabei konnte ein Großteil dieser Lymphozyten als T-Zellen identifiziert werden [12].

In Ihren Untersuchungen konnten Boer et al. eine Follikelokklusion am Infundibulum des Haarfollikels als eindeutiges histopathologisches Muster identifizieren. Infolgedessen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Aufstau des Drüsensekretes und die Destruktion der apokrinen Schweißdrüsen ein sekundäres Phänomen ist. Jedoch konnte die Studie die histopathologischen Merkmale der ganz frischen Läsionen nicht bestimmen. Als Zeichen einer akuten Entzündungsreaktion konnten laut Boer et al. lymphozytäre Infiltrationen bereits 24 Stunden nach dem ersten Auftreten der Läsionen nachgewiesen werden. Zusätzlich vermuteten die Autoren, dass eine Zell-vermittelte Immunantwort früh im pathogenen Prozess mitwirkt. Außerdem stellen sie die These auf, dass eine Follikelokklusion ein zentraler und früher Pathomechanismus ist. Aus diesem Grund schlugen die Autoren vor, dass die Erkrankung „Acne inversa“ anstatt „Hidradenitis suppurativa“ genannt werden soll [12].

3. „Histology of hidradenitis suppurativa“ [41]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
1996	Dänemark	G.Jemec, U.Hansen	Fall- Kontroll- Studie	Histomorphologische Untersuchung	“Histology of hidradenitis suppurativa“ [41]	59

Tabelle 8: Übersicht zur Studie „Histology of hidradenitis suppurativa“ [41]

Jemec et al. untersuchten in ihrer 1996 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie die histopathologischen Charakteristika der AI (Siehe Tabelle 8) [41]. Im Zuge dessen hatten es sich die Autoren zum Ziel gesetzt, die umstrittene Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen im Pathomechanismus der AI zu klären [41].

Für die Untersuchungen wurden 60 Präparate von 36 AI-Patienten gewonnen (n=36) und deren Merkmale mit 33 Präparaten von 23 Teilnehmern (n=23) einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Diese Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und histologisch begutachtet. Die Autoren entschieden sich dafür, die klinisch nicht involvierte Haut der Kontrollgruppe als Grundlage zur Unterscheidung physiologischer und pathologischer Merkmale zu nutzen [41].

In ihren Untersuchungen konnten Jemec et al. feststellen, dass die läsionalen und periläsionalen Hautproben der AI-Patienten uneinheitliche Merkmale aufweisen. Außerdem lag bei 17 Proben eine Porenverstopfung vor, bei weiteren 17 Proben eine alleinige Follikulitis und bei neun weiteren Proben konnten Zeichen einer Sinustraktbildung gefunden werden. Epitheliale Zysten traten bei sechs Proben auf, Abszesse wiederum bei fünf Proben und bei drei Proben eine Entzündung der apokrinen Schweißdrüsen. Daneben zeigte sich gehäuft ein entzündlicher Fokus im Haarfollikel in Kombination mit einer sekundären Beteiligung des Drüsengewebes. Dabei waren 12 % der apokrinen Schweißdrüsen und 25 % der ekkrine Drüsen am sekundären Entzündungsprozess beteiligt. Lag darüber hinaus eine Kombination einer Porenverstopfung und epithelialer Zysten vor, trat in einem signifikant höheren Anteil auch eine Sinustraktbildung auf (p=0.04) [41].

Jemec et al. konnten follikuläre Läsionen wie Porenverstopfungen oder epitheliale Zysten bei 67 Prozent der Proben nachweisen. Jedoch wurde eine Entzündung der apokrinen Schweißdrüsen lediglich bei fünf Prozent der Hautproben festgestellt. Auf Grundlage dieser Ergebnisse vermuteten Jemec et al., dass der Ursprung der pathologischen Veränderungen der AI im Haarfollikel liegt. Zusätzlich stellten die Autoren die These auf, dass die Verstopfung des Haarfollikels zu einer tiefen Entzündung des Gewebes führt und so die apokrinen Schweißdrüsen erst zweitrangig im pathogenen Prozess involviert werden.

4. “The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation”[42]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
1997	Dänemark	G.Jemec, B.Thomson, U.Hansen	Beobachtungsstudie	Histomorphologische Untersuchung	“The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation”[42]	11

Tabelle 9: Übersicht zur Studie „The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation”[42]

Jemec et al. untersuchten in ihrer 1997 durchgeführten Beobachtungsstudie die AI-Läsionen einzelner Patienten um Informationen zu intra-individuellen Variationen und zur medizinischen Einteilung der Erkrankung (Nosologie) gewinnen zu können (Siehe Tabelle 9) [42]. Die Autoren stellten sich die Frage, ob sich die AI als eine eigene Krankheitsentität definieren lässt. Die Voraussetzungen hierfür sind eine definierte und einheitliche Ätiologie sowie eine gut abgrenzbare Symptomatik. In der Vergangenheit zeigten Studien eine deutliche Heterogenität histologischer Merkmale. Infolgedessen formulierten die Autoren die folgende Fragestellung: Sind homogene Merkmale im Zeitverlauf und in unterschiedlichen anatomischen Regionen beim selben Individuum reproduzierbar [42]?

Um diese Fragen zu beantworten, gewannen Jemec et al. 51 Präparate von elf AI-Patienten (n=11). Davon wurden 30 Präparate zum gleichen Zeitpunkt gewonnen, 21 der Präparate im Zeitraum von zwei Monaten bis sechs Jahren. Bei sieben Patienten (n=7) wurden diese Präparate aus mindestens zwei oder mehreren anatomischen Regionen entnommen (Leiste, Achsel, Gesäß und Mamma). Chirurgisch wurden großzügige Präparate mit läsionaler und periläsionaler Haut gewonnen, daraufhin mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und anschließend histologisch untersucht [42].

Die Ergebnisse von Jemec et al. zeigten, dass jeweils eine Sinustraktbildung bei 33 der AI-Präparate, eine periläsionale Porenverstopfung bei 25 AI-Präparate und unabhängig davon eine Abszessbildung bei zwölf AI-Präparate der insgesamt 51 AI-Präparate vorhanden war. Dagegen trat eine alleinstehende Follikulitis bei neun der AI-Präparate und eine Zystenbildung ebenfalls bei neun der AI-Präparate auf. Es konnte außerdem bei keinem der Präparate eine alleinige Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen nachgewiesen werden. Zusätzlich kam eine Kombination aus Follikelokklusion, Sinustraktbildung und Zystenbildung bei 44 der AI-Präparate vor [42].

In ihren Untersuchungen konnten Jemec et al. nachweisen, dass die in zeitlichen Abständen entnommenen Proben eine einheitliche Morphologie mit einer begrenzten intra-individuellen Variation aufweisen. Infolgedessen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass diese Merkmale aus einem umschriebenen pathogenen Prozess resultieren. Veränderungen des Drüsengewebes und des subkutanen Gewebes traten ausschließlich kombiniert mit einer Entzündung in anderen Strukturen auf. Eine ausgeprägte Fibrose ließ sich in einigen Präparaten nachweisen, jedoch ohne Zeichen einer aktiven Entzündung. Jemec et al. vermuteten dies ist die Folge einer hohen Krankheitsintensität und einer langen Krankheitsdauer. Das simultane Auftreten dieser Veränderungen in weit voneinander entfernten Regionen (z. B. Achsel und Leiste) deutet laut den Autoren auf individuelle angeborene Veränderungen der Anatomie der Haut des AI-Patienten hin. Eine klinische Entität benötigt laut Definition vorhersehbare und einheitliche intra-individuelle Variationen. Die

Ergebnisse von Jemec et al. zeigten ein einheitliches histopathologisches Muster, welches unabhängig von der Topografie der Läsionen und des Zeitpunkts der Probeentnahme war. Zusätzlich stellten die Autoren die These auf, dass die AI zu den Erkrankungen des Follikels zählt. Abschließend kamen Sie zu dem Schluss, dass diese Zuordnung keine ausreichende Erklärung für die unterschiedlichen klinischen Verläufe und das unterschiedliche Ansprechen der AI auf Therapien liefert und weitere Erkenntnisse gewonnen werden müssen [42].

5. “Forms of epithelial differentiation of draining sinus in acne inversa (hidradenitis suppurativa)” [47]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
1999	Deutschland	H.Kurzen, E.Jung, W.Hartschuh	Beobachtungsstudie	Histomorphologische und Immunhistochemische Untersuchung	“Forms of epithelial differentiation of draining sinus in acne inversa (hidradenitis suppurativa)” [47]	15

Tabelle 10: Übersicht zur Studie „Forms of epithelial differentiation of draining sinus in acne inversa (hidradenitis suppurativa)” [47]

Kurzen et al. untersuchten in dieser Beobachtungsstudie aus dem Jahr 1999 die epitheliale Auskleidung der drainierenden Sinustrakte in chronischen Läsionen der AI-Patienten (Siehe Tabelle 10) [47]. Die chronische Entzündung bei der AI führt im Verlauf der Erkrankung laut den Autoren häufig zu einer Sinustraktbildung. Außerdem begünstigen genau diese Sinustrakte wiederkehrenden Entzündungen im Gewebe und bilden meist ein Fistelsystem aus. Die Autoren entschieden sich dafür, den Einfluss der chronischen Entzündung auf das Zytoskelett und die desmosomalen Proteine des Sinustraktepithels zu analysieren. Die epithelialen Intermediärfilamente des Zytoskelettes werden größtenteils aus Zytokeratinen gebildet, diese werden auch als Differenzierungsmarker für Epithelzellen genutzt. Desmosome dagegen sind interzelluläre Haftstrukturen und stellen eine Verbindung zwischen Zytokeratine (CKs) und der Zellmembran her. Zusätzlich besitzen Desmosome und CKs eine spezielle Expression in Epithelien und können daher als Differenzierungsmarker für Epithelien genutzt werden [47].

Für die Untersuchungen wurden von 15 AI-Patienten (n=15) chirurgische Hautpräparate gewonnen und auf ihre histologischen Merkmale untersucht. Die Autoren entschieden sich dafür, die histologischen Präparate mit den histopathologischen Merkmalen der AI zusätzlich

immunhistochemisch zu untersuchen. Dabei wurden verschiedene CKs und desmosomale Proteine durch monoklonale Antikörper markiert und so ihre Expression untersucht [47].

Die Untersuchungen von Kurzen et al. konnten verschiedene Entwicklungsstufen der Sinustraktbildung und unterschiedliche Ausprägungen einer Entzündung nachweisen. Zusätzlich konnten drei morphologisch unterschiedliche Epithelien differenziert werden. Dabei konnte verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel (Typ1) von nicht-verhorntem mehrschichtiges Plattenepithel unterschieden werden. Das nicht-verhorntem mehrschichtiges Plattenepithel war entweder kaum entzündlich (Typ2) oder stark entzündlich (Typ3) verändert. Daneben ähnelten Bereiche einer starken Entzündung ulzerierenden Veränderungen. Das Epithel im Bereich der Öffnung des Sinustraktes war bei allen Präparaten ein verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel (Typ1). Anschließend ließ die immunhistochemische Untersuchung eine weitere Differenzierung der drei Epitheltypen zu. Das Epithel vom Typ eins zeigte eine starke Expression von CK 10, Desmoglein 1-3 und Desmocollin 1-3. Das Epithel des Typen zwei war negativ für CK 10 und positiv für CK 13. Des Weiteren war es negativ für Desmocollin 1, aber stark positiv für Desmoglein 1 im suprabasalen Bereich und für Desmoglein 2 im Bereich der Basalzellen. Das Epithel des Typen drei war gekennzeichnet durch ausgeprägte entzündliche Veränderungen und eine stark positive Anfärbbarkeit für CK 19, Desmoglein 2 und Ki-67 [47].

In den Untersuchungen von Kurzen et al. zeigte die Epithelauskleidung der drainierenden Sinustrakte ein uneinheitliches Bild, anhand dessen sich drei Phänotypen identifizieren ließen. Diese drei Phänotypen zeichneten sich durch ein pathologisch verändertes mehrschichtiges Plattenepithel sowie eine individuelle Ausprägung von CKs und desmosomalen Proteine aus. Kurzen et al. stellten jedoch fest, dass bei einem Teil der Präparate die Zuordnung zu den drei Phänotypen nicht eindeutig möglich war, da sich dieses Epithel in einer Transformationsphase befand. Die Autoren stellen die These auf, dass eine florierende Entzündung und Proliferation ein wichtiger Pathomechanismus der AI ist und sich in Form einer pathologischen epithelialen Auskleidung der Sinustrakte zeigt [47].

6. "Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis"[76]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2010	Deutschland	M. Laffert, P.Helmbold, J.Wohlrab	Beobachtungsstudie	Histomorphologische Untersuchung und Immunfluoreszenz-Mikroskopie	„Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis“ [76]	60

Tabelle 11: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis“[76]

Diese Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2010 von Laffert et al. untersuchte die Histomorphologie der AI (Siehe Tabelle 11) [76]. Die Autoren setzten sich zum Ziel, die frühen Läsionen zu beschreiben und die Chronologie der Charakteristika zu bestimmen. Die folgenden Charakteristika stellten Sie dabei in den Fokus: die folliculäre Hyperkeratose, die Perifollikulitis sowie die Ruptur des Follikelinhaltes in das umliegende Gewebe. Zusätzlich reevaluierten Laffert et al. die in den 1990-ern beschriebene Morphologie und betrachteten die entzündlichen Infiltrate. Außerdem verwendeten sie operatives Material und konnten so ein horizontales und vertikales Bild der Läsionen gewinnen, dies sollte einen Vorteil gegenüber den in älteren Studien verwendeten Biopsien verschaffen [76].

Für diese Untersuchungen wurden 262 chirurgische Präparate von 60 Patienten (n=60) entnommen. Von diesen wurden anschließend 94 Präparate mit typischen histologischen AI-Merkmalen ausgewählt. Diese wurden anschließend mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und histologisch untersucht. Zusätzlich wurden von diesen AI-typischen Präparaten elf weitere für eine immunhistochemische Untersuchung ausgewählt. Dabei wurde die perifollikuläre und subepidermale Region näher untersucht [76].

Diese Untersuchungen konnten keine einheitlichen histologischen Merkmale feststellen. Bei 82 Prozent der Proben zeigte sich dabei jeweils eine Hyperkeratose des terminalen Haarfollikels, bei 77 Prozent der Proben eine Hyperplasie des folliculären Epithels und unabhängig davon bei 68 Prozent der Proben eine Perifollikulitis. Jedoch war lediglich bei 28 Prozent der Proben eine Follikelruptur erkennbar. Laffert et al. konnten erstmalig eine

epidermale psoriasiforme-Hyperplasie bei 43 Prozent der Proben und ein subepidermales interfollikuläres entzündliches Infiltrat bei 78 Prozent der Proben nachweisen. Zusätzlich zeigte sich bei allen immunhistochemisch untersuchten Proben eine perifollikuläre und subepidermale Entzündung, welche über CD3-, CD4-,CD68- , CD79- und CD8-Zellen vermittelt wurde [76].

Durch diese Ergebnisse konnten Laffert et al. drei wesentliche pathomorphologische Kriterien charakterisieren: die Hyperkeratose des terminalen Haarfollikels, die Hyperplasie des Follikelepithels und die Perifollikulitis. Außerdem kamen sie zu dem Schluss, dass sich erst eine Hyperkeratose und eine Perifollikulitis im Haarfollikel ausbildet, diese anschließend zu einer Follikelokklusion führt und daraufhin in einer Follikelruptur mündet. Zusätzlich stellten die Autoren die These auf, dass die Entzündung eine pathologische Vermehrung der Keratinozyten bewirkt und so eine follikuläre Hyperkeratose, eine Hyperplasie des Follikelepithels und eine interfollikuläre epidermale psoriasiforme-Hyperplasie verursacht. Abschließend vermuteten die Autoren einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Entzündung in der epidermalen Stammzellregion, der Bildung einer Epithelhyperplasie und der Bildung epithelialisierter Hauttunnel [76].

7. “Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae”[77]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2011	Deutschland	M.Laffert, V.Stadie, J.Wohrab	Beobachtungsstudie	Histopathologische Untersuchung	„Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae“[77]	128

Tabelle 12: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae“[77]

In ihrer 2011 durchgeführten Beobachtungsstudie untersuchten Laffert et al. die Chronologie der histopathologischen Merkmale der AI-Läsionen (Siehe Tabelle 12) [77]. Mit einem besonderen Augenmerk auf die Merkmale des terminalen Haarfollikels und des umliegenden Gewebes. Die Autoren stellten bereits 2009 in einer Studie die These auf, dass sich zunächst eine Hyperkeratose des Follikelepithels sowie eine Perifollikulitis ausbildet und infolgedessen der Follikel rupturiert [76]. Diese Studie baute auf dieser These auf und sollte herausfinden, ob auch die Hyperplasie des Follikelepithels der Ruptur des Follikels vorausgeht [77].

Für diese Untersuchungen wurden 485 chirurgische Präparate von 128 Patienten (n=128) gewonnen, mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und anschließend histologisch untersucht [77]. Diese Untersuchungen konnten diverse histologische Auffälligkeiten identifizieren. Eine Hyperkeratose des terminalen Follikelepithels trat bei 89 Prozent, eine Hyperplasie des Follikelepithels bei 80 Prozent, eine ausgeprägte Perifollikulitis bei 68 Prozent und eine Follikelruptur bei 24 Prozent der untersuchten Proben auf. Dabei war die Hyperkeratose des terminalen Follikelepithels bei einer langen Krankheitsdauer ausgeprägter. Zusätzlich zeigte sich bei 69 Prozent der Proben die Kombination einer folliculären Hyperkeratose mit einer Perifollikulitis ohne Follikelruptur. Außerdem zeigte sich bei 71 Prozent der Proben mit der Kombination einer folliculären Hyperkeratose, Perifollikulitis und einer Hyperplasie des Follikelepithels keine Follikelruptur. Infolgedessen kamen Laffert et al. zu dem Schluss, dass die folliculäre Hyperkeratose, die Perifollikulitis und die epitheliale Hyperplasie vor der Follikelruptur auftreten. Zudem zeigte sich eine interfollikuläre psoriasiforme Hyperplasie des Epithels bei 56 Prozent, eine entzündliche Beteiligung der apokrinen Drüsen bei 52 Prozent und eine entzündliche Beteiligung der Subkutis bei 31 Prozent der untersuchten Proben (Siehe Abbildungen 3-5) [77].

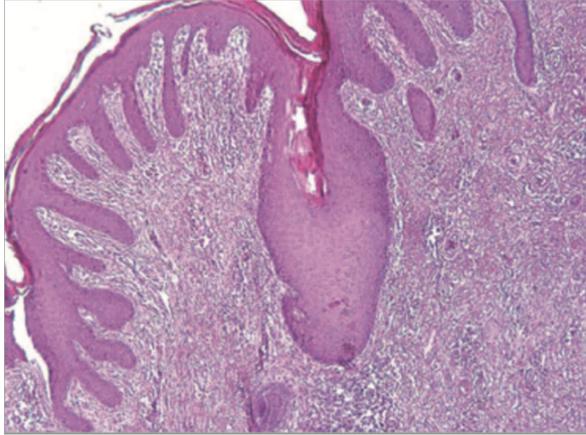


Abbildung 3: Darstellung einer Hyperplasie (Epidermis und am Follikel) und einer Perifollikulitis am Infundibulum des terminalen Haarfollikels (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung) [77]. Originalabbildung adaptiert aus [von Laffert et al. 2011, Pub. Nr. 77]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687660786472.

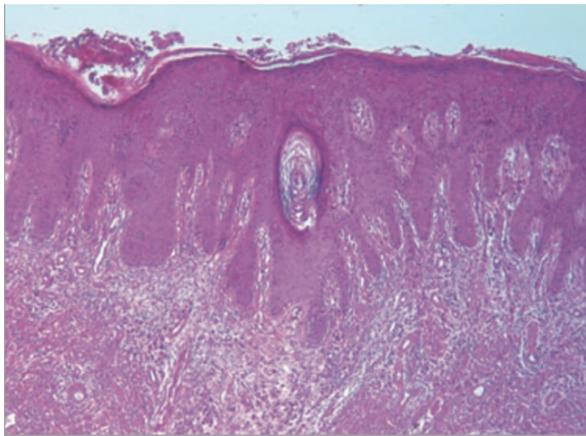


Abbildung 4: Darstellung einer psoriasiformen epidermischen Hyperplasie (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung)[77]. Originalabbildung adaptiert aus [von Laffert et al. 2011, Pub. Nr. 77]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687660786472.

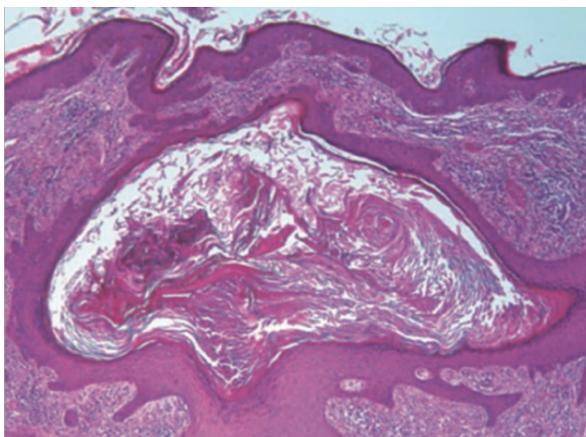


Abbildung 5: Darstellung einer Hyperplasie und Hyperkeratose des terminalen Haarfollikels und den Beginn einer Sinustraktbildung (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung) [77]. Originalabbildung adaptiert aus [von Laffert et al. 2011, Pub. Nr. 77]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687660786472.

Laffert et al. konnten mithilfe dieser Ergebnisse bestätigen, dass die Hyperkeratose des terminalen Follikelepithels, die Hyperplasie des Follikelepithels und die Perifollikulitis die wesentlichen histopathologischen Merkmale der AI sind. Zusätzlich vermuteten sie, dass diese drei Merkmale sich zeitlich vor einer Follikelruptur ausbilden. Außerdem trat eine epitheliale Hyperplasie an zwei verschiedenen Orten auf: am Infundibulum des terminalen Haarfollikels und an der interfollikulären-Epidermis. Die Autoren sahen zwischen der Hyperplasie der interfollikulären Epidermis bei der AI eine Ähnlichkeit zur Hyperplasie bei einer Psoriasis Erkrankung. Auch vermuteten Laffert et al., dass die Hyperplasie Folge einer inflammatorischen Aktivierung der Keratinozyten und der lokalisierten Stammzellen ist. Anschließend könnte diese Hyperplasie in der Region des terminalen Haarfollikels zur Follikelruptur und Sinustraktbildung beitragen [77].

8. “Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa”[44]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2011	Dänemark	S.Kamp, A.Fiehn, K.Stenderup	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische und stereologische Untersuchung der Haartalgrüsenheit	“Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa”[44]	30

Tabelle 13: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa”[44]

Kamp et al. untersuchten in ihrer 2011 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie die einzelnen Komponenten der Haartalgrüsenheit (PSU) des Haarfollikels mithilfe von einer stereologischen Analyse (Siehe Tabelle 13) [44]. Zuvor wurde anhand der Ergebnisse älterer Studien den apokrinen Schweißdrüsen eine besondere Rolle in der Pathogenese der AI zugeschrieben. Jedoch vermuteten Kamp et al., dass eher die PSU des Haarfollikels eine

besondere Rolle in der Pathogenese spielt. Deshalb verglichen sie die PSU der klinisch nicht betroffenen Haut von AI-Patienten mit der Haut einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei setzten sie einen Fokus auf die folgenden Bestandteile der PSU: das Follikelepithel, das Follikellumen und die Talgdrüse [44].

Aus diesem Grund wurden periläsionale Hautproben von 21 Patienten (n=21) mit neun Hautproben der gesunden Kontrollgruppe verglichen (n=9). Hierzu wurden aus der Axilla und der Leistenregion 4 mm dicke Stanzbiopsien entnommen und diese quantitativ und qualitativ analysiert. Von den periläsionalen Hautproben der AI-Patienten konnten 15 Proben in die Studie eingeschlossen werden. Die restlichen Proben mussten aufgrund fehlender PSU ausgeschlossen werden. Zur quantitativen Analyse wurde eine stereologische Untersuchung des follikulären Gewebevolument, des follikulären Lumenvolumens und des Talgdrüsenolumens durchgeführt. Bei der qualitativen Analyse wurde die Morphologie der Haarfollikel histologisch untersucht und hierbei der Stand der Entzündung und der Vernarbung erfasst [44].

Mithilfe dieser Untersuchungen konnte Talgdrüsenewebe lediglich bei zehn der 15 Haarfollikelbiopsien der AI-Patienten nachgewiesen werden. Jedoch konnte Talgdrüsenewebe bei allen Haarfollikelbiopsien der gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden ($P=0*05$). Zusätzlich betrug das mittlere Talgdrüsenolumen im Haarfollikel der AI-Patienten lediglich ein Siebtel im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ($P=0*03$). Hinsichtlich des Volumens des Follikelepithels und des Follikellumens konnten die Autoren keinen signifikanten Unterschied zwischen den AI-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe nachweisen [44].

Die Ergebnisse wiesen ein verringertes Talgdrüsenolumen in nicht betroffener Haut der AI-Patienten nach. Infolgedessen stellten Kamp et al. die These auf, dass sich das Talgdrüsenewebe zeitlich vor der Ausbildung entzündlicher AI-Läsionen verändert. Zusätzlich erwähnen die Autoren, dass Talgdrüsen beim lokalen Hormonhaushalt zentral mitwirken. Auf dieser Grundlage stellten die Autoren die These auf, dass ein verringertes Talgdrüsenolumen zu einem Ungleichgewicht der proinflammatorischen Zytokine und Chemokine führt. Zusammenfassend kamen Kamp et al. zu dem Schluss, dass fehlendes Talgdrüsenewebe und verringertes Talgdrüsenolumen im Haarfollikel (PSU) eine Rolle bei der Pathogenese der AI spielen [44].

9. "Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions"[74]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2011	Niederlande	H. van der Zee, L. de Ruiten, J. Boer	Fall-Kontroll-Studie	Histomorphologische- und Immunhistochemische -Untersuchung	"Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions"[74]	20

Tabelle 14: Übersicht zur Studie „Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions“[74]

Van der Zee et al. setzten sich in dieser im Jahr 2011 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie zum Ziel, neue Erkenntnisse zu den histopathologischen Vorgängen der AI zu gewinnen (Siehe Tabelle 14) [74]. Im Zuge dessen betrachteten sie die histologischen Veränderungen, die Leukozyteninfiltrate und die Vermehrung der Epithelzellen in der Haut genauer. Diese Merkmale wurden in normal erscheinender perilesionaler Haut, in frühen Läsionen und in chronischen Läsionen untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei legten die Autoren einen besonderen Fokus auf die subklinischen morphologischen Veränderungen vor dem klinisch sichtbaren Ausbruch der Erkrankung [74].

Zu diesem Zweck wurden von zehn chronisch erkrankten AI-Patienten (n=10) im Zuge einer operativen Versorgung entzündlicher Läsionen zehn läsionale Präparate gewonnen. Gleichzeitig wurden aus dem zwei cm großen Randbereich der operativen Präparate wiederum acht perilesionale Präparate mit unauffälliger Haut gewonnen. Zusätzlich wurden Präparate mit frischen Läsionen von sechs AI-Patienten (n=6) innerhalb vier Tagen nach dem ersten Auftreten der Läsionen entnommen. Die Kontrollgruppe bestand aus vier gesunden Teilnehmern (n=4). Ein Teil dieser Präparate wurde mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und anschließend histomorphologisch untersucht. Ein anderer Teil wurde immunhistochemisch eingefärbt, hierzu wurden Antikörper zur Immunophänotypisierung der Leukozyten und zur Darstellung der zellulären Proliferation eingesetzt [74].

In diesen Untersuchungen konnten van der Zee et al. in normal erscheinender periläsionaler Haut bei fünf von acht Hautproben eine leichte psoriasiforme-Hyperplasie der interfollikulären-Epidermis und bei fünf von sieben Hautproben eine Follikelokklusion nachweisen. Zusätzlich zeichneten sich die periläsionalen-Hautproben durch eine geringgradige Einwanderung der Tryptase-positiven Mastzellen, T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen aus [74].

Im Zuge der Untersuchungen der frischen Läsionen konnten van de Zee et al. eine psoriasiforme-Epithelhyperplasie bei drei der sechs Hauptproben nachweisen. Diese Hyperplasie trat im Bereich der interfollikulären-Epidermis auf. Zusätzlich konnten die Forschenden eine Follikelokklusion und Follikeldilatation in allen sechs Hautproben nachweisen. Darüber hinaus konnten sie Abszesse und eingewanderte neutrophile Granulozyten als Zeichen einer akuten Entzündungsreaktion beschreiben. Außerdem konnten sie freiliegende Keratin-Filamente, isolierte Keratinozyten sowie mehrkernige Riesenzellen inklusive phagozytierter Keratin-Filamente in einem Großteil der Hautproben nachweisen (Siehe Abbildung 6). Des Weiteren zeichneten sich die Präparate durch einen Zustrom von Makrophagen, Monozyten, Tryptase-positiven Mastzellen und dendritischen Zellen aus [74].

In den chronischen Läsionen konnten van der Zee et al. die stärkste Ausprägung der psoriasiformen-Hyperplasie in der interfollikulären Epidermis feststellen. Sie vermuteten, dass die Hyperplasie ein Zeichen einer akuten Entzündungsreaktion ist, da diese besonders deutlich in Bereichen oberhalb eines entzündlichen Infiltrates ausgebildet war. Zusätzlich exprimierten diese Zellen vermehrt den Proliferationsmarker Ki67. Außerdem konnten sie einzelne abgelöste Keratinozyten und Stränge von Follikelepithelzellen in der Dermis identifizieren, die ebenfalls diesen Proliferationsmarker exprimierten. Infolgedessen kamen sie zu dem Schluss, dass sich diese Zellen aktiv und schnell vermehren. Als weiteres Zeichen einer akuten Entzündungsreaktion zeigten sich ausgeprägte Abszesse und eine starke Einwanderung neutrophiler Granulozyten, welche sich laut van der Zee et al. in vier von zehn Präparaten zu epithelialisierten Fisteln weiterentwickelten. Des Weiteren konnten Sie eine Follikelokklusion, einen dilatierten Haarfollikel, eine Hyperplasie des Follikelepithels und Tryptase-positive Mastzellen nachweisen. Außerdem konnten van de Zee et al. freie Keratin-Filamente in der Dermis und phagozytiert innerhalb von Riesenzellen beobachten (Siehe Abbildung 6) [74].

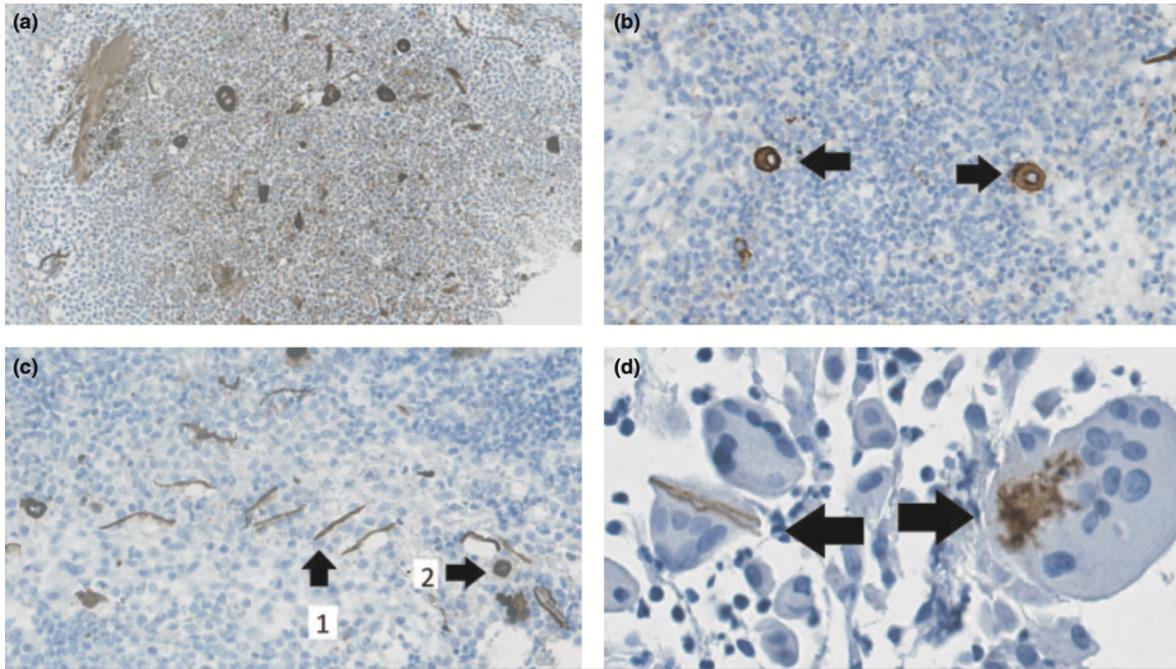


Abbildung 6: Darstellung der Expression und Verteilung von Keratin in Läsionen der AI [74]. Originalabbildung adaptiert aus [van der Zee et al. 2012, Pub. Nr. 74]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687661021869.

(a) Keratinfasern und einzelne abgelöste Keratinozyten (braune Färbung) in einem Abszess einer chronischen HS-Läsion [74].

(b) Einzelne abgelöste Keratinozyten in der Dermis (Pfeile) bei einer chronischen HS-Läsion [74].

(c) Freie Keratinfasern (Pfeil 1) und abgelöste Keratinozyten (Pfeil 2) in der Dermis bei einer frühen Läsion [74].

(d) Phagozytierte Keratinfasern und Überreste in vielkernigen Riesenzellen in einer frühen Läsion (mit Pfeilen gekennzeichnet) [74].

Anhand der Untersuchung der periläsionalen-Hautproben konnten van der Zee et al. keine klare Chronologie der pathogenen Mechanismen bestimmen. Sie konnten nicht herausfinden, ob die Erkrankung mit den histopathologischen Veränderungen wie einer psoriasiformen-Hyperplasie oder und einer folliculären Hyperkeratose beginnt oder zuerst eine Entzündungsreaktion diese Veränderungen hervorruft. Alternativ könnten die histopathologischen Veränderungen wie eine folliculäre Hyperkeratose zu einem Aufstau des Follikelsekretes führen und in einer Entzündungsreaktion resultieren. Jedoch stellten die Autoren die Hypothese auf, dass einwandernde Leukozyten und Zytokine zu den epithelialen Veränderungen in der periläsionalen Haut führen. Infolgedessen vermuteten sie, dass sich die Entzündung aus dem umliegenden Gewebe in die periläsionalen Haut ausbreitet und dort die epithelialen Veränderungen auslöst [74].

Van der Zee et al. konnten herausfinden, dass sich frische Läsionen durch eine psoriasiforme-Hyperplasie, eine Follikelokklusion und Follikeldilatation auszeichnen. Infolgedessen stellten Sie die These auf, dass zuerst der Haarfollikel verstopft und daraufhin durch Druckentlastung

rupturiert. Dabei wird das keratinreiche Follikelsekret frei und löst eine akute Entzündungsreaktion aus. Daraufhin wandern neutrophile Granulozyten ein und es kommt zu einer Abszessbildung. Die bei diesem Vorgang in die Dermis frei werdenden Keratinfasern werden anschließend von mehrkernigen Riesenzellen phagozytiert [74].

Durch die Untersuchungen der chronischen Läsionen kamen van der Zee et al. zu dem Schluss, dass eine voranschreitende Entzündungsreaktion zu wachsenden entzündlichen Infiltraten und Fistelgängen im Gewebe führt. Außerdem stellen sie die These auf, dass dies ein Zeichen für eine Krankheitsprogression darstellt. Zusätzlich vermuteten sie, dass bei der Ruptur des Haarfollikels Ki67+ proliferierenden Keratinozyten in die Dermis freigesetzt werden und sich anschließend Fistelgängen ausbilden. Außerdem konnten die Autoren feststellen, dass die untersuchten AI-Patienten häufig von Juckreiz geplagt waren. Infolgedessen vermuteten Sie einen Zusammenhang zwischen dem Juckreiz und den Tryptase-positiven Mastzellen, die in allen drei Stufen der Läsionen vorzufinden waren [74].

Van der Zee et al. kamen zu dem Schluss, dass pathologische Vorgänge im Gewebe stattfinden, bevor sie klinisch in Form von AI-Läsionen sichtbar werden. Außerdem stellten sie die These auf, dass die Ruptur des Haarfollikels eine Ausbreitung der Entzündung im Gewebe bewirkt und so zur Bildung von Abszessen, Hautknoten und Fisteln führt. Zusätzlich vermuteten die Autoren, dass eine Follikelokklusion, eine psoriasiforme Hyperplasie, mehrkernige Riesenzellen und Keratin-Filamente die wichtigsten histologischen Merkmale sind [74].

10. "Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients"[36]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2013	Schweden	A.Jahns, H.Killasli, D.Nosek	Beobachtungsstudie	Immunfluoreszenz-Mikroskopie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	"Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients"[36]	27

Tabelle 15: Übersicht zur Studie „Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients“[36]

Die Beobachtungsstudie von Jahns et al. aus dem Jahr 2013 untersuchte die bakterielle Besiedlung in den Haarfollikeln der AI-Patienten (Siehe Tabelle 15) [36]. Auf der einen Seite stellte laut den Autoren eine orale Antibiotikatherapie mit Rifampicin in Kombination mit Clindamycin eine wirksame Therapie der AI dar, auf der anderen Seite die orale Gabe von

Immunsuppressiva (z. B. Steroide und anti-TNF-alpha-Antikörper). Infolgedessen stellten sich Jahns et al. die Frage, ob eine bakterielle Entzündung die Krankheitsentstehung beeinflusst. Zu diesem Zweck untersuchten die Forschenden die bakterielle Besiedlung in den Haarfollikeln der AI-Patienten. Dabei setzten sie die folgenden Bakterienspezies in den Fokus: *Staphylococcus Species pluralis*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum* und *Malassezia Species pluralis* [36].

Für die Untersuchungen von Jahns et al. wurden von 27 AI-Patienten (n=27) 49 Präparate gewonnen. Dabei wurden die Präparate zum einen aus der Axilla (n=11), aus der Genitalregion (n=12) und zum anderen aus anderen Bereichen (Rücken oder die Daten sind nicht verfügbar) (n=4) entnommen. Anschließend wurden diese mit monoklonalen und polyklonalen Antikörpern gegen gram positive Bakterien, *Propionibacterium acnes* und *Propionibacterium granulosum* markiert und mithilfe von Immunfluoreszenz-Mikroskopie untersucht. Diese wurden zusätzlich mit DAPI (4', 6'-diamidino-2-phenylindole) eingefärbt, wodurch bakterielle und eukaryotische DNA detektiert werden kann. Zur weiteren Untersuchung der *Staphylococcus spp.* wurde die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung eingesetzt [36].

Die Ergebnisse von Jahns et al. zeigten, dass eine bakterielle Besiedlung bei 17 der AI-Patienten nachgewiesen werden konnte. Diese Bakterien besiedelten die Haut an verschiedenen Lokalisationen, bei zwei der AI-Patienten im Stratum corneum, bei acht der AI-Patienten im Haarfollikel und bei sieben in den Sinustrakten. Die Autoren konnten zeigen, dass die Besiedlung der Haarfollikel entweder in Form einzelner Bakterienzellen (n=5), Mikrokolonien (n=4) oder Biofilmen (n=6) stattfand. Zusätzlich konnten sie zeigen, dass die Bakterien in den Sinustrakten Mikrokolonien (n=5) und Biofilme (n=4) ausbildeten. Ein Biofilm ist laut Jahns et al. ein bakterieller Zellhaufen, der über 1000 Zellen enthält, an einer Oberfläche haftet und in einem begrenzten Bereich liegt. Zusätzlich konnten sie keine Mikroorganismen außerhalb der Haarfollikel, Sinustrakte und apokrinen Schweißdrüsen finden [36]. Außerdem konnten die Autoren am häufigsten mit DAPI markierte nicht typisierte kokkoide Bakterien identifizieren. Zusätzlich lagen diese im Großteil in Form von Biofilmen und Mikrokolonien vor. Ergänzend konnten sie in follikulären Biofilmen DAPI-positive Kokken und *Propionibacterium acnes* nachweisen. Die DAPI-Färbung ermöglichte den Autoren eine eindeutige Unterscheidung zwischen kokkoiden und stäbchenförmigen Bakterien. Als Vertreter der stäbchenförmigen Bakterien konnten Jahns et al. lediglich *Propionibacterium acnes* in den Proben finden [36].

Jahns et al. konnten in ihrer Studie eine regionale Bakterienbesiedlung in den Haarfollikeln und Sinustrakten nachweisen. In diesem Zusammenhang stellten die Forschenden die These auf, dass die ersten pathogenen Mechanismen in den Haarfollikeln und Sinustrakten stattfinden. Zusätzlich vermuteten sie, dass die Bakterienbesiedlung und Biofilmbildung in den

Sinustrakten einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben. Eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Dementsprechend widerlegten Jahns et al. die These, dass der *Staphylococcus aureus* an der Krankheitsentstehung beteiligt ist [36].

11. "Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support"[17]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2013	U.S.A., Dänemark, Deutschland	F.Danby, G.Jemec, W.Marsch	Fall- Kontroll- Studie	Histomorpho- logische Untersuchung der epithelialen Unterstützung sstrukturen der PSU	"Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support"[17]	29

Tabelle 16: Übersicht zur Studie „Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support"[17]

Danby et al. entschieden sich dafür, in ihrer 2013 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie die epithelialen Unterstützungsstrukturen der folliculären Haartaldrüseneinheit (PSU) in der Haut der AI-Patienten histologisch zu untersuchen (Siehe Tabelle 16) [17]. Die Autoren gehen davon aus, dass die Entzündung bei der AI im Haarfollikel beginnt und zu einem pathologischen Umbau der PSU führt. Infolgedessen wollen sie die Verbindungsstrukturen des Haarfollikels untersuchen und neue Erkenntnisse zu den pathologischen Veränderungen gewinnen [17].

Zu diesem Zweck wurde die Basalmembranzzone der läsionalen und periläsionalen Haut der AI-Patienten mit der Haut einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dazu wurden 65 Präparate von 20 AI-Patienten (n=20) und neun Präparate von neun gesunden Kontrollpersonen (n=9) entnommen. Daraufhin wurden die epithelialen Unterstützungsstrukturen der Basalmembranzzone mithilfe der PAS-Reaktion eingefärbt [17].

Die Untersuchungen von Danby et al. zeigten, dass sich die sebofollikulären-Verbindungen in der Haut der AI-Patienten mithilfe der PAS-Reaktion kaum anfärben ließen. Diese mangelnde Anfärbbarkeit konnten sie in den läsionalen und periläsionalen Hautproben der AI-Patienten feststellen. Jedoch konnten die sebofollikulären-Verbindungen in der Haut gesunder Probanden deutlich angefärbt werden. Zusätzlich konnten die Forschenden eine starke Anfärbbarkeit der Sinustrakte und der Basalmembran in der Haut der AI-Patienten nachweisen.

Dabei trat diese starke Anfärbbarkeit unabhängig vom Entzündungsstatus auf. Außerdem konnten sie feststellen, dass besonders viele Entzündungszellen rund um die sebfollikulären-Verbindungen im Bereich einer verdünnten Basalmembranzzone vorhanden waren. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass sich die dermoepidermalen Verbindungszonen rund um die apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen sowie die dermalen Tunnel mithilfe der PAS-Reaktion stark anfärben ließen [17].

Danby et al. kamen zu dem Schluss, dass die mangelnde PAS-Positivität der Basalmembranzzone auf eine Fragilität der sebfollikulären-Verbindungen hinweist. Zusätzlich stellten sie die These auf, dass diese Fragilität das Einwandern von Entzündungszellen erleichtert und zu einer erhöhten Anfälligkeit für Schädigungen, undichte Verbindungsstellen und Rissen führt. Infolgedessen vermuteten sie, dass der aufgestaute Haarfollikel leichter rupturiert, das entzündliche Infiltrat ins Gewebe freigesetzt wird und anschließend eine akute Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Außerdem stellten sie die These auf, dass die Fragilität der sebfollikulären-Verbindungen auch die Freisetzung von freien Stammzellen begünstigt. Anschließend könnten diese proliferierenden Stammzellen die AI-typischen epithelialisierten-Sinustrakte und Fistelsysteme im Gewebe ausbilden [17].

12. “Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa”[49]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2015	Deutschland	A.Lima, I.Karl, T.Giner	Fall-Kontroll-Studie	Immunhistochemische- und Western Blot Untersuchung des Epithels	“Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa” [49]	22

Tabelle 17: Übersicht zur Studie „Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa”[49]

Lima et al. setzten sich in ihrer 2015 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie zum Ziel, die Rolle der Keratinozyten und neutrophilen Granulozyten in der Epidermis der AI-Patienten in der Pathogenese der AI zu bestimmen (Siehe Tabelle 17) [49].

Für diese Untersuchungen wurden 47 Hautproben von 22 AI-Patienten (n=22) gewonnen und mit einer unklaren Anzahl gesunder Hautproben verglichen (n= in der Studie nicht angegeben). Dafür wurden Präparate aus läsionaler und periläsionaler Haut entnommen. Anschließend wurden die Präparate immunhistochemisch untersucht und die spezifischen Proteine mithilfe

eines molekularbiologischen Analyseverfahrens (Western Blot) bestimmt. Im Zuge dessen wurde die Lokalisation und Expression von entzündungsfördernden Molekülen untersucht. Dabei setzten die Autoren IL-17, die Komponenten der Inflammassome (NLRP3 und Caspase-1), S100A8 und S100A9 in den Fokus [49].

In den Untersuchungen konnten Lima et al. eine signifikante Zuwanderung von Interleukon-17 positive Immunzellen nachweisen. Diese Zuwanderung konnte in der läsionalen und periläsionalen Haut der AI-Patienten beschrieben werden. Infolgedessen vermuteten die Autoren, dass diese Zellen eine akute Entzündungsreaktion hervorrufen. Daneben konnten sie in der läsionalen-Epidermis vermehrt NLRP-3, Caspase-1, S1008 und S1009 finden. Zusätzlich konnten sie eine Zuwanderung von IL-17 sezernierenden neutrophilen Granulozyten in entzündlich veränderten Präparaten feststellen. Aus diesem Grund vermuteten sie, dass IL-17 positiven Zellen im Zusammenspiel mit entzündlichen Molekülen und IL-17 sezernierenden neutrophilen Granulozyten eine Entzündungsreaktion auslösen. Außerdem konnten sie feststellen, dass die Zytokeratine 5 und 6 in den oberen Epidermisschichten verstärkt exprimiert wurden. Daher vermuteten sie, dass die verstärkte Zytokeratin-Expression auf eine epidermale Hyperproliferation hindeutet (siehe Abbildung 7) [49].

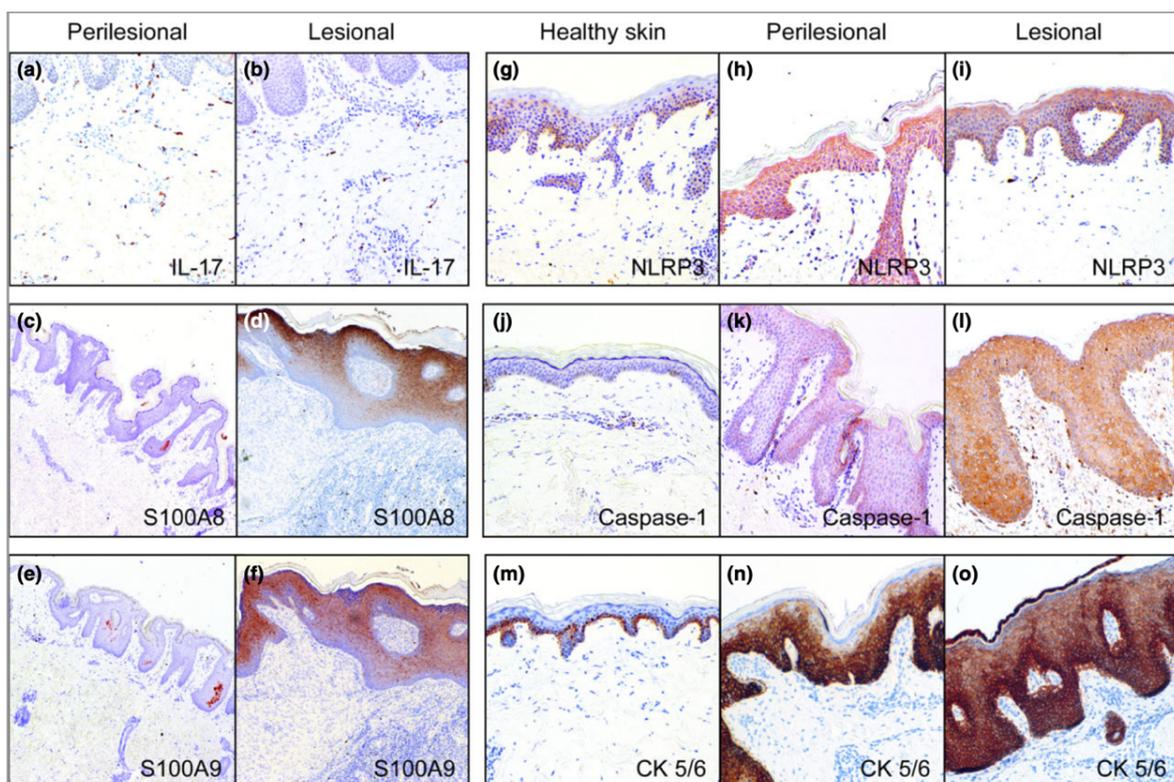


Abbildung 7: Expression von Interleukin IL-17, S100A8/S100A9 und den Inflammassom-Komponenten NLRP3 und Caspase-1 bei AI-Patienten. Periläsionale (a, c, e, h, k, n), läsionale (b, d, f, i, l, o) und gesunde Hautproben (g, j, m) (Vergrößerung*100) [49]. Originalabbildung adaptiert aus [Lima et al. 2016, Pub. Nr. 49] Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687661389374.

Aufgrund dieser Ergebnisse kamen Lima et al. zu dem Schluss, dass IL17+-Zellen zu Beginn der Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle spielen. Außerdem konnten sie zeigen, dass Zellen in der Epidermis die Moleküle NLRP-3, IL1-b und S100A8 und S100A9 sezernieren. Abschließend stellten sie die These auf, dass diese Einflussfaktoren einzeln oder im Zusammenspiel die Aktivierung des angeborenen Immunsystems begünstigen und zu einer chronischen Entzündung bei der AI beitragen [49].

13. “Increased Expression of Integrin $\alpha6\beta4$ in the Basement Membrane Zone Lining the Sebaceous Glands in Hidradenitis Suppurativa”[11]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2015	Niederlande	J.Blok, I.Janse, B. Horváth	Fall- Kontroll- Studie	Histomorphologische Untersuchung und Immunfluoreszenz- Mikroskopie der PSU	“Increased Expression of Integrin $\alpha6\beta4$ in the Basement Membrane Zone Lining the Sebaceous Glands in Hidradenitis Suppurativa”[11]	25

Tabelle 18: Übersicht zur Studie “Increased Expression of Integrin $\alpha6\beta4$ in the Basement Membrane Zone Lining the Sebaceous Glands in Hidradenitis Suppurativa”[11]

Blok et al. entschieden sich in ihrer 2015 durchgeführten Fall-Kontroll-Studie dafür, die Glykoproteine der Basalmembranzzone (BMZ) in der periläsionalen Haut der AI-Patienten zu untersuchen und ihre Rolle in der Pathogenese der AI zu bestimmen (Siehe Tabelle 18) [11]. Aus diesem Grund untersuchten sie die folgenden Komponenten der BMZ: Kollagen Typ XVII, Kollagen Typ VII, Laminin-332 und Integrin $\alpha6$ und $\beta4$ [11].

Für diese Untersuchungen wurden periläsionalen Hautproben von 17 AI-Patienten (n=17) und zum Vergleich Hautproben von acht Probanden einer gesunden Kontrollgruppe (n=8) gewonnen. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Hautproben Talgdrüsengewebe enthalten. Infolgedessen wurden die periläsionalen-Hautproben von sieben AI-Patienten (n=7) mit den Hautproben von sechs Probanden einer gesunden Kontrollgruppe (n=6) verglichen. Anschließend wurden die Hautproben mithilfe der PAS-Reaktion („periodic acid Schiff reacton“) eingefärbt und durch eine Immunfluoreszenzmikroskopie untersucht. Anschließend untersuchten Blok et al. diese eingefärbte Hautproben, um die Epidermis der PSU mit der Epidermis zwischen zwei Haarfollikeln (interfollikulär) zu vergleichen [11].

Die Ergebnisse von Blok et al. zeigten keine signifikant veränderte PAS-Anfärbbarkeit im Bereich der PSU im Vergleich zu der interfollikulären-Epidermis und zu der Epidermis der gesunden Kontrollgruppe. Allerdings zeigte sich eine signifikant erhöhte PAS-Anfärbbarkeit der Integrine Alpha 6 und Beta 4 im Bereich der Basalmembranzzone der Talgdrüsen [11].

Blok et al. nahmen an, dass die Erhöhung der Integrine Alpha 6 und Beta 4 in den Talgdrüsen durch ein verändertes Mikrobiom hervorgerufen wird, wie es beispielsweise in den intertriginösen Hautbereichen auftritt. Die Autoren fügten hinzu, dass diese Integrine den alpha 6/beta-4-Komplex bilden, als heterodimerer Transmembranrezeptor fungieren, adhäsive Funktionen haben und als Signalmoleküle dienen. Infolgedessen kamen Blok et al. zu dem Schluss, dass die Integrine Alpha 6 und Beta 4 eine Rolle bei den pathologischen Entzündungsprozessen der AI spielen und als Therapieansatz dienen können [11].

14. “Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization? Is It Friction or Fiction?”[13]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2017	Niederlande	J.Boer	Beobachtungsstudie	Histomorphologische und klinische Untersuchung von Hautläsionen	“Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization ? Is It Friction or Fiction?”[13]	14

Tabelle 19: Übersicht zur Studie „Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization? Is It Friction or Fiction?”[13]

Boer beschäftigte sich in seiner 2017 durchgeführten Beobachtungsstudie mit der Frage, ob mechanischer Stress in der Pathogenese der AI eine Rolle spielt und ein Köbner-Phänomen auftritt (Siehe Tabelle 19) [13]. Dabei lag laut Boer ein Köbner-Phänomen (isomorpher Reizeffekt) vor, wenn an zuvor unbeteiligter Haut nach einer Traumatisierung eine entsprechende Hauterkrankung entsteht. Die AI-Läsionen treten zu Beginn der Erkrankung typischerweise in der axillären oder anogenitalen Region auf. Außerdem fügte der Autor hinzu, dass im Krankheitsprogress auch andere Regionen betroffen werden wie die Unterbrustfalte oder auf Höhe des Hosenbundes. In diesen Regionen liegen wenige apokrine Schweißdrüsen vor und sind daher atypische Regionen der AI. Zusätzlich ergänzte Boer, dass häufig Läsionen in diesen Regionen bei AI-Patienten mit Adipositas entstehen, da dort vermehrt Haut auf Haut oder Stoff auf Haut reibt [13].

Zu diesem Zweck wählte Boer 14 Patienten (n=14) mit typischen AI-Läsionen und ektopen AI-Läsionen am Abdomen in Höhe des Hosenbundes aus. Zusätzlich verteilte er Fragebögen zu den Umweltfaktoren wie Gewicht, Familienanamnese, Rauchverhalten und Krankheitsdauer und wertete diese anschließend aus. Außerdem wurden bei sieben der AI-Patienten (n=7) ektopye Läsionen auf Hosenbundeshöhe chirurgisch saniert, dabei Hautpräparate gewonnen und diese Präparate mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt und histomorphologisch untersucht. Des Weiteren teilte er den Schweregrad der AI bei den ausgewählten Patienten anhand der Hurley-Klassifikation I-III ein. Diese Einteilung nahm er anhand des klinischen Bildes an der am stärksten betroffenen Region vor [13]. Dabei nutzte er die verfeinerte Hurley-Klassifizierung von Rondags et al.: das Stadium I liegt bei vereinzelt Abszessen, ohne Fistelgänge und Narben vor. Beim Stadium II tritt eine Kombination von Abszessen, Fistelgängen und Narben auf. Im Stadium III ist liegt einer flächiger Befall von multiplen Abszessen, Fistelgängen und Narben vor [57].

Durch die Auswertung der Fragebögen konnte Boer feststellen, dass die Läsionen erstmalig bei allen AI-Patienten (n=14) in den typischen Regionen (z. B. in der Achsel oder Leiste) auftraten. Außerdem konnte er herausfinden, dass sich im Verlauf auf Hosenbundhöhe weitere ektopye AI-Läsionen ausbildeten. Des Weiteren fügte er hinzu, dass bei einigen AI-Patienten ein Gewichtsverlust oder eine Adipositas-Chirurgie eine Rückbildung dieser Läsionen bewirkte. Bei der histologischen Untersuchung der ektopen Läsionen (n=7) konnte Boer eine Follikelokklusion und eingewanderte Abwehrzellen (z. B. neutrophile Granulozyten) identifizieren. Diese Veränderungen traten entweder isoliert oder in Kombination mit einer psoriasiformen-Hyperplasie, einer Riesenzell-Infiltration oder fibrotischen Veränderungen auf. Infolgedessen konnte Boer in den sieben Hautproben die typischen histopathologischen Merkmale der AI nachweisen. Außerdem konnte er bei der klinischen Untersuchung der AI-Läsionen (n=14) feststellen, dass sich alle AI-Patienten in dem chronischen Stadium der Erkrankung befanden. Dabei entsprach der Schweregrad der AI bei acht AI-Patienten (n=8) dem Stadium I der Hurley-Klassifikation, bei sechs AI-Patienten (n=6), dem Stadium II der Hurley-Klassifikation. Außerdem konnte er bei einem Patienten (n=1) eine drainierende Fistel auf Höhe des Hosenbundes finden. Zusätzlich konnte er ektopye Läsionen auf Hosenbundhöhe bei 14 AI-Patienten (n=14) nachweisen. Diese ektopye Läsionen waren durch typische histopathologische Merkmale der AI gekennzeichnet: entzündlich veränderte Haarfollikel, entzündliche Knoten und Abszesse [13].

Die Ergebnisse von Boer konnten nachweisen, dass die ektopye Läsionen am Abdomen klinisch und histopathologisch identisch zu den typischen AI-Läsionen waren. Infolgedessen vermutete der Autor, dass mechanischer Stress und Verletzungen bei der Entstehung von entzündlichen AI-Läsionen mitwirken. So kam der Autor zu dem Schluss, dass die klinischen und histopathologischen Kriterien erfüllt wurden und folglich ein Köbner-Phänomen auftritt.

Außerdem stellte er die These auf, dass das Köbner- Phänomen eine Erklärung für die interindividuelle topografische Verteilung der AI-Läsionen bietet. Zuletzt empfiehlt er, dass mechanischer Stress an der Haut frühzeitig reduziert werden soll, um AI-Läsionen zu verhindern [13].

15. “Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units?”[38]

Publikation	Land	Autoren	Studientyp	Methodik	Titel	Teilnehmer
2017	Niederlande	I.Janse, J.Blok, G.Diercks	Fall- Kontroll- Studie	Histomorpho- logische Untersuchung und Immunfluoreszenz- Mikroskopie	“Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units?”[38]	27

Tabelle 20: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units?”[38]

Janse et al. untersuchten in ihrer 2017 durchgeführten Studie die Bedeutung der Zytokeratinen (CK) für die Krankheitsentwicklung der AI. Hierzu verglichen sie die CK-Expression der entzündungsfreien Haarfollikelepidermis der AI-Patienten mit der Haarfollikelepidermis der gesunden Kontrollgruppe (Siehe Tabelle 20) [38]. Dabei zählten die Autoren das interfollikuläre-Epithel und das infundibuläre Epithel zur Epidermis, da diese die gleichen histologischen Merkmale besitzen. Daneben teilten sie die restlichen Strukturen des Hautanhangsgebildes dem Haarfollikel zu [38].

Für die Untersuchungen entnahmen Janse et al. von 17 AI-Patienten (n=17) 34 Haarfollikel-Biopsien aus läSIONaler und periläsionaler Haut. Zusätzlich wurden von zehn Probanden der gesunden Kontrollgruppe (n=10) zehn Haarfollikel-Biopsien entnommen. Dabei enthielten 16 der Hautproben (n=16) keine interfollikuläre und infundibuläre Epidermis. Infolgedessen wurden diese Hautproben aus der Studie ausgeschlossen. Aus diesem Grund wurden 21 Hautproben von AI-Patienten (n=21) und sieben Hautproben (n=7) von Probanden der gesunden Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Anschließend färbten Janse et al. die Proben mit Hämatoxylin-Eosin und untersuchten diese histomorphologisch. Zusätzlich markierten sie die Proben mit Antikörpern gegen die CK (1,2e,10,14,15,16,17& 25) und untersuchten diese immunhistochemisch. Bei diesen Untersuchungen wurden die folgenden Abschnitte der Hautproben in den Fokus gesetzt: die interfollikuläre-Epidermis, die Talgdrüse der PSU, das Infundibulum, der Isthmus und der Bulbus des Haarfollikels [38].

In den histomorphologischen Untersuchungen konnten Janse et al. feststellen, dass die Haarfollikel in allen Hautproben (n= 28) strukturell physiologisch sind. Dabei konnten sie eine Hyperkeratose in der interfollikulären und infundibulären Epidermis bei zwölf periläsionären AI-Hautproben (n=12) und in bei sieben läsionären AI-Hautproben (n=7) nachweisen. Außerdem konnten sie bei der Immunfluoreszenzmikroskopie feststellen, dass die Expression von CK16 in der interfollikulären und infundibulären Epidermis der läsionalen-Hautproben im Vergleich zu den gesunden Hautproben erhöht ist (Siehe Abbildung 8). Daneben zeigten sie, dass die anderen untersuchten Zytokine (CK1, CK2e, CK10, CK14, CK15, CK17, CK25) gleichermaßen in der Haut der AI-Patienten sowie in der Haut der gesunden Probanden verteilt sind [38].

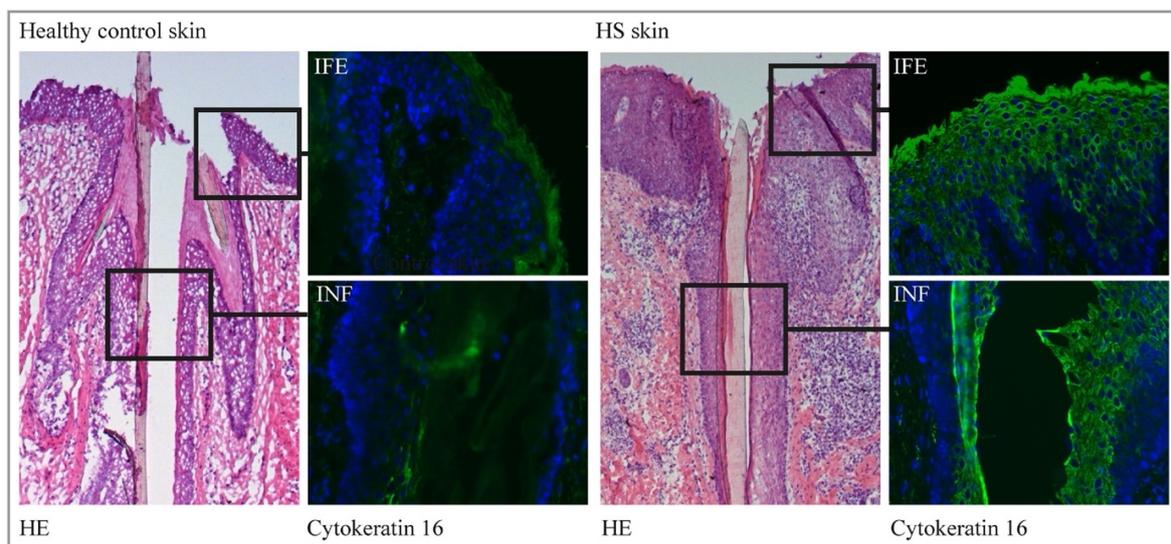


Abbildung 8: Hämatoxylin und Eosin (HE) und Zytokeratin 16- Immunfluoreszenzfärbung der interfollikulären Epidermis (INF) und der infundibulären Epidermis (IFE), in gesunder Kontroll- und AI-Haut. Die Farbeintensität von CK16 zeigt sich bei AI in der INF und IFE höher als bei den gesunden Kontrollpersonen [38]. Originaltabelle adaptiert von [Janse et al. 2017, Pub. Nr. 38]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5686431224228.

Janse et al. konnten in der interfollikulären und infundibulären Epidermis der läsionalen Hautproben eine erhöhte CK16-Expression nachweisen. Außerdem trat diese erhöhte CK16-Expression ausschließlich in der läsionären und nicht in der periläsionären AI-Haut auf. Infolgedessen stellten die Autoren die These auf, dass CK16 erst später im Krankheitsprozess verstärkt exprimiert wird. Des Weiteren vermuteten sie, dass diese Erhöhung durch epidermale Traumata, mechanische Reizung der Haut oder eine infundibuläre Hyperkeratose bedingt ist. Daneben konnten die Autoren keine veränderte CK-Expression in der PSU feststellen. So kamen Janse et al. zu dem Schluss, dass die AI keine Erkrankung der Haartaldrüsenheit (PSU), sondern der infundibulären Epidermis ist [38].

6 Diskussion

Dieses Kapitel widmet sich einer kritischen Begutachtung der Theorien zur Histopathologie der AI und der Methodik dieser systematischen Übersichtsarbeit.

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die charakteristischen histopathologischen Merkmale der AI zu identifizieren. Gleichzeitig soll untersucht werden, mit welchen pathogenen Mechanismen diese Merkmale verknüpft sind und zusätzlich, ob sich eine Chronologie der Vorgänge anhand der Merkmale identifizieren lässt. Die ersten histopathologischen Studien fokussierten sich auf den Ursprung der Erkrankung. Eine besondere Rolle in der Pathogenese der AI wurde im 19. Jahrhundert den apokrinen Schweißdrüsen zugeschrieben [73]. In Studien der 1990er-Jahre zeigte sich ein heterogenes histomorphologisches Muster. Als erstes einheitliches Merkmal wurde die Follikelokklusion im Bereich des Infundibulum beschrieben. Die Forschenden stellten die These auf, dass die Verstopfung des Haarfollikels zu einem Aufstau des Drüsensekretes und sekundär zu einer Destruktion der apokrinen Schweißdrüsen führt [41]. Anhand dieser Theorie liegt der Ursprung der Erkrankung im Haarfollikel, einem Bestandteil der Haartalgdrüseneinheit [12]. In Ihrer Studie aus dem Jahr 1997 stellten Jemec et al. eine intraindividuelle homogene Histomorphologie fest. Aus diesem Grund bezeichneten sie die AI als eine eigene Krankheitsentität. Die Merkmale einer Follikelokklusion, einer entzündlichen Zystenbildung und einer Sinustraktbildung lagen in Kombination bei 86 Prozent der untersuchten Hautproben vor [42]. Eine im Jahr 2010 durchgeführte Studie von Laffert et al. identifizierte weitere histomorphologische Kriterien. Bei einem Großteil der Hautproben konnten die Forschenden eine folliculäre Hyperkeratose, eine Perifollikulitis und eine Follikelokklusion nachweisen. Als zuvor noch nicht beschriebenes Merkmal wurde bei über der Hälfte der Hautproben eine Hyperplasie des Follikelepithels festgestellt. Zusätzlich konnte erstmalig bei knapp der Hälfte der Hautproben interfollikulär eine epidermale psoriasiforme-Hyperplasie beschrieben werden. Darüber hinaus entwickelten Laffert et al. die Theorie, dass eine lokale Entzündung eine pathologische Reaktion der Keratinozyten bewirkt. Diese Reaktion könnte sich in Form einer folliculären Hyperkeratose, eines hyperplastischen Follikelepithels und einer epidermalen psoriasiformen-Hyperplasie präsentieren. Eine Entzündung im Bereich der epidermalen Stammzellregion könnte zu der Epithelhyperplasie beitragen und zusätzlich bei der Ausbildung epithelialisierter Hauttunnel mitwirken. Die Forschenden Laffert et al. stellten die These auf, dass die Hyperkeratose und die Perifollikulitis der Follikelruptur im Krankheitsprozess vorausgehen [76]. Anschließend konnten Laffert et al. in einer im Jahr 2011 durchgeführten Studie die folliculäre Hyperkeratose, die Perifollikulitis und die Hyperplasie des Follikelepithels als die drei Hauptmerkmale der AI bestimmen. Dabei entwickelten die Forschenden die

Theorie, dass alle drei Merkmale der Follikelruptur zeitlich vorausgehen [77]. In ihrer im Jahr 2011 durchgeführten Studie beschrieben van der Zee et al. die Follikelokklusion, die interfollikuläre psoriasiforme-Hyperplasie, die mehrkernigen Riesenzellen und die freien Keratinfasern als die wichtigsten histologischen Merkmale. Die Ausbildung von Sinustrakten und epithelialisierten Fistelgängen konnte in fortgeschrittenen Läsionen nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde angenommen, dass sich die Entzündung im Gewebe weiter ausbreitet und zu einem leichten Zustrom von Leukozyten und einer Erhöhung des Zytokinspiegels führt. Diese Entzündungsreaktion könnte wiederum die epithelialen Veränderungen der periläsionalen-Hautproben verursachen. Infolgedessen vermuteten die Forschenden, dass die pathogenen Mechanismen der AI bereits vor dem Auftreten der klinischen Läsionen aktiviert werden. Darüber hinaus wurde angenommen, dass diese pathogenen Mechanismen eine Follikelokklusion und im Verlauf eine Follikeldilatation und eine Zystenbildung bewirken. Demzufolge gingen die Forschenden davon aus, dass beim Voranschreiten des entzündlichen Prozesses die Zyste rupturiert und der keratinreiche Zysteninhalt in das umliegende Gewebe gelangt. Dieser Prozess könnte eine neutrophile Entzündung begünstigen und in einer Abszessbildung resultieren. Darüber hinaus stellten die Forschenden die These auf, dass anschließend mehrkernige Riesenzellen ins Gewebe einwandern, um mit Hilfe von Phagozytose die freigesetzten Keratinfasern zu beseitigen. Außerdem wurde vermutet, dass bei der Follikelruptur einzelne freie Ki67+ Keratinozyten und Ki67+ Keratinozyten-Stränge ins umliegende Gewebe freigesetzt werden. Diese Ki67+ Keratinozyten könnten die Vorläufer der Sinustrakte und Fistelgänge sein [74]. Zusätzlich entwickelten Danby et al. im Jahr 2013 die Theorie, dass eine Fragilität der sebofollikulären-Verbindungen in der Haartalldrüseneinheit zu einer Anfälligkeit für Traumata, Leckage und Rupturen führt. So könnten freie Stammzellen ins umliegende Gewebe gelangen und zur Bildung epithelialisierter Sinustrakte beitragen [17]. Janse et al. konnten in ihrer 2017 durchgeführten Studie eine erhöhte Expression des Zytokeratins 16 in der interfollikulären und infundibulären Epidermis der Läsionen nachweisen. Diese Veränderungen konnten in der Epidermis der Haartalldrüseneinheit nicht nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Ergebnisse kamen die Forschenden zu dem Schluss, dass die AI eine Erkrankung der infundibulären Epidermis darstellt, anstatt wie zuvor vermutet der Haartalldrüseneinheit [38].

6.2 Diskussion der Methoden

Das Studiendesign einer systematischen Übersichtsarbeit ermöglicht eine stärkere Aussagekraft als Einzelstudien. Dabei wird ein größeres Gesamtkollektiv an AI-Hautproben untersucht und deren Ergebnisse werden miteinander verglichen. So können anhand einer Vielzahl von Ergebnissen zuverlässige Schlussfolgerungen gezogen werden. In diese systematische Übersichtsarbeit konnten 15 Studien zur Histopathologie der AI eingeschlossen werden. Dabei wurden Studien aus einem Zeitraum von über 40 Jahren (1980-2021) in die Literatursuche einbezogen. Infolgedessen lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die histopathologischen Merkmale der AI nur selten untersucht wurden. Daneben wurden Studien mit heterogenen Patientengruppen bestehend aus Europäern und US-Amerikanern in die Arbeit eingeschlossen. Anhand der ähnlichen Ergebnisse kann auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patienten in Europa und dem US-amerikanischen Raum geschlossen werden. Jedoch konnten keine Studien analysiert werden, welche die histopathologischen Merkmale der AI-Patienten aus dem asiatischen, afrikanischen oder südamerikanischen Raum untersuchten. Dementsprechend lassen sich die Ergebnisse der Studien nur verlässlich auf den europäischen oder nordamerikanischen Raum übertragen. Zusätzlich ist anzumerken, dass diese systematische Übersichtsarbeit lediglich retrospektiver Natur ist. Anhand der Erkenntnisse lassen sich keine verlässlichen Aussagen zu Kausalzusammenhängen treffen, da ein nicht erfasster Störfaktor („Confounder“) das Ergebnis beeinflussen könnte [10]. In diesem Zusammenhang lässt sich nicht ausschließen, dass beispielsweise wichtige pathophysiologische Einflussfaktoren der AI unentdeckt geblieben sind oder wiederum anderen eine größere Bedeutung zugeschrieben wurde. Der Lesende erhält eine Übersicht und Zusammenfassung über die wichtigsten Hauptaussagen der aktuellen Forschungslage zur Histopathologie der AI. Die Zusammenführung der wichtigsten Erkenntnisse zu den histopathologischen Merkmalen der AI ermöglicht einen beschleunigten Transfer der wissenschaftlichen Erkenntnisse. So können diese Erkenntnisse im klinischen Alltag schneller Anwendung finden [4]. Bei der Identifizierung der relevanten Literatur kann es zu verschiedenen Formen der Verzerrungen (Bias) kommen. Auch diese Arbeit kann sich dem möglichen Einfluss dieser Verzerrungen auf die Ergebnisse und die Bewertung der Ergebnisse nicht entziehen. Der erste Fehler, der zu Verzerrungen führen kann, ist der Publikationsfehler („publication bias“): Denn Resultate vieler Studien werden nie publiziert, sodass deren Ergebnisse in keiner Literatursuche berücksichtigt werden können [32]. Außerdem werden Studien mit positiven Ergebnissen schneller und häufiger veröffentlicht, was zu einer Verzerrung der Gesamtergebnisse führt [64]. Eine weitere Verzerrung kann durch Sprachenfehler („language bias“) entstehen: Denn Studien haben einen geringen bis keinen globalen Einfluss, wenn Sie in einer unbekanntem Zeitschrift in ihrer Landessprache publiziert wurden [21]. Folglich lassen sich diese Studien durch eine Literaturrecherche in der Datenbank

PubMed nicht identifizieren. Diese möglichen Verzerrungen konnten auch in dieser systematischen Übersichtsarbeit nicht vermieden werden. Der Großteil der eingeschlossenen Studien dieser systematischen Übersichtsarbeit sind Fall-Kontroll-Studien und teilweise nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien. Diese Studien besitzen eine geringere wissenschaftliche Aussagefähigkeit (Evidenz) als randomisierte kontrollierte Studien [64]. Bei allen eingeschlossenen Studien wurden die Hautläsionen der AI-Patienten histologisch untersucht. Dazu mussten Präparate entweder chirurgisch oder bioptisch entnommen werden. Diese Eingriffe mussten ethisch gerechtfertigt sein und fanden meist im Rahmen einer chirurgischen Sanierung der Läsionen statt. Der Zeitpunkt und das Ausmaß dieser Eingriffe lassen sich schwer voraussagen oder steuern. Diese Punkte könnten die Entwicklung eines randomisierten und kontrollierten Studiendesign zur Histopathologie der AI erschweren und den aktuellen Mangel an kontrollierten randomisierten Studien erklären. Die Teilnehmerzahl der Studien lag zwischen elf und 111 Personen, wobei bei einem Großteil der Studien (67 %) die Teilnehmerzahl unter oder bei 30 Personen lag. Es wird angenommen, dass sich diese niedrige Teilnehmerzahl durch die niedrige Prävalenz und den hohen Anteil an nicht diagnostizierten Betroffenen erklären lässt. Diese beiden Faktoren könnten die Identifizierung und Gewinnung von Studienteilnehmenden erschweren.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Die einzelnen Hypothesen der eingeschlossenen Studien können zu einer gemeinsamen pathophysiologischen Theorie der AI vereint werden. Demnach liegt zu Beginn der pathophysiologischen Prozesse eine subklinische Entzündung im Gewebe vor. Es wird vermutet, dass diese Entzündung über entzündliche Zytokine und Entzündungszellen vermittelt wird und die Keratinozyten zur Ausbildung pathologischer Veränderungen im Haarfollikel stimuliert werden [74]. Diese subklinische Entzündung lässt sich histologisch als Perifollikulitis beschreiben. Nach der Studie von Laffert et al. könnte diese Zytokin-vermittelte Hyperproliferation der Keratinozyten zur Hyperkeratose und Hyperplasie des infundibulären Epithels beitragen und so die Okklusion als einen primären und zentralen Prozess begünstigen [76]. Aus dieser follikulären Okklusion könnte eine Stasis des Follikelinhaltes mit einer Zystenbildung und einer Dilatation des Haarfollikels resultieren. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Hoffman et al. wurde die These aufgestellt, dass die im Haarfollikel eingeschlossenen Bakterien die apokrine Drüsenproduktion beeinflussen und die typische massive kutane Reaktion des angeborenen Immunsystems initiieren [31]. Wolk et al. ergänzten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit, dass diese eingeschlossenen Bakterien gemeinsam mit schadenassoziierten molekularen Mustern („damage associated molecular pattern“/DAMP) zur Stimulation der Entzündungszellen führen könnten. Diese stimulierten Entzündungszellen könnten L-1 β und TNF-alpha ausschütten, wodurch die Entzündung

vorangetrieben und eine Haarfollikelruptur hervorgerufen wird [82]. Dabei wird vermutet, dass die Haarfollikelruptur zusätzlich durch eine Fragilität der epithelialen Unterstützungsstrukturen des Haarfollikels bedingt ist [17]. Infolgedessen könnten die zuvor eingeschlossenen Moleküle einer dermalen immunologischen Umgebung ausgesetzt werden, die eine andere Toleranz aufweist als die der follikulären Einheit. Des Weiteren wird von den Forschenden angenommen, dass bei der Follikelruptur Material freigesetzt wird, das einzelne Ki67+Keratinocyten und freie Keratinfilamente enthält [74]. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit ergänzten Nguyen et al., dass die Follikelruptur eine akute Immunreaktion provoziert, die durch Neutrophile, Monozyten und T-Helferzellen-1- und T-Helferzellen-17-Zytokine vermittelt wird. Darüber hinaus gehen die Forschenden davon aus, dass nach dem ersten akuten Ereignis die chronische Entzündung durch eine kontinuierliche Infiltration von neutrophilen Granulozyten über Lipocalin-2 aufrechterhalten wird [52,81]. Dabei wird angenommen, dass diese entzündlichen Prozesse zu der krankheitstypischen Abszessbildung im umliegenden Gewebe führen. Außerdem könnten die entzündlichen Prozesse bewirken, dass mehrkernige Riesenzellen ins Gewebe einwandern, um mittels Phagozytose die freien Keratinfilamente zu entfernen. Die chronischen Läsionen der AI-Patienten sind typischerweise geprägt durch Sinustrakte und drainierende Fisteln. Diese epithelialisierten-Hohlräume könnten entweder durch eine entzündliche Stimulation der epidermalen Stammzellen oder durch eine Freisetzung der einzelnen Ki67+Keratinocyten bedingt sein [74]. Darüber hinaus stellten Del Duca et al. die Hypothese auf, dass diese epithelialisierten-Hohlräume ein günstiges Habitat für Biofilm-produzierende Bakterien schaffen, das wiederum eine kontinuierliche Inflammation des Gewebes begünstigt [18]. Zusätzlich gehen Wolk et al. davon aus, dass diese Veränderungen zu einer suppurativen Inflammation der gesamten anatomischen Region führen. Dabei vermuten führende Forschende, dass im Verlauf der fortschreitenden Erkrankung das systemische Immunsystem rekrutiert wird und so der chronische Entzündungsprozess in der Haut aufrechterhalten wird [31]. Darüber hinaus wird angenommen, dass das angeborene und erworbene Immunsystem zu diesem Zeitpunkt die Kontrolle über die Entzündung im Gewebe verloren hat. Dieser Kontrollverlust könnte die krankheitstypische und kontinuierliche Zerstörung der Gewebezusammensetzung und -architektur bewirken.

Diese Übersichtsarbeit gibt den Lesenden die Möglichkeit, zukünftig neu veröffentlichte Studien mit den Ergebnissen älterer Studien zu vergleichen. Dadurch könnten die Ergebnisse der neuen Studien leichter bewertet und deren Aussagekraft eingeordnet werden. Dies könnte zu einer Verbesserung der histologischen Merkmalsfindung und der Diagnosestellung der AI beitragen. Die histomorphologischen Merkmale der AI sind divers und heterogen. Es gibt ungeachtet dessen auch einheitliche Merkmale wie die infundibuläre Hyperkeratose, die Follikelokklusion, die Perifollikulitis, die Hyperplasie des Follikelepithels und die Ausbildung

der Sinustrakte [31]. Die Relevanz der histomorphologischen Merkmale haben auch Smith et al. erkannt und 2022 in ihrer systematischen Übersichtsarbeit untersucht [69]. Die Autoren konnten feststellen, dass die Follikelokklusion, die folliculäre Hyperkeratose und die Hyperplasie des Follikelepithels häufige histomorphologische Merkmale der AI sind und bekräftigen so die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit [69]. Trotzdem reichen diese histologischen Merkmale alleinstehend nicht aus, um eine eindeutige Diagnose zu stellen. In Kombination aus Topografie der Läsion, dem klinischen Bild und einer ausführlichen Anamnese, ist die histologische Untersuchung von großer Bedeutung und steuert einen entscheidenden Beitrag zur Diagnosestellung bei. Ein Merkmal der Acne vulgaris ist ebenfalls eine infundibuläre Hyperkeratose, woraus jedoch ein Mikrokomedon und im Verlauf ein offener Komedon entstehen. Eine erhöhte Talgproduktion und Besiedlung mit dem Bakterium *Propionibacterium acnes* haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung der Acne vulgaris. Durch die pathologische Rolle der Talgdrüsen tritt die Acne vulgaris im Gegensatz zur AI an seborrhischen Bereichen des Körpers wie dem Gesicht, der Brust und dem Rücken auf [9,56]. Mit dem alleinstehenden Merkmal einer infundibulären Hyperkeratose wäre histologisch keine eindeutige Differenzialdiagnose zwischen der AI und Acne vulgaris möglich. In Zusammenschau mit dem klinischen Bild und einer ausführlichen Anamnese lassen sich die beiden dermatologischen Krankheitsbilder gut voneinander abgrenzen. Um eine Differenzialdiagnose zu anderen abszedierenden Dermatosen (z. B. Acne conglobata und Acne fulminans) zu erleichtern, könnten vergleichende histologische Studien helfen [63]. Dabei könnten die histologischen Befunde im direkten Vergleich untersucht und Unterscheidungskriterien definiert werden. Nach einem ähnlichen Konzept haben Ronicke et al. im Jahr 2022 einen systematischen und direkten Vergleich der histopathologischen Merkmale des Ulcus cruris venosum und dem Pyoderma gangraenosum durchgeführt. Die dabei identifizierten histopathologischen Unterschiede könnten zur Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen herangezogen werden und stellen somit ein wichtiges Hilfsmittel für die rasche Einleitung einer angemessenen Therapie dar [58].

6.4 Fazit und Ausblick

Diese systematische Literaturrecherche zur Histopathologie der AI konnte die infundibuläre Hyperkeratose, die Follikelokklusion und die Hyperplasie des Follikel­epithels als einheitliche histopathologische Merkmale bestimmen. Zusätzlich konnte basierend auf den Erkenntnissen der eingeschlossenen Studien eine pathophysiologische Theorie entwickelt werden. Jedoch reicht die aktuelle Studienlage nicht aus, um gesicherte Aussagen zur Pathogenese der AI zu tätigen. Eine systematische Literaturrecherche zur Histopathologie der AI in einem mehrsprachigen Team könnte ein größeres Feld (z. B. den asiatischen, afrikanischen oder südamerikanischen Raum) an Studien abdecken, um neue wertvolle Erkenntnisse zu gewinnen. Darüber hinaus müsste diese vielversprechende Theorie zur Pathogenese der AI durch neue evidenzbasierte Studien gestützt werden. Dafür würden sich groß angelegte histologische Studien eignen, die ein großes Patientenkollektiv untersuchen. Dabei könnten läsionale und periläsionale Haut sowie frühe und chronische Läsionen anhand von chirurgischen Präparaten miteinander verglichen werden. Um die Identifizierung und Gewinnung von Studienteilnehmenden zu erleichtern, sollte die AI mehr ins öffentliche Blickfeld gerückt werden. Mit dem Ziel, dass AI-Patienten ihre Schamgefühle überwinden, sich frühzeitig ärztliche Hilfe suchen und rechtzeitig diagnostiziert werden. Andernfalls führt die Erkrankung zu einer unwiderruflich zerstörten Hautarchitektur. Ausschließlich eine frühzeitige Diagnosestellung und eine anschließende antientzündliche Therapie könnten diesen Prozess verhindern. Eine enge Zusammenarbeit der klinisch tätigen Dermatologen mit Experten der Dermatopathologie könnte dabei eine entscheidende Rolle spielen. Die präzise klinische Beurteilung der Läsionen in Kombination mit einer ausführlichen Anamnese und einer histopathologischen Untersuchung könnte zu einer schnellen und sicheren Diagnosestellung führen. Außerdem sollte den AI-Patienten eine Patientenedukation zur Verfügung gestellt werden, um sie bei der Krankheitsbewältigung zu unterstützen und so ihr physisches, mentales, soziales und finanzielles Wohlergehen zu verbessern. Der Aufbau interdisziplinärer AI-Therapiezentren könnte die Mitbehandlung der Komorbiditäten (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Depressionen) vereinfachen und somit die Lebenserwartung der AI-Patienten erhöhen. Zusammenfassend wurden spezifische histopathologische Merkmale der AI zusammengetragen und Erkenntnisse zur Chronologie dieser Merkmale gewonnen, auf dessen Grundlage eine aufschlussreiche Theorie zur Pathogenese der AI entwickelt wurde.

7 Literaturverzeichnis

1. Alavi A, Farzanfar D, Lee RK, Almutairi D (2018) The Contribution of Malodour in Quality of Life of Patients With Hidradenitis Suppurativa. *J Cutan Med Surg* 22:166–174
2. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059–1062
3. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, Crowell K, Eisen DB, Gottlieb AB, Hamzavi I, Hazen PG, Jaleel T, Kimball AB, Kirby J, Lowes MA, Micheletti R, Miller A, Naik HB, Orgill D, Poulin Y (2019) North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 81:76–90
4. Antes G et al (2003) *Evidenz-basierte Medizin*. 2003. edition. Thieme Verlag
5. Attanoos RL, Appleton MA, Douglas-Jones AG (1995) The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 133:254–258
6. Baum H-P (2004) *Histologische Struktur des Haarfollikels*. Steinkopff, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-7985-1951-0_3
7. Bechara FG, Sand M, Skrygan M, Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T (2012) Acne inversa: evaluating antimicrobial peptides and proteins. *Ann Dermatol* 24:393–397
8. Bechara FG, Podda M, Prens EP, Horváth B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Alavi A, Szepietowski JC, Kirby J, Geng Z, Jean C, Jemec GBE, Zouboulis CC (2021) Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction With Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 156:1001–1009
9. Bergler-Czop B (2014) The aetiopathogenesis of acne vulgaris – what’s new? *International Journal of Cosmetic Science* 36:187–194
10. Bestehorn K (2014) *Prospektive und retrospektive Studien – ein Überblick*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-35099-3_13
11. Blok JL, Janse IC, Horváth B, Jonkman MF (2015) Increased Expression of Integrin $\alpha 6\beta 4$ in the Basement Membrane Zone Lining the Sebaceous Glands in Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol* 95:994–996
12. Boer J, Weltevreden EF (1996) Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 135:721–725
13. Boer J (2017) Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization? Is It Friction or Fiction? *Dermatology (Basel)* 233:47–52

14. Cc Z, A N da C, S F, Kc Z (2020) Apocrine glands are bystanders in hidradenitis suppurativa and their involvement is gender specific. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV 34:
15. Christophers E (1976) *Intertriginöse Erkrankungen im Analbereich*. Springer, Berlin, Heidelberg
16. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P (2013) Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 68:412–419
17. Danby FW, Jemec GBE, Marsch WC, von Laffert M (2013) Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol* 168:1034–1039
18. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP (2020) Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci* 21:E8436
19. Delany E, Gormley G, Hughes R, McCarthy S, Kirthi S, Markham T, Tobin A-M, Murphy M, Kirby B (2018) A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:467–473
20. Duchatelet S, Miskinyte S, Delage M, Ungeheuer M-N, Lam T, Benhadou F, Del Marmol V, Vossen ARJV, Prens EP, Cogrel O, Beylot-Barry M, Girard C, Vidil J, Join-Lambert O, Parisot M, Nitschké P, Hanein S, Freitag S, Van der Zee HH, Bessis D, Damiani G, Altomare A, Liao Y-H, Nikolakis G, Zouboulis CC, Nassif A, Hovnanian A (2020) Low Prevalence of GSC Gene Mutations in a Large Cohort of Predominantly Caucasian Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 140:2085-2088.e14
21. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G (1997) Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 350:326–329
22. Ellis CR, Azmat CE (2023) *Adalimumab*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557889/>
23. Fimmel S, Zouboulis CC (2010) Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* 2:9–16
24. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD (2017) A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 177:987–998
25. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A (2017) Sex- and Age-Adjusted Population

Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol* 153:760–764

26. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A, Merson J (2018) Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 79:495-500.e1

27. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A (2018) Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol* 178:709–714

28. Garg A, Neuren E, Cha D, Kirby JS, Ingram JR, Jemec GBE, Esmann S, Thorlacius L, Villumsen B, Marmol VD, Nassif A, Delage M, Tzellos T, Moseng D, Grimstad Ø, Naik H, Micheletti R, Guilbault S, Miller AP, Hamzavi I, van der Zee H, Prens E, Kappe N, Ardon C, Kirby B, Hughes R, Zouboulis CC, Nikolakis G, Bechara FG, Matusiak L, Szepietowski J, Glowaczewska A, Smith SD, Goldfarb N, Daveluy S, Avgoustou C, Giamarellos-Bourboulis E, Cohen S, Soliman Y, Brant EG, Akilov O, Sayed C, Tan J, Alavi A, Lowes MA, Pascual JC, Riad H, Fisher S, Cohen A, Paek SY, Resnik B, Ju Q, Wang L, Strunk A (2020) Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol* 82:366–376

29. Giuffrida R, Cannavò SP, Coppola M, Guarneri C (2021) Novel Therapeutic Approaches and Targets for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Curr Pharm Biotechnol* 22:59–72

30. Haapasalo A, Kovacs DM (2011) The many substrates of presenilin/γ-secretase. *J Alzheimers Dis* 25:3–28

31. Hoffman LK, Ghias MH, Lowes MA (2017) Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 36:47–54

32. Hopewell S, Clarke M, Lefebvre C, Scherer R (2007) Handsearching versus electronic searching to identify reports of randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* MR000001

33. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, Surenaud M, Jean-Louis F, Tisserand P, Ortonne N, Hersant B, Bosc R, Poli F, Bonnabau H, Thiébaud R, Godot V, Wolkenstein P, Hocini H, Lévy Y, Hüe S (2016) Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 136:1768–1780

34. Huilaja L, Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K (2018) Patients with Hidradenitis Suppurativa Have a High Psychiatric Disease Burden: A Finnish Nationwide Registry Study. *Journal of Investigative Dermatology* 138:46–51

35. Ingram JR (2016) The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 34:23–28

36. Jahns AC, Killasli H, Nosek D, Lundskog B, Lenngren A, Muratova Z, Emtestam L, Alexeyev OA (2014) Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients. *APMIS* 122:804–809
37. Janse IC, Deckers IE, van der Maten AD, Evers AWM, Boer J, van der Zee HH, Prens EP, Horváth B (2017) Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study. *Br J Dermatol* 176:1042–1047
38. Janse IC, Blok JL, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF (2017) Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units? *Br J Dermatol* 176:1659–1661
39. Jansen I, Altmeyer P, Piewig G (2001) Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15:532–540
40. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH (1996) The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 35:191–194
41. Jemec GB, Hansen U (1996) Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 34:994–999
42. Jemec GB, Thomsen BM, Hansen U (1997) The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation. *APMIS* 105:378–383
43. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł (2018) Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol* 98:757–761
44. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, Dam TN, Jemec GB (2011) Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 164:1017–1022
45. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC (2016) Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord* 17:335–341
46. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R (1999) Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 198:261–264
47. Kurzen H, Jung EG, Hartschuh W, Moll I, Franke WW, Moll R (1999) Forms of epithelial differentiation of draining sinus in acne inversa (hidradenitis suppurativa). *Br J Dermatol* 141:231–239
48. Li X, Jiang L, Huang Y, Ren Z, Liang X, Wang P (2020) A gene dysfunction module reveals the underlying pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Australas J Dermatol* 61:e10–e14

49. Lima AL, Karl I, Giner T, Poppe H, Schmidt M, Presser D, Goebeler M, Bauer B (2016) Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 174:514–521
50. Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, Kurdyak PA, Lin P-Y, Wang L-J, Shyu Y-C, Firth J, Koyanagi A, Solmi M, Alavi A, Piguat V, Carvalho AF (2019) Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 155:939–945
51. Mavrogiorgou P, Juckel G, Reimelt A, Hessam S, Scholl L, Frajkur JL, Stockfleth E, Bechara FG (2021) Psychiatrische Komorbidität bei Hidradenitis suppurativa/Acne inversa. *Hautarzt* 72:426–434
52. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein L a. V, Hamzavi I, Jemec GB (2021) Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35:50–61
53. Nielsen RM, Lindsø Andersen P, Sigsgaard V, Theut Riis P, Jemec GB (2020) Pain perception in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 182:166–174
54. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* n71
55. Pavon Blanco A, Turner MA, Petrof G, Weinman J (2019) To what extent do disease severity and illness perceptions explain depression, anxiety and quality of life in hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol* 180:338–345
56. Plewig G (2010) Wie entsteht Acne vulgaris? *Hautarzt* 61:99–106
57. Rondags A, van Straalen K r., van Hasselt J r., Janse I c., Ardon C b., Vossen A r. j. v., Prens E p., van der Zee H h., Horváth B (2019) Correlation of the refined Hurley classification for hidradenitis suppurativa with patient-reported quality of life and objective disease severity assessment. *British Journal of Dermatology* 180:1214–1220
58. Ronicke M, Baur A, Kirr M, Erdmann M, Erfurt-Berge C, Ostalecki C (2022) Epidermotropism of inflammatory cells differentiates pyoderma gangrenosum from venous leg ulcers. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 20:619–627
59. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, Philipp S, Uribe D, Wolk K, Sterry W (2012) Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS ONE* 7:e31810

60. Sabat R, Tsaousi A, Rossbacher J, Kurzen H, Fadai T, Schwichtenberg U, Schneider-Burrus S, Kokolakis G, Wolk K (2017) [Acne inversa/hidradenitis suppurativa: An update]. *Hautarzt* 68:999–1006
61. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GBE, Lapins J, Emtestam L (2010) Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol* 162:1261–1268
62. Saunte D m., Boer J, Stratigos A, Szebietowski J c., Hamzavi I, Kim K h., Zarchi K, Antoniou C, Matusiak L, Lim H w., Williams M, Kwon H h., Gürer M a., Mammadova F, Kaminsky A, Prens E, van der Zee H h., Bettoli V, Zauli S, Hafner J, Lauchli S, French L e., Riad H, El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Kirby B, Kelly G, Calderon P, del Marmol V, Benhadou F, Revuz J, Zouboulis C c., Karagiannidis I, Sartorius K, Hagströmer L, McMeniman E, Ong N, Dolenc-Voljc M, Mokos Z b., Borradori L, Hunger R e., Sladden C, Scheinfeld N, Mofteh N, Emtestam L, Lapins J, Doss N, Kurokawa I, Jemec G b. e. (2015) Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *British Journal of Dermatology* 173:1546–1549
63. Schaubert J, Flaig MJ (2015) *Follikelgebundene entzündliche Dermatosen*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-44367-5_18-1
64. Schnabel A, Kranke P (2010) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen – Erstellung, Bedeutung und Interpretation. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45:510–518
65. Schneider-Burrus S, Jost A, Peters EMJ, Witte-Haendel E, Sterry W, Sabat R (2018) Association of Hidradenitis Suppurativa With Body Image. *JAMA Dermatol* 154:447–451
66. Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD (2014) Prevalence of hidradenitis suppurativa: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology* 229:154–158
67. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB (2014) Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 71:1144–1150
68. Sisic M, Tan J, Lafreniere KD (2017) Hidradenitis Suppurativa, Intimate Partner Violence, and Sexual Assault. *J Cutan Med Surg* 21:383–387
69. Smith SDB, Okoye GA, Sokumbi O (2022) Histopathology of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatopathology* 9:251–257
70. Stein RO (1935) *Sekretionsanomalien der Talgdrüsen*. Springer, Vienna. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9957-2_11
71. Theut Riis P, Pedersen OB, Sigsgaard V, Erikstrup C, Paarup HM, Nielsen KR,

Burgdorf KS, Hjalgrim H, Rostgaard K, Banasik K, Ullum H, Jemec GB (2019) Prevalence of patients with self-reported hidradenitis suppurativa in a cohort of Danish blood donors: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 180:774–781

72. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A (2018) Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 138:52–57

73. Tilles G (2006) Verneuil and Verneuil's Disease: an Historical Overview. Springer Berlin Heidelberg URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-33101-8_2

74. van der Zee HH, de Ruyter L, Boer J, van den Broecke DG, den Hollander JC, Laman JD, Prens EP (2012) Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol* 166:98–106

75. Vekic DA, Frew J, Cains GD (2018) Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol* 59:267–277

76. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC (2010) Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 19:533–537

77. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC (2011) Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol* 164:367–371

78. Whitting DA (2008) Hair Growth and Disorders. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

79. Wienert V, Breuninger H, Peto R, Müller A (2003) Interdisziplinäre Leitlinie: Acne inversa (Entwicklungsstufe S1). *Colo-Proctology* 25:244–248

80. Wolk K, Sabat R (2016) Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord* 17:305–317

81. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Händel E, Babel N, Zelenak C, Volk H-D, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R (2017) Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 177:1385–1393

82. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R (2020) Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 183:999–1010

83. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J, Quality of Life Group of the French Society of Dermatology (2007) Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a

study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 56:621–623

84. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GBE (2015) European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:619–644

85. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ingram JR, Kanni T, Karagiannidis I, Martorell A, Matusiak Ł, Pinter A, Prens EP, Presser D, Schneider-Burrus S, von Stebut E, Szepietowski JC, van der Zee HH, Wilden SM, Sabat R, European Hidradenitis Suppurativa Foundation Investigator Group (2017) Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* 177:1401–1409

86. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, Kimball AB, Kirby B, Martorell A, Podda M, Prens EP, Ring HC, Tzellos T, van der Zee HH, van Straalen KR, Vossen ARJV, Jemec GBE (2019) Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33:19–31

87. 013-012I_S1_Acne_inversa_Hidradenitis_suppurativa_2012-12-abgelaufen.pdf. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-012I_S1_Acne_inversa_Hidradenitis_suppurativa_2012-12-abgelaufen.pdf

88. Home - PMC - NCBI. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

89. Systematische Evidenz-Recherche, DAS LEITLINIEN-MANUAL VON AWMF UND ÄZQ. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/_migrated/content_uploads/llman-05_01.pdf

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die methodischen Abläufe der Studienauswahl verändert nach dem „PRISMA FLOW CHART 2020“[54].	16
Abbildung 2: Flussdiagramm: Übersicht zur Literaturrecherche verändert nach dem „PRISMA FLOW CHART 2020“ [54].	19
Abbildung 3: Darstellung einer Hyperplasie (Epidermis und am Follikel) und einer Perifollikulitis am Infundibulum des terminalen Haarfollikels (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung) [77]. Originalabbildung adaptiert aus [von Laffert et al. 2011, Pub. Nr. 77]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687660786472.	38
Abbildung 4: Darstellung einer psoriasiformen epidermischen Hyperplasie (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung)[77]. Originalabbildung adaptiert aus [von Laffert et al. 2011, Pub. Nr. 77]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687660786472.	38
Abbildung 5: Darstellung einer Hyperplasie und Hyperkeratose des terminalen Haarfollikels und den Beginn einer Sinustraktbildung (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung) [77]. Originalabbildung adaptiert aus [von Laffert et al. 2011, Pub. Nr. 77]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687660786472.	38
Abbildung 6: Darstellung der Expression und Verteilung von Keratin in Läsionen der AI [74]. Originalabbildung adaptiert aus [van der Zee et al. 2012, Pub. Nr. 74]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687661021869.	43
Abbildung 7: Expression von Interleukin IL-17, S100A8/S100A9 und den Inflammationskomponenten NLRP3 und Caspase-1 bei AI-Patienten. Periläsionale (a, c, e, h, k, n), läsionale (b, d, f, i, l, o) und gesunde Hautproben (g, j, m) (Vergrößerung*100) [49]. Originalabbildung adaptiert aus [Lima et al. 2016, Pub. Nr. 49] Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5687661389374.	48
Abbildung 8: Hämatoxylin und Eosin (HE) und Zytokeratin 16- Immunfluoreszenzfärbung der interfollikulären Epidermis (INF) und der infundibulären Epidermis (IFE), in gesunder Kontroll- und AI-Haut. Die Färbeintensität von CK16 zeigt sich bei AI in der INF und IFE höher als bei den gesunden Kontrollpersonen [38]. Originaltabelle adaptiert von [Janse et al. 2017, Pub. Nr. 38]. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der „Oxford University Press“, Lizenznummer: 5686431224228.	53

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien der Studien.	14
Tabelle 2: Ausschlusskriterien der Studien.	14
Tabelle 3: Ergebnisse des 1. Schrittes der Eignungsprüfung.	20
Tabelle 4: Ausgeschlossene Studien nach Volltextsichtung.	22
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien nach Volltextsichtung.	24
Tabelle 6: Übersicht zur Studie "The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoecrine glands"[5]	28
Tabelle 7: Übersicht zur Studie "Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions"[12].....	29
Tabelle 8: Übersicht zur Studie " Histology of hidradenitis suppurativa"[41].....	30
Tabelle 9: Übersicht zur Studie „The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation"[42]	31
Tabelle 10: Übersicht zur Studie „Forms of epithelial differentiation of draining sinus in acne inversa (hidradenitis suppurativa)"[47]	33
Tabelle 11: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis"[76]	35
Tabelle 12: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae"[77]	36
Tabelle 13: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa"[44]	39
Tabelle 14: Übersicht zur Studie „Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions"[74]	41
Tabelle 15: Übersicht zur Studie „Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients"[36]	44
Tabelle 16: Übersicht zur Studie „Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support"[17].....	46
Tabelle 17: Übersicht zur Studie „Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa"[49]	47
Tabelle 18: Übersicht zur Studie "Increased Expression of Integrin $\alpha 6\beta 4$ in the Basement Membrane Zone Lining the Sebaceous Glands in Hidradenitis Suppurativa"[11].....	49
Tabelle 19: Übersicht zur Studie „Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization? Is It Friction or Fiction?"[13]	50
Tabelle 20: Übersicht zur Studie „Hidradenitis suppurativa: a disease of infundibular epidermis rather than pilosebaceous units?"[38]	52

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation zur Histopathologie der Acne inversa unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Cornelia S.L. Müller für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Sie hat mich auf die Bedeutsamkeit der Erforschung der Acne inversa aufmerksam gemacht. Mit Begeisterung für ihr Fach hat Sie die Idee zur Untersuchung der Histopathologie der Acne inversa entwickelt. Gemeinsam wurde diese Idee weiterentwickelt und Schritt für Schritt ausgearbeitet. Vielen Dank für die vielen Anregungen, Vorschläge, Korrekturen und letztlich auch Geduld.

Des Weiteren danke ich dem Fotolabors des Universitätsklinikums des Saarlandes der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie für die Zurverfügungstellung der klinischen Fotografien.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kommilitonen aus Homburg bedanken, ohne deren Unterstützung diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Danke für euren Zusammenhalt und die gegenseitige Motivation die eigenen Ziele zu verfolgen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Martina und Tim bedanken, die mich mit zahlreichen Tipps und Ratschlägen während des Schreibprozesses gestärkt haben. Anschließend möchte ich Irmengard, Michelle, Brit, Maïke, Sine und Annalena für ihre Zusprüche, Motivation und Geduld danken.

Meinen lieben Freunden danke ich dafür, dass Sie für mich da sind und an mich glauben. Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch meiner Familie danken, die mich auf meinem Weg zur Dissertation unterstützt hat.

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.