

Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Acne inversa

Anisa Hana, Giovanni Frongia, Alexei Gratchev, Sergij Goerd, Hjalmar Kurzen
Medizinische Fakultät Mannheim, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Mannheim

Zusammenfassung

Ein bekannter Triggerfaktor der Acne inversa ist das Tabakrauchen. Nikotin wirkt als spezifischer Ligand an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Die höchste AChR-Dichte und endogene ACh-Produktion fand sich in menschlicher Haut periinfundibulär in Acne-inversa-Läsionen. Wir konnten nAChR-Subtypen nachweisen, an denen Nikotin als Agonist wirkt – und solche, an denen es als Antagonist wirkt. Wir konnten zeigen, dass Nikotin sowohl in vitro als auch in vivo über nAChR grundlegende Pathomechanismen der Acne inversa beeinflusst.

Schlüsselwörter: Acetylcholin, Entzündung, Haut

Summary

Acne inversa is triggered by tobacco-smoking. Nicotine acts as a specific ligand on nicotinic acetylcholine receptors (nAChR). In human skin, the highest density of AChR and the highest amount of ACh can be found periinfundibularly, especially in lesions of acne inversa. We were able to detect subtypes of nAChR on which nicotine acts as an agonist – and such on which it acts as an antagonist. We could demonstrate that nicotine influences basic pathomechanisms of acne inversa via AChR both in vitro and in vivo

Key words: acetylcholine, inflammation, skin

Definition der Acne inversa

Auf dem „First International HS Research Symposium“ in Dessau (31.3-2.4.2006) wurde die Acne inversa definiert als eine u. a. auch als Hidradenitis suppurativa (HS) bekannte, chronisch entzündliche, rezidivierende, zur Schwerbehinderung führende Hauterkrankung. Diese tritt häufig nach der Pubertät auf, mit schmerzhaften tiefen entzündlichen Läsionen in den axillären, inguinalen und anogenitalen Regionen. In diesen Regionen kommen apokrine Drüsen- und Terminalhaarfollikel vor.

Jene so genannte „Dessauer Definition“ ist der erste Schritt der von der Hidradenitis suppurativa Foundation (HSF) unterstützten „globalen Allianz gegen Acne inversa“, in einer gemeinsamen Anstrengung die pathogenetischen, diagnostischen und therapeutischen Aspekte dieser Erkrankung aufzuklären. Es besteht Einigkeit darüber, dass der Streit über die korrekte Benennung der Erkrankung erst nach endgültiger Aufklärung der Pathogenese zu beenden ist, weshalb die bisher gebräuchlichen Bezeichnungen Hidradenitis suppurativa und Acne inversa weiter parallel Ver-

wendung finden können (Abstracts publiziert in *Experimental Dermatology* 2006; 00: 1-5).

Pathogenese der Acne inversa

Trotz intensivierter Forschungsarbeiten der letzten Jahre ist die Pathogenese der Acne inversa bis heute ungeklärt. Insbesondere ist der Grund für die Chronizität der Erkrankung nach wie vor unklar (10). Früher ging man aufgrund des Verteilungsmusters der Läsionen von einer suppurativen Entzündung der Schweißdrüsen aus. Ausführliche histopathologische Arbeiten konnten jedoch nachweisen, dass die entzündliche Aktivität primär vom infundibulären Teil der äußeren Wurzelscheide der Terminalhaarfollikel ausgeht – und nicht von den apokrinen Drüsen (20).

Die Acne inversa ist ein multifaktorielles Geschehen, wobei eine individuelle Prädisposition eine Rolle spielt. Ein dominanter Vererbungsmodus mit inkompletter Penetranz wird postuliert. Allerdings sind Gen-Mapping-Versuche bislang erfolglos geblieben. Ein kürzlich von einer chinesischen Arbeitsgruppe vorgeschlagener Suszeptibilitäts-Lokus auf Chromosom 1q (6) konnte von anderen Arbeitsgruppen bislang nicht bestätigt werden (*Uppala Radhakrishna*, Omaha, USA, persönliche Mitteilung). Zu den anerkannten Triggerfaktoren der Acne inversa gehören Tabakrauchen, Adipositas, Besiedlung mit *Staphylococcus aureus*, regionale Hyperhidrose sowie mechanische Irritation (10).

Wie ist Nikotin an der Pathogenese der Acne inversa beteiligt?

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Anteil an Rauchern unter den Acne-inversa-Patienten zwischen 75 und 85 % liegt, was die Acne inversa zu einer Tabak-

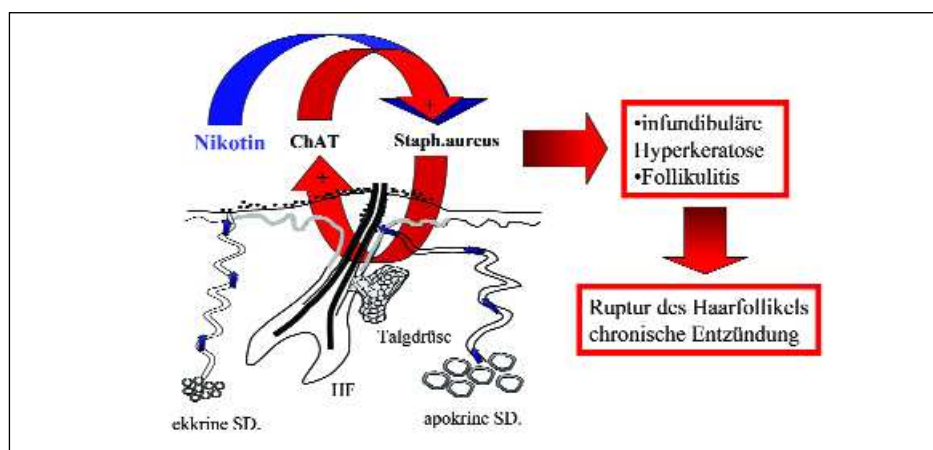


Abb. 1: Pathogenetisches Konzept der Acne inversa: Am Haarfollikel-Infundibulum kommt es zu einem Circulus vitiosus: die Sekretion von Nikotin mit dem ekkrinen und apokrinen Schweiß fördert, ebenso wie endogenes ACh, das Wachstum von *Staphylococcus aureus*. Dieser fördert wiederum die endogene ACh-Produktion über eine Stimulation der ChAT. So kommt es zu einer infundibulären Hyperkeratose. Das Ostium verstopft, Sebum und Haarschäfte stauen sich auf. Schließlich rupturiert der Haarfollikel. Aus einer akuten Follikulitis entwickelt sich die chronische, fistelbildende Entzündungsreaktion der Acne inversa.

abhängigen Dermatose macht (10, 13). Nikotin ist das Haupttoxin unter den ca. 4.000 Toxinen des Zigarettenrauchs. Die mittlere Nikotindosis, die mit einer Zigarette aufgenommen wird, liegt bei ca. 1 mg (5). Bei Rauchern wurden Nikotinkonzentrationen im Serum von 50–500 nM/L gemessen (1). Im Achselweiß von gesunden Rauchern fand man eine Nikotinkonzentration von 150 nM/L (12).

Zu bedenken ist zusätzlich, dass durch Okklusion in den Hautfalten hohe lokale Nikotin-Reabsorptionsraten möglich werden und dass Nikotin selbst eine Woche nach dem Rauchen einer Zigarette noch im Achselweiß nachweisbar ist (3) Diese Beobachtungen werfen die Frage auf, auf welche Weise Nikotin an der Pathogenese der Acne inversa beteiligt sein könnte.

Wirkmechanismen von Nikotin

Selektive antimikrobielle Aktivität

Als pflanzliches Alkaloid verfügt Nikotin über eine selektive antimikrobielle Aktivität, die gegen eine Reihe von grampositiven und gramnegativen Bakterien wirksam ist. Eine wichtige Ausnahme stellt *Staphylococcus aureus* dar, dessen Wachstum in vitro eher sogar gefördert wird (18). Diese In-vitro-Daten werden durch die häufig nachweisbare Besiedlung von gesunden Rauchern und auch rauchenden Acne-inversa-Patienten mit *Staphylococcus aureus* unterstützt (4).

Nikotin ist Ligand der nAChR

Neben einer Modulation der Keimflora vermag Nikotin pharmakologisch die neuronalen und nicht-neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) zu stimulieren. Acetylcholin (ACh) ist, wie man heute weiß, ein ontogenetisch alter, universeller

Zytotransmitter im Tier- und Pflanzenreich, der sich erst sekundär zum Botenstoff des Nervensystems spezialisierte (9). Dank der bahnbrechenden Arbeiten von S. A. Grando und seiner Arbeitsgruppe wissen wir heute, dass auch Keratinozyten ACh synthetisieren, speichern, abgeben und abbauen (7).

In den letzten 15 Jahren konnten mehrere Arbeitsgruppen nachweisen, dass prinzipiell alle an der Pathogenese der Acne inversa beteiligten Zellen als ACh-Quellen oder als Ziele der auto- und parakrinen ACh-Wirkung infrage kommen. Neben den Keratinozyten produzieren auch Sebozyten, Mastzellen, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten ACh. Die Zusammensetzung der AChR auf diesen Zellen ist – mit Ausnahme der Keratinozyten und Lymphozyten – allerdings zum größten Teil noch nicht vollständig geklärt (11, 14).

Circulus vitiosus am Haarfollikel-Infundibulum

Im Zusammenhang mit der Acne inversa ist Folgendes interessant: Der als Triggerfaktor inkriminierte *Staphylococcus aureus*, dessen Wachstum wie oben beschrieben von Nikotin gefördert wird, führt zu einer Hochregulierung der Cholinacetyltransferase (ChAT) und damit zu einer Zunahme der ACh-Produktion (11). Tatsächlich konnten wir in Acne-inversa-Haut die stärkste ChAT-Immunreaktivität periinfundibulär feststellen (8).

So kommt es am Haarfollikel-Infundibulum zu einem Circulus vitiosus: die Sekretion von Nikotin mit dem ekkrinen und apokrinen Schweiß fördert, ebenso wie endogenes ACh, das Wachstum von *Staphylococcus aureus*. Dieser fördert wiederum die endogene ACh-Produktion über eine Stimulation der ChAT (Abb. 1).

Auf welche Zellen können Nikotin und endogen produziertes ACh am Infundibulum wirken, und welche funktionelle Auswirkung hat das? Um diese Frage zu klären, untersuchten wir die Verteilung von AChR in Acne-inversa-Haut sowie die Wirkung von Nikotin auf Keratinozyten in vitro (8, 16).

Einfluss von Nikotin auf die epidermale Differenzierung

AChR zeigen in normaler und in Acne-inversa-Haut ein hochkomplexes Verteilungsmuster. Hierbei fällt auf, dass bei allen untersuchten AChR-Untereinheiten die stärkste Immunreaktivität periinfundibulär zu finden ist (8, 15). Funktionell führt die Stimulation von epidermalen AChR durch Nikotin in vitro zu einer ausgeprägten Epithelhyperplasie – wie man sie auch bei der Acne inversa findet: Im Vergleich zu normaler Axilla-Epidermis, die durchschnittlich ca. 50 µm dick ist, ist Acne-inversa-Epidermis deutlich hyperplastisch mit durchschnittlich 149 µm Dicke. (8).

Somit ist die Stimulation der nAChR infundibulärer Keratinozyten durch endogenes ACh und exogenes Nikotin ein at-

traktives Erklärungsmodell für die Pathogenese des „follicular plugging“ bei der Acne inversa.

Einfluss von Nikotin auf Entzündungszellen

Die Acne inversa durchläuft als chronisch-entzündliche Erkrankung unterschiedliche Phasen. In der akuten Phase sind überwiegend neutrophile Granulozyten und Mastzellen am Haarfollikel-Infundibulum nachweisbar (20, eigene Beobachtung). Im weiteren Verlauf wird die Entzündung jedoch von T-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen dominiert.

Wirkung von Nikotin auf Lymphozyten

Mehrere Forschungsgruppen konnten in den letzten Jahren eine hochkomplexe Regulationskette im cholinergen System verschiedener Entzündungszellen nachweisen: etwa ACh-Produktion, ACh-Esterasen und zahlreiche unterschiedliche AChR in Lymphozyten (11). Die Stimulation der lymphozytären AChR kann zu verstärkter Differenzierung naiver T-Zellen zu CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen führen sowie zur Zunahme ihrer zytotoxischen Aktivität (22). Durch Nikotin wird in ähnlichem Ausmaß wie durch Prednisolon die IL-2- und TNF α -Freisetzung aus Lymphozyten gehemmt (11).

Wirkung von Nikotin auf Makrophagen und neutrophile Granulozyten

Nikotin scheint auf Makrophagen und neutrophile Granulozyten teils gegensätzliche Wirkungen zu haben. So konnte man unter Nikotineinfluss eine verstärkte Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten, jedoch eine abgeschwächte Chemotaxis von Makropha-

gen beobachten (21). Nikotin verlängert das Überleben von neutrophilen Granulozyten durch Apoptose-Hemmung (2). Für Makrophagen wurde eine entzündungshemmende Wirkung von ACh beschrieben, die überwiegend über den $\alpha 7$ -nAChR vermittelt sein soll (19). Nikotin führt nach diesem Modell zu einer Hemmung der TNF α -Freisetzung aus Lipopolysaccharid- oder Endotoxin-stimulierten Makrophagen (19).

Nikotin hemmt *in vitro* außerdem deutlich die Phagozytosefähigkeit von (Alveolar-) Makrophagen (17).

Inwieweit diese Befunde für chronische Entzündungen der Haut wie die Acne inversa relevant sind, bleibt bislang unklar. Sie würden jedoch zur Histopathologie früher Acne-inversa-Läsionen passen. Eine Hemmung der Phagozytosefähigkeit der Makrophagen könnte bei der Chronifizierung der Entzündung eine Rolle spielen.

Fazit

Die teils widersprüchlichen Einflüsse von Nikotin auf Entzündungsvorgänge sind möglicherweise über die in den unterschiedlichen Phasen daran beteiligten Entzündungszellen zu erklären: In Gegenwart von Mastzellen und neutrophilen Granulozyten wäre eher ein proinflammatorischer Nikotin-Effekt zu erwarten, in Gegenwart von Makrophagen und Lymphozyten dagegen eher ein antiinflammatorischer.

Ein weiterer Faktor ist die unterschiedliche AChR-Ausstattung der beteiligten Zellen. Sowohl in Mastzellen als auch in Makrophagen konnten wir nAChR nachweisen, bei denen Nikotin als Agonist wirkt ($\alpha 3$, $\alpha 7$) als auch nAChR, bei denen Nikotin als Antagonist wirkt, d. h. bei denen Nikotin die Wirkung von endogenem ACh blockiert ($\alpha 9$, $\alpha 10$).

Diese spannenden Befunde müssen in weiteren Studien abgeklärt werden, um das bislang verwirrende Puzzle mit Namen „cholinerges System“ weiter zusammenzusetzen.

Literatur beim Autor.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hjalmar Kurzen
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Medizinische Fakultät Mannheim
am Klinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
E-Mail:
Hjalmar.Kurzen@haut.ma.uni-heidelberg.de
oder Hjalmar.Kurzen@nexgo.de