

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler

Hyperhidrose bei Acne inversa

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Nadine Roth

aus Heilbronn

Würzburg, Oktober 2022

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler

Korreferent: Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2023

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Acne inversa / Hidradenitis suppurativa	5
1.1.1	Definition und Epidemiologie	5
1.1.2	Pathogenese.....	7
1.1.3	Risikofaktoren	15
1.1.4	Systemische Inflammation und assoziierte Komorbiditäten der Acne inversa	17
1.1.5	Therapieoptionen	19
1.2	Hyperhidrose.....	23
1.2.1	Definition und Epidemiologie	23
1.2.2	Physiologie und Pathogenese.....	24
1.2.3	Therapieoptionen der Hyperhidrose.....	26
1.3	Zielsetzung.....	27
2	Material und Methoden	29
2.1	Patienten- und Probandenkollektiv.....	29
2.2	Hurley-Stadien-Einteilung.....	31
2.3	Modifizierter Hidradenitis suppurativa Score	31
2.4	Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI)	32
2.5	Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)	33
2.6	Gravimetrische Schweißmessung.....	34
2.7	Schweißasservierung.....	35
2.8	Assayuntersuchungen zum Vorliegen entzündungsfördernder Zytokine im Schweiß.....	37

2.9	Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Zytokinen in Gewebeproben.....	42
2.10	Statistische Auswertung der Ergebnisse	43
3	Ergebnisse	45
3.1	Epidemiologische Daten.....	45
3.2	Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI).....	46
3.3	Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)	47
3.4	Gravimetrische Schweißmessung.....	48
3.5	Korrelationen der verschiedenen Parameter.....	52
3.6	Zytokingehalt im Schweiß	55
3.7	Expression von Zytokinen in der Axillarhaut.....	57
4	Diskussion	61
4.1	Beeinträchtigung der Acne inversa-Symptomatik durch das Schwitzen	61
4.2	Qualitative Schweißanalyse im Hinblick auf Entzündungsmediatoren	62
4.3	Immunfluoreszenzoptische Untersuchung im Hinblick auf Entzündungsmediatoren	64
4.4	Kritische Auseinandersetzung mit demographischen Werten	64
4.4.1	Hyperhidrose.....	64
4.4.2	Demographische Daten	67
4.4.3	Klinische Charakteristika.....	68
5	Zusammenfassung	69
6	Literaturverzeichnis	70
I	Abkürzungsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	

- IV Lebenslauf**
- V Danksagung**
- VI Case Report File**
- VII Eigene Veröffentlichung**

1 Einleitung

1.1 Acne inversa / Hidradenitis suppurativa

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Acne inversa (AI), im angloamerikanischen Sprachgebrauch auch Hidradenitis suppurativa (HS) bezeichnet, ist eine chronisch verlaufende, belastende, entzündliche Dermatose mit systemischen Manifestationen. Sie tritt vor allem in den intertriginösen Hautarealen wie den Axillen, dem Leisten- und Anogenitalbereich auf. Das Krankheitsbild der AI ist von schmerzhaften, tiefsitzenden Abszessen und Fistelgangbildungen gekennzeichnet, die mit einer kontinuierlichen Absonderung von fötidem Pus verbunden sein kann [1].

Der pathophysiologische Hintergrund der AI konnte bislang nur unzureichend geklärt werden. Die Tatsache, dass es zwei parallel gebräuchliche Bezeichnungen für die Erkrankung gibt, spiegelt diesen Sachverhalt wider. Der französische Chirurg Verneuil prägte 1854 den Begriff „*hidrosadénite phlegmoneuse*“ (phlegmonöse Hidradenitis) [2]. Davon leitet sich die heute noch international geläufigste Bezeichnung der „Hidradenitis suppurativa“ ab. Kerngedanke dahinter war, dass es sich bei der Erkrankung primär um eine entzündliche Fehlfunktion apokriner Schweißdrüsen handele. Diese Annahme wurde zum größten Teil von rezenteren Studien abgelöst, die als Ursache eine entzündliche Fehlfunktion des gesamten Hautanhangsgebildes (Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen) an den Manifestationsorten der AI sahen. So nahm Pillsbury et al. 1956 erstmals eine Entzündung der Haarfollikel als ursächlichen pathogenetischen Faktor an [3]. Dieses pathophysiologische Konzept wurde 1989 von Plewig und Steger unterstützt. Sie vermuteten eine Verhornungsstörung im Bereich der terminalen Haarfollikel mit anschließender bakterieller Superinfektion sowie konsekutiver eitriger Einschmelzung mit Ausbreitung ins benachbarte Gewebe - klinisch einer Maximalvariante der Acne vulgaris mit anderen (intertriginösen) Prädilektionsstellen ähnlich [4]. Aufgrund dessen wurde in dieser Arbeit erstmals die Bezeichnung der „Acne inversa“ geprägt und wird seither insbesondere im deutschsprachigen Raum benutzt [4].

1 Einleitung

Dem pathogenetischen Konzept von Plewig und Steger folgend, beschrieben Boer et al. (1996) ebenfalls eine initiale Entzündung des Haarfollikels als ursächlich für die AI [5].

Da der Begriff „Hidradenitis suppurativa“ die eigentliche Pathogenese nicht abdecken kann und die Nomenklatur der AI eine rein klinische ist und sich von der Acne vulgaris pathogenetisch abgrenzt, werden die Bezeichnungen Hidradenitis suppurativa und Acne inversa der eigentlichen Pathophysiologie der Erkrankung nicht gerecht [6, 7]. Aus diesem Grund sollen sie laut der internationalen Studiengruppe für die Hidradenitis suppurativa / Acne inversa parallel verwendet werden, bis ein die Pathogenese betreffender Begriff herausgearbeitet werden kann [8].

Je nach Literatur wird eine Prävalenz der AI von 0,06 – 4,1 % angenommen [9-13]. Allerdings wird eine Unterberichterstattung vermutet [10]. Ursächlich hierfür scheint die häufig späte Diagnosestellung zu sein, die nicht selten wegen des Schamgefühls auf einen verzögerten Arztbesuch seitens des Patienten, aber auch wegen des allgemein nicht-geläufigen Krankheitsbildes auf eine nicht zutreffende Diagnosestellung seitens des erstbehandelnden nicht-spezialisierten Arztes beruht [10, 14, 15]. Zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem ersten Arztbesuch vergehen im Schnitt $2,3 \pm 5,0$ (SD) Jahre. Zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Erstdiagnose $7,2 \pm 8,7$ (SD) Jahre. 73,3% der AI Patienten berichten von einer verspäteten Diagnosestellung (> 2 Jahre) [14]. Frings et al. (2019) berichteten sogar über eine Verzögerung zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Erstdiagnose von $9,0 \pm 7,0$ (SD) Jahren [16]. Dies wiederum führt zu einem ungedeckten Bedarf an Therapie und folglich auch zu Frustration und Unzufriedenheit seitens der betroffenen Patienten [17].

Frauen sind im Verhältnis 2-5:1 häufiger betroffen als Männer [18, 19]. In zwei Untersuchungen von Canoui-Poitaine et al. (2009) und Vazquez et al. (2013) konnte eine Assoziation zwischen männlichem Geschlecht und dem Schweregrad der Erkrankung aufgezeigt werden. Außerdem schienen Männer perianal und perineal häufiger betroffen zu sein, wohingegen Frauen häufiger axillär sowie im Leisten- und Oberschenkelbereich Läsionen aufweisen [9, 20].

1 Einleitung

1.1.2 Pathogenese

Die pathogenetischen Vorgänge bei der AI sind weitgehend ungeklärt. Fest steht, dass man das Konzept, nach dem eine entzündliche Fehlfunktion der apokrinen Schweißdrüsen als primäre Ursache angesehen wird, weitestgehend verlassen wurde [21]. Die Ätiologie der AI ist auf jeden Fall multifaktorieller Genese und umfasst genetische, Umwelt-, hormonelle sowie mikrobielle Komponenten und den Lebensstil industrialisierter Länder [22]. Diese Faktoren führen letztendlich zu einer immunologischen Aktivierung im Bereich des Terminalhaarfollikels und zur Hyperkeratose des Infundibulums. Lokalisiert sind diese Veränderungen in den intertriginösen Arealen des Körpers, wo Hautoberflächen aufeinanderliegen oder -reiben, was zu einer follikulären Verstopfung (*plugging*) führt [22]. Die darauffolgende Ruptur des Haarfollikels führt zu schmerzhaften Entzündungen, die sich zu Knoten, später Abszessen und Fistelgängen weiterbilden können und konsekutiv in einer Vernarbungen münden [23-25]. Es folgt eine lokale überschießende Immunreaktion mit Freisetzung von Zytokinen, die die Erkrankungsaktivität anheizen und unterhalten [26, 27]. Ob das adaptive oder angeborene Immunsystem, eine Funktionsstörung der Keratinozyten oder das mikrobielle Umfeld der Haarfollikel die treibende Kraft zum Ausbruch der Erkrankung darstellt, konnte bislang nicht geklärt werden [28-31]. Allerdings wirkt die bakterielle Vermehrung auf und in der intertriginösen Haut, insbesondere innerhalb der gepfropften Haarfollikeleinheiten, als immunogener „Booster“ der Erkrankung [22].

1 Einleitung

Genetische Faktoren

Fitzsimmons und Guilbert berichteten 1985 über eine familiäre Disposition der AI mit vermuteter autosomal dominanter Vererbung. Innerhalb der 23 untersuchten Familien waren ca. 34% der Verwandten ersten Grades ebenfalls von der Erkrankung betroffen [32]. Von der Werth bestätigte 2000 diese Studie und konnte durch die Untersuchung von 14 Familien ein autosomal dominantes Vererbungsmuster nachweisen [18]. Wang und Yang et al. untersuchten sechs Hanchinesische Familien, die klinische Merkmale der AI aufwiesen. Dabei konnte eine Haploinsuffizienz des Gamma-Sekretase-Gens mit daraus folgender Inaktivierung des Gamma-Sekretase-Notch-Signalwegs nachgewiesen werden. Die meisten Fälle traten allerdings sporadisch auf [33]. Bereits im murinen Tierversuch führte eine Inaktivierung der Gamma-Sekretase zu epidermalen und follikulären Anomalien, wie sie zuvor histopathologisch aus menschlichen AI Läsionen in Folge eines fehlerhaften Notch-Signalwegs bekannt waren [34].

Immunologische Faktoren

Zytokine

Zytokine sind Polypeptide, die an einer Reihe von Zell-Zell-Interaktionen beteiligt sind und als Botenstoffe fungieren. Ihre Funktion besteht in der Regulierung der Proliferation und der Differenzierung von Körperzellen. Auch ist bekannt, dass Zytokine sowohl in der Initiierung als auch in der Persistenz entzündlicher Erkrankungen eine wichtige Rolle einnehmen können. Dabei werden proinflammatorische von antiinflammatorischen Zytokinen unterschieden [35].

Einteilung der Zytokine

Tabelle 1: Einteilung und Funktion ausgewählter Zytokine, eigene Darstellung in Anlehnung an Wahn [36].

Zytokin	Immunologische Effekte
Interferone (IFN)	
Typ I-IFN (IFNα, IFNβ)	Antivirale Effekte, Regulation der angeborenen und adaptiven Immunität, Hochregulation der Major Histocompatibility Complex (MHC)-Expression
Typ II-IFN (IFNγ)	Zellaktivierung und Differenzierung, Hochregulation der MHC-Expression, Verstärkung der zytolytischen Aktivität
Interleukine (IL)	
IL-1β	Proinflammatorisches Zytokin; führt zu Fieber, Akute-Phase-Reaktion sowie Zellaktivierung und Induktion von Effektorfunktionen
IL-2	T-Zellaktivierung, im jeweiligen Kontext klonale Expansion von T-Zellen, aber auch Induktion von Apoptose. Auch Aktivierung von NK- und B-Zellen sowie Monozyten und Granulozyten
IL-10	Immunmodulatorische Effekte im jeweiligen immunologischen Kontext: Vorrangig inhibitorische Eigenhaften auf eine Vielzahl von Zellen, z.B. B-, T- und NK-Zellen sowie Mastzellen und Granulozyten
IL-12 und IL-23	Induzieren Th17-Zellen bzw. Th1-Zellen zur Produktion ihrer spezifischen Zytokine IL-17 und IFN- γ [22]
IL-17	Proinflammatorisch, fördert mukosale Immunität [37]
IL-33	Aktiviert NF κ B und MAP-Kinasen, Stimulation der Th2-Zytokine IL-4, -5 und -13

Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF)	
u.a. GM-CSF und G-CSF	Proinflammatorisch, Stimulation der Myelopoese und der Funktion myeloischer Zellen, Mobilisierung von Stammzellen
Tumornekrosefaktoren (TNF)	
u.a. TNFα	Proinflammatorisch, Induktion von Apoptose, Aktivierung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, Induktion von IFN, IL- 1 und IL-6 [38]
Chemokine	
u.a. CCL-2 (MCP-1)	Rekrutiert Monozyten zu Entzündungsherden [39]
IL-8 (=CXCL8)	Mediator einer akuten Entzündung, Leukozyten-Aktivierung, -Chemotaxis und -Adhäsion

Pathogenetisch relevante Zytokine

Mechanische Friktion innerhalb der Hautfalten, die durch eine verminderte Anzahl an Talgdrüsen noch gefördert wird, wird als wesentlicher treibender Faktor in der Krankheitsentstehung und -unterhaltung angesehen. Über eine lokale Zellschädigung erfolgt die Aktivierung des angeborenen Immunsystems mittels Rezeptoren, die sog. „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs) erkennen. Dies löst eine lokale Immunantwort mit Zytokinproduktion aus, die wiederum eine perivaskuläre und perifollikuläre Immunzellinfiltration verursacht. Ebenso sind subklinische Entzündungen im subkutanen Fettgewebe von Patienten mit Adipositas (was auf ca. 54,9% der AI-Patienten zutrifft [9]) mit einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen verbunden, die die Infiltration und Aktivierung perifollikulärer Immunzellen unterstützen. Dabei sollen vor allem IL-17 produzierende Zellen in läsionaler und periläsionaler AI-Haut vertreten sein. Diese könnten eine wichtige Rolle für die initiale Entzündungsreaktion einnehmen [40].

Spezifische Mediatoren der perifollikulären Immunzellen induzieren Hyperplasie und Hyperkeratose des infundibulären Epithels des Haarschafts, was zu einem

1 Einleitung

Follikelverschluss führt. Hyperplasie und Hyperkeratose werden durch Nikotinkonsum, was ebenfalls auf einen Großteil (ca. 70,2% nach Vazquez, Alikhan et al. [9]) der AI-Patienten zutrifft, verstärkt [22, 41, 42]. Die Follikelpfropfung führt zum verstärkten Wachstum residenter Bakterien mit anschließender Dilatation des Haarfollikels. Der intrafollikuläre Inhalt aktiviert wiederum Zellen des angeborenen Immunsystems, was die Produktion von TNF- α und IL-1 β verstärkt [22]. Eine erhöhte Konzentration von TNF- α und IL-1 β in der Pathogenese der AI konnte bereits in mehreren voneinander unabhängigen Arbeiten nachgewiesen werden [43-45]. Diese Zytokine fördern die Expression von C-X-C-Motiv-Chemokin-Ligand (CXCL) 8 (= IL-8), CXCL 11 und CC-Chemokin-Ligand 2 (CCL2) im Endothel lokaler Blutgefäße und induzieren die Expression von CCL20 in Keratinozyten und CXCL1 und CXCL6 in Fibroblasten. Zusammen verstärken diese Signale die weitere Chemotaxis von Immunzellen, u.a. Granulozyten, T-Zellen, B-Zellen und Monozyten, die sich lokal zu Makrophagen und dendritischen Zellen (DC) differenzieren. T-Zellen, die an der Pathogenese der AI beteiligt sind, umfassen vor allem IL-17-produzierende Th17-Zellen und IFN- γ -produzierende Th1-Zellen [22].

Von DCs gebildetes IL-23 und IL-12 fördern die Induktion von Th17- bzw. Th1-Zellen. Erhöhte Konzentrationen an IL-17 und IL-23 in läsionalen Hautproben konnten bereits in den Arbeiten von Schlapbach et al., van der Zee, de Ruiter et al. [43] und Wolk, Warszawska et al. [44] nachgewiesen werden. Das antiinflammatorische IL-10, das von Makrophagen in läsionaler Haut von AI-Patienten vermehrt produziert wird [30, 43, 44], hemmt die Produktion von IL-22 durch T-Zellen. Die verminderte IL-22-Produktion bedingt ihrerseits eine fehlende Induktion von antimikrobiellen Peptiden (AMPs), die zur natürlichen Einschränkung des mikrobiellen Wachstums in der entzündeten Haut erforderlich sind. Im Verlauf kommt es zur Ruptur des dilatierten Haarfollikels. Die dadurch bedingte Freisetzung des Zysteninhalts treibt die Hautentzündung weiter voran. Extrazelluläre matrixabbauende Enzyme (Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)), die hauptsächlich von aktivierten Fibroblasten produziert werden, induzieren eine Gewebszerstörung. Massive Infiltration und

1 Einleitung

Aktivierung von Granulozyten, unterstützt durch Lipocalin 2 und Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF), führen zur Eiterbildung [22].

Hunger et al. (2008) zeigten zudem in ihren Untersuchungen eine erhöhte Expression an Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2) in AI-Läsionen auf. Sowohl TLR2 mRNA als auch die Gesamtkonzentration von TLR2 war in chronisch-entzündlichen AI-Läsionen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erhöht [46]. TLRs sind Transmembranproteine und gehören zu den sog. „Pattern-Recognition-Receptors“ (PRR). Sie gehören zum angeborenen Immunsystem und sind für die Erkennung bestimmter bakterieller Keimbestandteile mit evolutionär konservierten Erkennungsmuster, sog. „Pathogen-Associated Molecular Patterns“ (PAMPs), zuständig [47-49]. Mikrobielle Liganden, z.B. von *S. aureus*, können an TLRs binden und somit zur Produktion proinflammatorischer Zytokine TLR-tragender Zellen führen [50]. Neben dem evolutionär protektiv gedachten Mechanismus kann bei Überstimulation allerdings auch eine ausgeprägte Entzündungsreaktionen mit nachfolgender Gewebeschädigung Folge sein, wie sie z.B. das klinische Bild entzündlicher Erkrankungen wie der AI prägen [46].

Hormonelle Faktoren

Die Tatsache, dass die AI vor allem nach der Pubertät auftritt [51], deutet darauf hin, dass endokrinologische Faktoren einen Einfluss auf die Erkrankung nehmen können. Mortimer et al. untersuchten 42 an AI erkrankte Frauen auf eine erhöhte Konzentration an Androgenen und konnten zeigen, dass an AI erkrankte Frauen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikant höhere Konzentration an Testosteron aufwiesen. Der freie Androgenindex war in der Patientengruppe ebenfalls signifikant erhöht. Eine Microarray-Analyse läsionaler Haut deutete auf eine Aktivierung des Androgenrezeptorweges von Patienten mit AI hin [53]. Die Tatsache, dass Braunberger et al. von präpubertären AI-Fällen berichten, zeigt jedoch, dass nicht allein von einer endokrinologischen Ursache gesprochen werden kann. In Braunbergers Untersuchungen war auffällig, dass Jungen häufiger als Mädchen

1 Einleitung

präpubertär betroffen waren [54]. Eine zufriedenstellende Erklärung für die geschlechtsspezifische Abweichung gibt es bislang nicht. Braunberger et al. vermuteten im Rahmen ihrer Untersuchungen, dass Ovarialhormone erst im adulten Alter einen größeren Einfluss auf die Pathogenese der AI nehmen, was eine Erklärung für unterschiedliche prä- und postpubertäre Prävalenzen zwischen Jungen und Mädchen darstellen könnte.

Mikrobielle Faktoren

Die Verbindung zwischen AI und dem Mikrobiom der Haut ist besonders interessant, da die von AI betroffenen Bereiche tendenziell eine andere mikrobielle Zusammensetzung aufweisen als andere Hautregionen. Mehrere Mikrobiomstudien haben gezeigt, dass sich die dominanten Organismen bei Patienten mit AI von denen bei Patienten mit anderen Dermatosen oder normaler Haut unterscheiden [55]. Die Hypothese, dass das Mikrobiom die angeborene Immunität und somit die Wundheilung bei AI beeinflussen könnte, ist Gegenstand aktueller Diskussionen.

Ring et al. untersuchten in einem systematischen Review die Daten von 324 Patienten mit AI hinsichtlich des bakteriellen Spektrums innerhalb läsionaler Hautproben. Das Mikrobiom stellte sich zu einem großen Teil aus Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS, 34,1%) und Anaerobiern (23,3%) zusammen [56]. Zudem konnte in sechs von neun Studien die Präsenz von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, 13-56%) nachgewiesen werden [57-61]. Ob es sich um eine primäre oder sekundäre Infektion mit *S. aureus* handelt, konnte noch nicht hinreichend geklärt werden. Eine primäre Infektion mit *S. aureus* könnte zur Triggerung der Erkrankung führen. Denkbar wäre aber auch, dass durch die Hyperkeratose ein geeignetes Milieu für *S. aureus* geschaffen und so eine Kolonisation läsionaler Haut mit *S. aureus* begünstigt wird.

Beteiligung von Schweißdrüsen

Obwohl die Rolle der Schweißdrüsen in der Pathogenese der AI in der Literatur vernachlässigt wurde, gibt es dennoch Hinweise darauf, dass die Schweißdrüsen einen Einfluss auf die Erkrankung nehmen könnten. Auffällig ist, dass die apokrinen Schweißdrüsen v.a. axillär, genital und perianal vorhanden sind [62]. Dies entspricht wiederum genau den Prädilektionsstellen

1 Einleitung

der AI [12, 63]. Emelianov et al. untersuchen 2012 die Konzentration proinflammatorischer Moleküle wie Cathelicidin im Schweiß von an AI erkrankten Patienten [30]. Es wurde aufgezeigt, dass im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe im Epithel ekkriner und apokriner Schweißdrüsen signifikant erhöhte Konzentrationen an Cathelicidin (LL-37) vorlagen. Daher muss in Betracht gezogen werden, dass das Epithel der apokrinen Schweißdrüsen über die Expression proentzündlicher Moleküle durchaus an der Pathogenese der AI beteiligt sein kann. Auch scheinen im ekkrinen Schweiß vorkommende IL wie zum Beispiel IL-1 α , IL-1 β und IL-31 epidermale Keratinozyten in Form eines Gefahrensignals („danger signal“) aktivieren zu können [64]. Im Rahmen dieser Studie wurden menschliche Keratinozyten mit konzentriertem Schweiß, der von drei gesunden Probanden gesammelt wurde, stimuliert. Dies führte dazu, dass innerhalb der Keratinozyten die mRNA-Expression von IL-1 β und IL-8 signifikant anstieg. Selbst der Schweiß gesunder Probanden ist somit in der Lage, eine proinflammatorische Reaktion der Keratinozyten herbeizuführen. Kurzen et. al nehmen an, dass ein noch unbekannter Faktor, der über die apokrinen Drüsen abnorm sezerniert wird, ein zusätzlicher Faktor für die Entstehung der AI darstellen könnte [63].

1.1.3 Risikofaktoren

Rauchen

Rauchen wird als stärkster exogener Risikofaktor für das Auftreten der AI beschrieben [41, 65, 66]. Die Tatsache, dass in der Literatur vorgeschlagen wurde, die AI zu „Smoker’s boils“ (Raucher Geschwür) umzubenennen, verdeutlicht diesen Zusammenhang [42]. Ungefähr 90% der Patienten mit AI sind oder waren Raucher [9, 41, 65]. Zudem weisen Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern eine höhere Krankheitsaktivität, gemessen mit dem modifizierten Hidradenitis Suppurativa Score (mHSS), auf [67]. Die genaue Ursache für die pathogene Wirkung des Rauchens auf die Entstehung und Unterhaltung der AI ist bislang nicht eindeutig geklärt. Bekannt ist, dass Nikotinkonsum einen großen Einfluss auf das Immunsystem und generell auf chronische Entzündungsreaktionen hat [68, 69]. Doz et al. zeigten auf, dass durch Zigarettenrauch eine akute Atemwegsentzündung bei Mäusen auslösbar ist. Dies geschieht über die Aktivierung von TLR4 und IL-1R1 [70]. Da, wie oben dargestellt, TLRs und IL-1 β , dem Liganden des IL-1R1, bei der Pathogenese der AI eine Rolle spielen, ist über die TLR-Adressierung eine potenzierende Wirkung des Zigarettenrauchs auf die Krankheitsaktivität der AI durchaus denkbar und könnte eine Erklärung für die stärkere Ausprägung der AI bei Rauchern sein. Zudem induziert das Zigarettenrauchen die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies über NADPH-Oxidase-(NOX)-Enzymkomplexe [71]. Frings et al. konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen einer abweichenden NOX-Expression und der Inflammasom-Aktivierung bei AI-Patienten feststellen [72]. Es wird vermutet, dass eine von NOX unabhängige Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies oder eine nicht von reaktiver Sauerstoffspezies abhängige Aktivierung von NLRP3 für die Inflammasom-Aktivierung bei AI verantwortlich ist [72]. Außerdem induziert Nikotin eine Verbreiterung der Epidermis mit numerischer Zunahme von Keratinozyten (sog. Akanthose) [73], die zu infundibulärer Hyperkeratose und Okklusion führen kann. Nikotin könnte auch die Bakterienvermehrung und die Biofilmbildung beeinflussen, indem es beispielsweise die anfängliche Anlagerung und interzelluläre Akkumulation von Mikroorganismen fördert [74, 75]. Darüber hinaus erhöht Nikotin durch aktivierte

1 Einleitung

Immunzellen die Produktion von IL-10, ein für die HS-Pathogenese relevantes Zytokin [76].

Übergewicht und metabolisches Syndrom

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen AI und dem Body-Mass-Index (BMI) [65]. 50% der Patienten mit AI leiden an Adipositas und ungefähr 40% an einem metabolischen Syndrom (abdominelle Fettleibigkeit, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung mit Hypertriglyzeridämie und erniedrigtem HDL-Cholesterin, Insulinresistenz bzw. gestörte Glukosetoleranz) [77]. Canoui-Poutrine et al. zeigten 2009 sogar eine signifikant positive Korrelation zwischen dem mHSS und dem BMI der Probanden auf. Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass das Übergewicht einen Einfluss auf das Immunsystem nimmt [78]. Dieser mögliche Zusammenhang zwischen AI und Adipositas begründet sich auf der entscheidenden Rolle des Fettgewebes bei der Entwicklung der Inflammation in oben aufgeführten Entitäten. Ein weiterer Grund für die Auswirkung des Übergewichts auf das Immunsystem stellt die Konzentration an gesättigten Fettsäuren dar. Diese sind bei übergewichtigen Patienten erhöht und haben das Potenzial, Toll-like-Rezeptoren (TLR2 und TLR4) zu aktivieren [79]. Die Aktivierung der TLRs führt zu einer Entzündungsreaktion. Zudem kann eine Adipositas durch die subklinische Systementzündung, durch Stoffwechseleränderungen und durch erhöhte intertriginöse Friktion zur Pathogenese der AI beitragen. Bei Menschen mit Adipositas sind Bauch und Taille häufiger von AI-Läsionen betroffen als bei Patienten mit HS, die schlank sind [80].

Mechanische Irritation

Auffallend ist, dass die AI vor allem an den Körperstellen auftritt, an denen Haut auf Haut reibt. Boer und Kollegen ziehen hieraus den Schluss, dass die AI durch mechanische Irritation verschlimmert oder gar ausgelöst werden kann [81, 82]. De Winter et al. berichten von einem Patienten, an dem eine Beinamputation durchgeführt werden musste. Durch das Tragen einer Beinprothese entwickelte dieser an der Prothesenfriktionsstelle AI-Läsionen [83]. Es besteht daher die Vermutung, dass das Zusammentreffen von Friktion und feuchtem Milieu die Erkrankung bei vorliegender Disposition auslösen kann. Diesbezüglich erweist sich der BMI erneut als bedeutsam, denn übergewichtige Personen erfahren eine größere mechanische Reibung in den Hautfalten [84, 85].

1.1.4 Systemische Inflammation und assoziierte Komorbiditäten der Acne inversa

Einige der Zytokine, die in AI-Läsionen induziert sind, erreichen den Kreislauf (sind somit „systemgänglich“) und können zu den bei diesen Patienten beobachteten Komorbiditäten beitragen. Zum Beispiel induzieren IL-1 β und IL-6, die im Blut von Patienten mit AI erhöht nachgewiesen werden konnten [86, 87], ein pro-atherogenes und Insulinresistenz-förderndes Adipokinmuster [88, 89]. Zudem induzieren diese Zytokine die hepatische Produktion von Serumamyloid A (SAA) [86], das zur Familie der Akute-Phase-Proteine gehört. Erhöhte SAA-Werte im Blut erhöhen das Risiko für Atherosklerose [90, 91]. Systemisch erhöhte IL-32-Spiegel, die auch bei AI [92] beobachtet wurden, wurden mit einem erhöhten Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht [93]. Erhöhte Lipocalin 2-Spiegel im Blut von Patienten mit AI könnten bei diesen Patienten zu Stoffwechselveränderungen beitragen [94]. Darüber hinaus wurde ein erhöhter Blutspiegel von MMP8, einer Protease, die unter anderem die Apolipoprotein A-I-Komponente von HDL abbaut, mit metabolischen Veränderungen bei AI [95] in Verbindung gebracht. Abgesehen von Stoffwechselveränderungen können zirkulierende, entzündungsfördernde Zytokine bei Patienten mit AI die Komorbidität fördern, wie z.B. chronisch-

1 Einleitung

entzündliche Darmerkrankungen, psychische Belastung und Spondylarthropathien. Es wird angenommen, dass sich die einzelnen entzündlichen Komponenten, Haut, Fettgewebe und Stoffwechseleränderungen gegenseitig beeinflussen und potenzieren [88], was die „systemrelevante Chronifizierung“ und das weitere Fortschreiten der Krankheit begünstigt.

Das klinische Bild der AI führt dazu, dass betroffene Patienten insbesondere starken psychischen Belastungen ausgesetzt sind. Jemec et al. beschreiben, dass sich AI-Patienten durch Schmerz und Suppuration der betroffenen Areale sowie durch das äußerliche Erscheinungsbild starksten beeinträchtigt fühlen [19]. Ein weiterer einschränkender Faktor ist die Art der Abheilung der Läsionen. Diese erfolgt unter Fibrosierung mit anschließender Vernarbung und kann vor allem in den axillären Bereichen zu Bewegungseinschränkungen führen [96]. Diese Faktoren können zur psychischen Belastung, wie sie Matusiak et al. (2010), Vazquez et al. (2013) und Frings et al. (2019) bei Patienten mit AI aufzeigen konnten, beitragen [9, 16, 97]. Matusiak et al. untersuchten 54 Patienten auf ihr psychosoziales Wohlbefinden hin. Hierbei konnte gezeigt werden, dass 21% der Patienten an einer Depression litten [97]. In den Untersuchungen von Vazquez konnte bei 42,9% der 268 untersuchten Fällen eine Depression diagnostiziert werden. Im Vergleich schätzt das Robert-Koch-Institut (Robert Koch-Institut zum Weltgesundheitstag 2017: Daten und Fakten zu Depressionen), dass 4,4% der gesamten Weltbevölkerung an einer Depression leiden.

Erhöhte IL-6- und IL-8-Spiegel in Plasma, Serum und Liquor cerebrospinalis konnten mit Depressionen in Verbindung gebracht werden [98-101]. Auffällig ist, dass diese Zytokine ebenfalls im Blut von Patienten mit AI in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden konnten [87, 102]. Somit könnte eine Assoziation zwischen der AI und dem Vorliegen von Depressionen erklärt werden.

1 Einleitung

1.1.5 Therapieoptionen

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Bei leichten Formen der AI können Verhaltensmaßnahmen bereits zu einer Verbesserung der Symptomatik führen. Dazu gehört die Gewichtsreduktion, Vermeidung enger Kleidung und Nikotinabstinenz [103]. Allerdings gibt es keine Studien, die beweisen, dass ein komplettes Einstellen des Tabakkonsums zu einer Verbesserung oder gar zu einer Komplettremission der Erkrankung führt. Des Weiteren kann der Umstieg von Nassrasur auf Trimmen, sowie die Körperwäsche mit desinfizierenden Lösungen (beispielsweise Triclosan oder Polihexanid) einen positiven Effekt erzielen [103]. Die S1-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa (ICD-10 Ziffer: L73.2) gibt darüber hinaus Therapieempfehlungen (vgl. Tabelle 2) [8].

1 Einleitung

Tabelle 2: Therapieempfehlungen bei Acne inversa, modifiziert nach Zouboulis und Bechara et al. [8], Therapieoptionen in a) grüner Schrift werden empfohlen, in b) gelber Schrift können erwogen werden, in c) roter Schrift können nicht empfohlen werden.

Topisch

Clindamycin 1%-Lösung wird empfohlen

→ Bei leichten Formen der AI

→ Als Begleitmedikation zur system. oder chirurg. Therapie

→ 2% **Triclosan + Zinkglukonat** p.o. kann bei leichten Formen erwogen werden

→ **Resorcinol-Peeling** nicht empfohlen

Intraläsionale **Kortikosteroidtherapie** kann erwogen werden

Intraoperatives intraläsionales **Gentamycin** wird nicht empfohlen

Systemisch

Systemische **Antibiotika**

→ **Clindamycin** 300 mg 2x/d und **Rifampicin** 300 mg 2x/d p.o. wird empfohlen

Systemische Therapie der ersten Wahl!

Bei Unverträglichkeit Clindamycin durch **Doxycyclin** (50-200 mg/d) ersetzen

Hormonelle antiandrogene Therapie mit **Ethinylestradiol/Cyproteronacetat** wird empfohlen

→ nicht als primäre Monotherapie!

Retinoide

→ **Isotretinoin** p.o. wird nicht empfohlen

→ **Acitretin** p.o. kann erwogen werden

→ **Alitretinoin** p.o. kann erwogen werden

Dapson p.o. kann erwogen werden

Zinkgluconat p.o. kann erwogen werden

Kolchizin p.o. wird nicht empfohlen

Immunsuppressiva

→ **Kortikosteroide** oder **Cyclosporin-A** p.o. kann erwogen werden

→ **Methotrexat** oder **Azathioprin** werden aufgrund unzureichender Datenlage nicht empfohlen

Biologika

→ **Infliximab** kann empfohlen werden

→ **Adalimumab** kann empfohlen werden

→ **Etanercept** wird nicht empfohlen

Operativ

1 Einleitung

Die topische Therapie findet ihre Anwendung bei leichten Formen der AI oder als Begleitmedikation bei systemischen oder chirurgischen Therapien bei schweren Formen. Empfohlen wird eine 1%ige Clindamycin-haltige Lösung. Eine intraläsionale Kortikosteroidtherapie kann erwogen werden. Die systemische Therapie der ersten Wahl stellt eine Kombination aus Clindamycin 300 mg zwei- bis dreimal täglich (alternativ: Doxycyclin 50-100 mg zweimal täglich) und Rifampicin 300 mg zweimal täglich dar und erfolgt i.d.R. über zehn Wochen. Bei der oralen systemischen Antibiotikatherapie steht nicht die Verminderung der bakteriellen Besiedlung der Haarfollikel im Vordergrund, sondern die Modulation inflammatorischer Prozesse. Die orale Gabe von Isotretinoin wird nicht empfohlen, Acitretin und Alitretinoin können erwogen werden. Die orale Gabe von Kortikosteroiden oder Cyclosporin A kann entsprechend Leitlinie erwogen werden. Diese Therapiemodalitäten wirken nicht kurativ, können aber zu einer Linderung der Beschwerden führen, wobei das Risiko-Nutzenprofil genau abgewogen werden sollte. Methotrexat und Azathioprin werden aufgrund unzureichender Datenlage nicht empfohlen. Die systemische Therapie mit Infliximab oder Adalimumab (TNF- α Inhibitoren) wird empfohlen. Sie kann entweder zur Konditionierung für ein kuratives operatives Vorgehen oder zur langfristigen Therapie dienen [8].

Mittel der Wahl bleibt, bei mangelndem Erfolg konservativer Therapiemodalitäten, die operative Entfernung der Läsionen. Dabei stehen Rezidivrate und Radikalität der Exzision umgekehrt proportional zueinander [8]. Da es sich bei der AI um eine belastende Erkrankung handelt [9, 16, 97], sollte die begleitende psychologische Unterstützung nicht vernachlässigt werden. Patienten sollten über Krankheitsursache und Verlauf informiert werden (Psychoedukation) und Behandler sollten auf Anzeichen für psychische Störungen wie Depressionen oder gar suizidale Tendenzen achten und Betroffenen professionelle Psychotherapie zukommen lassen.

1 Einleitung

		Grad nach Hurley		
		I	II	III
		Therapie mit systemischen Arzneimitteln	Medikamentöse Behandlung und Exzision lokal begrenzter, auch rezidivierender Läsionen	Radikale, großflächige und tiefe operative Exzision
1. Schritt		Clindamycin 300mg 2-3x/d alternativ Doxycyclin 50-100mg 2x/d + Rifampicin 300mg 2x/d p.o. 4-12 W Clindamycin kann während der ersten 5 Behandlungstage in einer Dosis von 300-600 mg 2-3x/d i.v. appliziert werden. Für Frauen mit Anzeichen von Hyperandrogenismus / Hyperandrogenämie zusätzlich orale antiandrogene Hormontherapie mit Ethinylestradiol / Cyproteronacetat (bis 100 mg/d)		
2. Schritt		Laser- oder IPL-gestützte Enthaarung	Begrenzte Exzision der lokal rezidivierenden Läsionen alternativ Ablation mit dem CO2-Laser	Weite Exzision des involvierten Bereiches
2. Schritt	alternativ	Infliximab 5mg/kg i.v. 1x oder 2x im Abstand von 1 Woche alternativ Adalimumab 160 mg s.c. 1x bzw. 2x mit 80 mg s.c. 1 Woche nach der ersten Injektion		
3. Schritt		Weite Exzision des involvierten Bereiches		
Adjuvante Therapie		Lokale Therapie mit Clindamycin 1%-Lösung über einen Monat		
		Stärkung der Hautbarriere durch regelmäßige Pflege, Vermeidung von mechanischer Irritation		

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Acne inversa , eigene Abbildung nach Zouboulis und Bechara et al. [8].

1.2 Hyperhidrose

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Der Begriff *Hyperhidrose* stammt von den griechischen Worten *hypér* (noch mehr) und *hidrós* (Schweiß) ab und bezeichnet eine übermäßige Schweißneigung, die von Betroffenen im alltäglichen Leben je nach Ausprägungsgrad als beeinträchtigend wahrgenommen wird [104, 105]. Laut der S1-Leitlinie: „Definition und Therapie der primären Hyperhidrose“ (Stand: 11/2017) handelt es sich bei der Hyperhidrose nicht per se um eine mengenmäßig vermehrte Schweißproduktion, sondern vielmehr um eine gestörte körpereigene Thermoregulation [106]. Der unphysiologische Faktor liegt somit nicht in der Schweißproduktion an sich, sondern wird über eine Fehlfunktion des Schwitzens definiert. Daraus resultiert, dass es zur Erfassung einer Hyperhidrose keinen definitiven Messwert gibt, sondern von Studie zu Studie unterschiedliche Referenzbereiche festgelegt werden, ab denen man von einer Hyperhidrose sprechen kann [106].

Die Hyperhidrose wird in die primäre idiopathische und in die sekundäre Hyperhidrose unterteilt. Der primären idiopathischen Hyperhidrose liegt keine erkennbare Ursache zugrunde. Sie tritt vor allem fokal axillär, palmar, plantar, fazial oder inguinal auf. Kombinationen der verschiedenen Flächen sind möglich. Laut der S1-Leitlinie zur Definition und Therapie der primären Hyperhidrose treten erste Symptome im Regelfall vor Erreichen des 25. Lebensjahrs auf [106]. Die sekundäre Hyperhidrose ist dagegen eine symptomatische Hyperhidrose und tritt somit als Begleitsymptom einer Grunderkrankung auf (vgl. Tabelle 3).

Je nach Ort und Untersuchungsmethode ergeben sich verschiedene Prävalenzwerte der primären Hyperhidrose. In der US-Bevölkerung liegt die Prävalenz bei 1,0-4,8% [107-109]. Für das Vereinigte Königreich wird eine Prävalenz von 1,6% angegeben [109], für Schweden 5,5% [110]. Für Deutschland kann eine Prävalenz der primären Hyperhidrose von 1-2%

1 Einleitung

angenommen werden [111]. In 48,1% der Fälle und somit am häufigsten sind die Palmae betroffen, gefolgt von den Axillen (36,1%), dem kraniofazialen Bereich (9,2%) und letztlich den Plantae mit 6,5% [112].

1.2.2 Physiologie und Pathogenese

Physiologie

Der menschliche Körper besitzt bis zu vier Millionen Schweißdrüsen. Dreiviertel davon sind ekkrine Schweißdrüsen [62, 113]. Sie produzieren ein klares, hypotones, geruchloses Sekret und sind maßgeblich an der menschlichen Thermoregulation durch Perspiration mit anschließender Evaporation beteiligt. Den Rest bilden die apokrinen Schweißdrüsen [62]. Im Gegensatz zu den ekkrinen Schweißdrüsen sind die apokrinen Schweißdrüsen, auch Duftdrüsen genannt, nur an bestimmten Körperarealen lokalisiert. Dazu gehören vor allem die Axillen, der Anogenitalbereich, der Umbilicus und die Papillae mammae. Das Sekret der apokrinen Schweißdrüsen ist viskös, milchig und geruchlos. Es enthält Proteine, Kohlenhydrate, Ammoniak, Lipide und Eisenionen. Der typische Schweißgeruch entsteht durch bakterielle Zersetzung dieser Bestandteile. Das Verhältnis von apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen beträgt im axillären Bereich etwa 1:1 [62]. Zusätzlich existieren apoekkrine Drüsen, die während der Pubertät aus ekkrinen Vorgängern entstehen [62]. Laut einigen Autoren macht bei manchen Patienten axillär der apoekkrine Drüsenbestandteil bis zu 45% aus. Inwiefern apoekkrine Drüsen allerdings an einer Hyperhidrose beteiligt sind, ist unklar [114]. Der Hypothalamus ist für die Thermoregulation zuständig und kontrolliert auf diese Weise die Körpertemperatur. Zu diesem Zweck reguliert er die Menge der Schweißproduktion und den Blut-Kreislauf [113]. Die ekkrinen Schweißdrüsen werden überwiegend durch Acetylcholin (ACh), die apokrinen Schweißdrüsen durch Katecholamine aktiviert [62].

Pathogenese

Eine Hyperhidrose kann idiopathisch auftreten (primäre Hyperhidrose). Im Gegensatz zur sekundären Hyperhidrose, liegt der primären keine erkennbare Ursache zugrunde. Da Größe und Anzahl der Schweißdrüsen bei der primären

1 Einleitung

Hyperhidrose nicht verändert sind, muss es sich um eine funktionelle Störung handeln, bei der die Sekretionsleistung der Schweißdrüsen um ein Vielfaches ansteigt. Eine Verdickung der Myelinscheiden sympathischer Ganglien sowie eine erhöhte Permeabilität der Schweißdrüsen durch Überexpression von Aquaporin 5 werden als mögliche Auslöser der primären Hyperhidrose angesehen [115]. Die sekundäre Hyperhidrose kann in Folge einer Grunderkrankung auftreten. In Tabelle 3 werden die Ursachen generalisierter und lokalisierter sekundärer Hyperhidrosen aufgeführt [115].

Tabelle 3: Ursachen sekundärer Hyperhidrose, eigene Darstellung in Anlehnung an Plewig, Ruzicka et al. [115].

Generalisiert

Endokrine/metabolische Ursachen	u.a. Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Hypoglykämie, Phäochromozytom, Karzinoid, Menopause, Adipositas, Hyperurikämie
Neurologische Erkrankungen	u.a. Mb. Parkinson, Rückenmarksverletzung
Maligne Erkrankungen	u.a. myeloproliferative Erkrankungen, Lymphome, Mb. Hodgkin
Infektionen	u.a. Endokarditis, Malaria, Tuberkulose
Kardiovaskuläre Erkrankungen	u.a. angeborene Herzvitien, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris
Psychische Erkrankungen	u.a. Depression, Panikstörungen
Medikamente	u.a. Cholinergika /Sympathikomimetika, Antidepressiva, Opiode, Antiöstrogene
Toxizitäten	u.a. C2-, Kokain-, Heroinabusus

Lokalisiert

Thorakale Tumoren	u.a. pulmonales Adenokarzinom,
--------------------------	--------------------------------

	Bronchialkarzinom
Neurologische Erkrankungen	u.a. Rückenmarksverletzungen, periphere Neuropathien, komplexes regionales Schmerzsyndrom (Mb. Sudeck)
Kompensatorisches Schwitzen	u.a. nach thorakaler Sympathektomie, diabetische Neuropathie, Ross-Syndrom, Verletzungen des Rückenmarks oder Grenzstrangs, großflächige Schweißretention
Hauterkrankungen	u.a. organoide Nävi, ekkrine oder angiomatöse Tumoren, POEMS-Syndrom

1.2.3 Therapieoptionen der Hyperhidrose

Die Therapie sollte individuell auf den Patienten und auf die Lokalisation der Erkrankung abgestimmt werden. Zuerst sollte die topische Therapie ausgeschöpft werden. Lediglich bei Misserfolg sollte eine systemische oder operative Therapie eingesetzt werden (vgl. Tabelle 4, [106]).

Tabelle 4: Therapiemodalitäten bei primärer Hyperhidrose, eigene Darstellung nach der S1-Leitlinie 013-079: Definition und Therapie der primären Hyperhidrose [106].

Axilläre Hyperhidrose	1. Topische Therapie mit Antiperspiranzien
	2. Leitungswasseriontophorese
	3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A
	4. Radiofrequenz, Mikrowellen, Ultraschall
	5. Kürettage, Saugkürettage oder Exzision
	6. Systemische Therapie: Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anti-cholinergischer Wirkung
Palmare / plantare Hyperhidrose	1. Topische Therapie mit Antiperspiranzien
	2. Leitungswasser-Iontophorese
	3. Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A

	4. Systemische Therapie: Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung
	5. Thorakale Sympathektomie

1.3 Zielsetzung

Dass AI Patienten einem enormen Leidensdruck ausgesetzt sind, ist hinreichend untersucht [9, 16, 97]. Wir haben uns darüber hinaus die Frage gestellt, ob es, abgesehen von den putriden und fötiden Ausflüssen, den assoziierten Schmerzen und einhergehenden Einschränkungen [116, 117], weitere Faktoren gibt, die AI-Patienten als belastend empfinden. Im Rahmen der AI-Spezialsprechstunde an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg fiel im Patientengespräch auf, dass Patienten, die an einer AI leiden, das Gefühl haben, vermehrt zu schwitzen und dies als störend empfinden. Es liegt jedoch keine valide Literatur zu einer möglichen Assoziation zwischen AI und dem Vorliegen einer verstärkten Schweißneigung (Hyperhidrose) vor, obgleich ursprünglich eine Beteiligung der Schweißdrüsen an der Pathogenese der AI vermutet wurde (siehe Namensgebung „Hidradenitis“). Aufgrund dieser Beobachtungen soll unser primäres Studienziel der Fragestellung nachgehen, ob AI Patienten tatsächlich ein anderes Schwitzverhalten als gesunde Probanden aufweisen. Ziel dieser Untersuchung ist es daher, Patienten mit axillär manifester AI auf das Vorhandensein einer axillären Hyperhidrose zu untersuchen. Die Nullhypothese lautet, dass in Bezug auf die axilläre Schweißproduktion kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit axillär manifester AI und einer gesunden Kontrollgruppe vorliegt. Außerdem wird untersucht, ob zwischen den beiden Gruppen Unterschiede hinsichtlich der Konzentration entzündungsfördernder Zytokine innerhalb des Schweißdrüsengewebes bzw. im sezernierten Schweiß vorliegen. Um unsere Beobachtungen aus den Patientengesprächen zu objektivieren, soll als

1 Einleitung

sekundäres Studienziel das psychosoziale Wohlbefinden der AI Patienten erfasst werden. Dabei soll vor allem analysiert werden, inwieweit sich Patienten durch ihre individuelle Schweißneigung beeinträchtigt fühlen. Diese Daten werden mit geeigneten standardisierten Fragebögen erhoben, die im Material- und Methoden-Teil (Kapitel 2) genauer erläutert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten- und Probandenkollektiv

Für die nachfolgende Arbeit liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Würzburg vor (AZ-228/16). Wir nahmen an, dass sich in zumindest 30% der Fälle eine Hyperhidrose bei Patienten mit AI diagnostizieren lässt, im Vergleich zu einer zu erwartenden primären Hyperhidrose von 1-2% in der Normalbevölkerung.

Geht man davon aus, dass der Mittelwert des Vorkommens der Hyperhidrose bei AI-Patienten höher ist als in der Allgemeinbevölkerung, dann errechnet sich mit einem einseitigen t-Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, einer Effektstärke von 0.5 nach Cohen und einer Power von 80% in einer gleichgroßen Stichprobe eine Gruppengröße von 17 AI-Patienten und 17 Probanden in der Kontrollgruppe, um einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte hinsichtlich einer Hyperhidrose festzustellen (GPower 3.1.9.2).

Die Auswahl der Probanden erfolgte im Rahmen der Acne inversa-Spezialsprechstunde, die an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg angeboten wird. Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien innerhalb der Patienten- und der Kontrollgruppe aufgelistet:

Patientengruppe

Einschlusskriterien:

- Axilläre Acne inversa Hurley Stadium I oder II
- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme vorliegend

Ausschlusskriterien:

- Acne inversa Hurley Stadium III
- Aktuell bestehende Suppuration
- Andere entzündliche Hauterkrankungen
- Ursachen generalisierter sekundärer Hyperhidrosen (siehe Tabelle 3)
- Ursachen axillär lokalisierter sekundärer Hyperhidrosen (siehe Tabelle 3)

Kontrollgruppe

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme vorliegend

Ausschlusskriterien:

- Acne inversa (Hurley Stadium I-III)
- Andere entzündliche Hauterkrankungen
- Ursachen generalisierter sekundärer Hyperhidrosen (siehe Tabelle 3)
- Ursachen axillär lokalisierter sekundärer Hyperhidrosen (siehe Tabelle 3)

Beim Hurley Stadium III handelt es sich um eine fortgeschrittene Form der AI, bei der es zu einer Vielzahl von Fisteln, Knoten und Vernarbungen kommt. Letztere können dazu führen, dass Schweißdrüsen in den betroffenen Arealen zugrunde gehen und somit eine möglicherweise bestehende Hyperhidrose als solche nicht diagnostiziert werden kann. Eine zum Zeitpunkt der gravimetrischen Schweißmessung bestehende putride Suppuration (häufig im Stadium III der AI vorkommend) würde ebenfalls das Messergebnis verfälschen. Nicht nur Schweiß, sondern auch sezernierter Pus würde in der Messung miterfasst werden und wiederum zu falsch hohen Messergebnissen führen.

Die Akquise eines Kontrollkollektivs fand in der Hautklinik im Rahmen der Melanomsprechstunde statt. Dabei wurden nur Patienten im Melanom Stadium IA und IB (exzellente Prognose) in die Studie miteinbezogen. Die Ausschlusskriterien zur Teilnahme der Kontrollpersonen an unserer Studie waren das Vorliegen einer AI sowie das Vorliegen anderer entzündlicher Hauterkrankungen. Kontrollpersonen mit einer primären idiopathischen Hyperhidrose sowie Zuständen, die zu einer sekundären Hyperhidrose führen können (siehe Tabelle 3), wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Bei der Probandenauswahl wurde sichergestellt, dass die Kontrollgruppe der Patientengruppe hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und des BMI gleich, um einen möglichen Bias auszuschließen.

2.2 Hurley-Stadien-Einteilung

Die Einteilung der AI in Schweregrade nach Hurley wird im klinischen Alltag üblicherweise verwendet, da sie aufgrund ihrer einfachen Anwendung eine schnelle Aussage zum Schweregrad der Erkrankung zulässt. Die Einteilung umfasst die Stadien I bis III [118]. Dabei entspricht Stadium I dem Vorhandensein von einzelnen oder multiplen Abszessen, Stadium II beinhaltet darüber hinaus rezidivierende Abszesse mit Fistelbildung und Stadium III beschreibt einen flächigen Befall mit konfluierenden Fistelgängen und Vernarbungen. Da von Untersucher zu Untersucher leichte Schwankungen in der Einschätzung auftreten, ist die Hurley-Stadien-Einteilung hinsichtlich ihrer Reliabilität nur eingeschränkt verlässlich. Zudem ist die Stadieneinteilung nach Hurley ein statischer Score und lässt keine dynamische Beurteilung der Krankheitsaktivität zu.

2.3 Modifizierter Hidradenitis suppurativa Score

Um das Ausmaß der AI genauer beurteilen zu können, haben wir ergänzend zur Hurley-Einteilung den mHSS (modifizierter Hidradenitis suppurativa Score / modifizierter Sartorius Score) [119] angewandt. Bei diesem Score wird der Schweregrad der AI nach erreichter Punktezahl bemessen. Dabei werden die betroffenen Hautareale (in unserem Fall nur die Axillen) separat untersucht. Die Patienten erhalten pro Knoten einen Punkt und pro Fistel sechs Punkte. Anschließend wird die größte Distanz zwischen zwei Knoten gemessen. Liegt diese unter fünf Zentimeter, erhält der Patient einen Punkt. Liegt die Distanz zwischen fünf und zehn Zentimeter, erhält der Patient drei Punkte. Bei einer Distanz von über zehn Zentimeter, erhält der Patient neun Punkte. Das Vorliegen des Hurley-Stadiums III wird ebenfalls mit neun Punkten gewertet (vgl. Tabelle 5). Aufgrund der bereits aufgeführten Ausschlusskriterien kommt dies im Rahmen unserer Studie nicht vor.

Der mHSS wird in Studien zusätzlich zur Einteilung des Schweregrads nach Hurley angewendet, da er im Vergleich zur klinisch gern praktizierten Hurley-

Stadien-Einteilung eine präzisere Aussage zum aktuellen Schweregrad und zur Aktivität der AI zulässt [67, 120].

Tabelle 5: Modifizierter Hidradenitis Suppurativa Score (mHSS), eigene Darstellung nach Sartorius, Killasli et al. [120].

Klinik	Score
Anzahl Lokalisation: Axillär, submammär, Gesäß, intergluteal, Leiste, genital	3 Punkte (je Bereich)
Je Knoten	1 Punkt
Je Fistel	6 Punkte
Distanz	
< 5 cm	1 Punkt
5 - 10 cm	3 Punkte
> 10 cm	9 Punkte
Hurley III – Nein	0 Punkte
Ja	9 Punkte

2.4 Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI)

Zur Ermittlung des psychosozialen Wohlbefindens wurden alle Patienten, sowohl in der Probanden- als auch in der Kontrollgruppe, gebeten, den standardisierten und evaluierten DLQI (Dermatologischer Lebensqualitätsindex) selbstständig auszufüllen. Der von Finlay und Khan (1994) entwickelte DLQI beinhaltet zehn Fragen, die sich auf die Bewertung der Hautgesundheit in den letzten sieben Tage beziehen [121]. Dabei soll erfasst werden, inwiefern sich durch die Hautgesundheit Einschränkungen in Beruf, Schule, Studium, Gestaltung von Freizeitaktivitäten und Umgang mit sozialen Kontakten ergeben. Weitere wichtige Bestandteile sind Belastungen in Form von Juckreiz und/oder Schmerzen sowie Verlegenheit und/oder Befangenheit. Die Fragen sind mit „Frage betrifft mich nicht“ (0 Punkte), „Überhaupt nicht“ (0 Punkte), „Ein bisschen“ (1 Punkt), „Ziemlich“ (2 Punkte) oder „Sehr“ (3 Punkte) zu

beantworten. Hieraus wird ein Gesamtwert berechnet, der wie folgt zu interpretieren ist:

Tabelle 6: Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI), eigene Darstellung nach Finlay und Khan [121].

Score	Interpretation
0 – 1	Kein Effekt auf das Leben des Patienten
2 – 5	Kleiner Effekt auf das Leben des Patienten
6 – 10	Moderater Effekt auf das Leben des Patienten
11 – 20	Sehr großer Effekt auf das Leben des Patienten
21 – 30	Extrem großer Effekt auf das Leben des Patienten

2.5 Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

Um belegen zu können, ob Patienten mit AI sich tatsächlich stärker durch ihr Schwitzen beeinträchtigt fühlen, wurde der Hyperhidrosis Disease Severity Scale-Fragebogen angewandt [122]. Der Fragebogen beinhaltet die vier folgenden Aussagen, aus denen der jeweilige Proband die für ihn zutreffendste wählen muss:

- „Mein Schweiß ist nie auffällig und beeinträchtigt meine täglichen Aktivitäten nie.“ (ein Punkt)
- „Mein Schweiß ist erträglich, beeinträchtigt aber meine täglichen Aktivitäten manchmal.“ (zwei Punkte)
- „Mein Schweiß ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt meine täglichen Aktivitäten häufig.“ (drei Punkte)
- „Mein Schweiß ist unerträglich und beeinträchtigt meine täglichen Aktivitäten immer.“ (vier Punkte)

Je nach ausgewählter Aussage erhält der Proband einen Punktwert von eins bis vier. Der Punktwert eins bis zwei, deutet auf eine milde bis moderate Hyperhidrose hin, der Punktwert drei bis vier auf eine starke Hyperhidrose [122]. Des Weiteren wurde allen Probanden zusätzlich zum Fragebogen die Frage gestellt, ob sie ihr Schwitzen als juckend, brennend oder schmerzhaft empfinden würden.

2.6 Gravimetrische Schweißmessung

Die Methodik der gravimetrischen Schweißmessung, die in dieser Arbeit angewandt wurde, orientierte sich an der Verfahrensanweisung (VA Hyperhidrose, Schirmer-Kamawal, ID-Nr: 19310, Version 2, 2014) der Hautklinik Würzburg. Dabei wurden die Axillen der Probanden mit Hilfe von Papiertüchern vorgetrocknet. Anschließend wurde je ein kommerziell erhältlicher Kaffeefilter der Größe 4 unter die linke und rechte Axilla platziert. Es fanden zwei Messungen statt. Die erste Messung wurde für fünf Minuten in Ruhe durchgeführt. Dabei musste sichergestellt werden, dass der Proband vor Beginn der Ruhemessung für mindestens 15 Minuten keiner körperlichen Belastung ausgesetzt war. Die zweite Messung fand für fünf Minuten unter Belastung statt. Zur Belastungsmessung wurde der Patient instruiert, auf der Stelle zu rennen oder Kniebeugen durchzuführen. Patienten, die an der Belastungsmessung aufgrund körperlicher Einschränkungen, wie beispielsweise Gonarthrose oder Herzinsuffizienz, nicht teilnehmen konnten, wurden sekundär von der Studie ausgeschlossen. Zur Auswertung mussten die leeren Kaffeefilter vor der Messung mittels Feinwaage (CP1245, Sartorius AG, Göttingen) gewogen werden. Nach der Schweißmessung wurden die Filter erneut gewogen. Die Differenz aus Leermessung und Schweißmessung wurde gebildet. Dieser Wert entsprach auf drei Dezimalstellen genau der produzierten Schweißmenge in Milligramm.

Wie bereits weiter oben aufgeführt, gibt es laut S1-Leitlinie keinen definierten Wert, der eine Unterscheidung zwischen Norm- und Hyperhidrose zulässt [106]. Es existieren nur Richtwerte, die von Studie zu Studie variieren. Wir haben uns in dieser Arbeit an die Grenzwerte von Hund et al. (2002) angelehnt. Dabei gelten Frauen ab einem Wert von 50mg/5min als hyperhidrotisch. Aufgrund geschlechterspezifischer Unterschiede gelten Männer ab einem Wert von 100mg/5min als hyperhidrotisch [123]. Dies ist in Einklang mit weiteren Publikationen, die konstatieren, dass Männer eine doppelt so hohe Schwitzleistung wie Frauen haben [124]. In der Literatur wird als Grund für die geschlechterspezifische Differenz im Hinblick auf das Schwitzverhalten die unterschiedliche Testosteronkonzentration im Körper angegeben. Testosteron

soll die Schweißleistung erhöhen, Estradiol dagegen mindern [125]. Die Testosteronkonzentration wird durch physisches Training erhöht [126]. Im Vergleich zu Männern wird dieser Effekt bei Frauen nur zu einem Bruchteil erreicht [127].

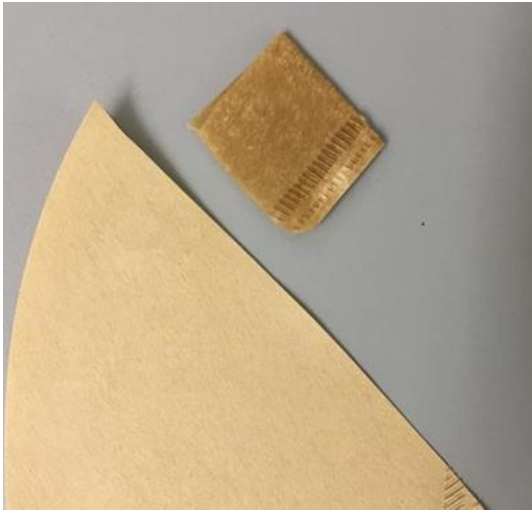
2.7 Schweißasservierung

Ein Aspekt dieser Arbeit ist neben der Messung der Schweißmenge auch der Vergleich der Schweißqualität zwischen Probanden- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Konzentration ausgewählter Zytokine. Dazu musste axillärer Schweiß sowohl innerhalb der Patientengruppe als auch innerhalb der Kontrollgruppe gesammelt und asserviert werden.

Bei dem ersten Versuchsansatz wurden die für die Schweißmessung genutzten Kaffeefilter in Falcons mit Hilfe der Mega Star 3.0R (Unity Lab Services, Part of Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts) zentrifugiert. Da die zeitliche Limitation der Schweißmessung von fünf Minuten nicht ausreichte, um die Kaffeefilter zu sättigen und den Schweiß zentrifugierbar zu machen, wurde nach Literaturrecherche mittels Pubmed ein zweiter Versuchsansatz getestet. Dabei wurde eine Schweißkammer hergestellt und unter den Axillen befestigt [128]. Dieser Versuchsaufbau ist allerdings für einen Zeitraum von 72 Stunden vorgesehen und förderte in unserem Versuchsansatz über maximal 2 Stunden eine unzureichende Schweißmenge. Ein längerer Testzeitraum war aufgrund der ambulanten Vorstellung der Patienten und des teilweise sehr langen Anfahrtsweges nicht umsetzbar. Eine Patientenakquise, bei der die Patienten zum einen den langen Anfahrtsweg zur Nachuntersuchung nach 72 Stunden und zum anderen die Mobilitätseinschränkungen aufgrund des axillären Patches akzeptieren würden, hätte sich als schwierig erwiesen. Aus diesen Gründen wurde ein eigener Versuchsansatz konstruiert.

Eigener Versuchsansatz

Die Kaffeefilter wurden in kleinere Stücke geschnitten (ca. 3 x 7 cm) und jeweils unter die linke und rechte Axilla platziert. Der Proband wurde instruiert, sich körperlich in Form von Kniebeugen oder auf der Stelle rennen zu betätigen. Die Filter wurden so lange belassen, bis eine augenscheinliche Sättigung (komplette Dunkelfärbung der Filter) eingetreten war (vgl. Abbildung 2 a).



a) Filterpapier gesättigt.



b) Positionierung des Filters innerhalb des Eppendorfgefäßes.



c) Situation nach dem Zentrifugieren. Im unteren Teil hat sich die Schweißprobe gesammelt.



d) links: Eppendorfgefäß nach Zentrifugation mit Filterpapier, rechts: Eppendorfgefäß mit asservierter Schweißprobe

Abbildung 2: Schweißasservierung mittels Filterpapier.

2 Material und Methoden

Die mit Schweiß vollgesogenen Filter wurden in 1,5 ml Eppendorfgefäße überführt. Dabei musste darauf geachtet werden, dass der Filter im oberen Drittel des Eppendorfgefäßes klemmte (vgl. Abbildung 2 b). Ansonsten würde der Filter während des Zentrifugierens in die bereits am Boden des Gefäßes zentrifugierte Probe gelangen und ein Abpipettieren des Schweißes nicht möglich machen. Das Eppendorfgefäß mit dem Filterpapier wurde in der Centrifuge 5427 R (Eppendorf AG, Hamburg) bei 10.000 rpm für zwei Minuten zentrifugiert. Die Probe, die sich am Boden des Eppendorfgefäßes gesammelt hatte (vgl. Abbildung 2 c), wurde in ein zweites Eppendorfgefäß, welches der Schweißsammlung diente, pipettiert (vgl. Abbildung 2 d) und der Vorgang so lange wiederholt, bis aus dem Filter kein Schweiß mehr zentrifugiert werden konnte. Die Proben wurden bei -20°C für die spätere labortechnische Auswertung aufbewahrt.

2.8 Assayuntersuchungen zum Vorliegen entzündungsfördernder Zytokine im Schweiß

Die Bestimmung der Zytokin-Konzentrationen im Schweiß fand mittels Multiplex Assay (LEGENDplex Human Inflammation Panel 1 (13-plex) w/VbP (Cat No: 740809 Lot: B291817, Biolegend, San Diego, Kalifornien) statt. Laut Literatur wäre der salivary ELISA (Alpco Diagnostics) eine Alternative gewesen [129, 130]. Voraussetzung für die Durchführung dieses Assays ist allerdings eine Schweißmenge von 400 µl. Trotz Schaffung optimaler Voraussetzungen, wie die Wahl eines bereits über Raumtemperatur beheizten Untersuchungsraumes, sind wir aufgrund der zeitlichen und logistischen Limitationen unserer klinischen Untersuchung nicht in der Lage gewesen, die nötige Menge Schweiß für diesen Assay zu asservieren. Aus diesem Grund wurde der LEGENDplex™ (BIOLegend, San Diego, Kalifornien) gewählt. Dieser Mutiplex Assay ist entsprechend Benutzerhandbuch für Blutproben und Zellkulturüberstände geeignet. Nach Rücksprache mit der vertreibenden Firma ist der LEGENDplex™ auch für die Untersuchung von Liquor cerebrospinalis und Schweiß durchführbar. Um zu bestimmen, ob es innerhalb der beiden Gruppen Unterschiede in Bezug auf die Konzentration der Entzündungsmediatoren gibt,

2 Material und Methoden

wurde der LEGENDplex Human Inflammation Panel 1 (13-plex) durchgeführt. Dieser Assay zielt spezifisch auf IL-1 β , IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17 α , IL-18, IL-23 und IL-33 ab. Der LEGENDplex™ ist ein Bead-basierter Assay, der dem Funktionsprinzip der Sandwich-Immunoassays folgt. Beads unterscheiden sich in ihrer Größe und internen Fluoreszenzdichte. Jeder Beadstyp ist mit einem anderen spezifischen Antikörper ausgestattet, der dazu dient, die verschiedenen Analyte zu binden (Abbildung 3 Teil 1). Wird eine Probe, die die zu untersuchenden Analyte enthält, mit den spezifischen Beadstypen vermischt und inkubiert, binden sie spezifisch an Letztere. Nach dem Waschen wird eine Mischung aus biotinylierten Nachweisantikörpern dazugegeben. Diese binden wiederum an die Analyten und formen damit ein Nachweisantikörper-Analyt-Beads Sandwich. Anschließend wird Streptavidin-phycoerythrin (SA-PE) dazugegeben (Abbildung 3 Teil 2). SA-PE bindet an das Biotin der Nachweisantikörper und generiert ein Fluoreszenzsignal in positiver Korrelation zur Menge der gebundenen Analyten ab. Da die Beadstypen sich hinsichtlich ihrer Größe und Fluoreszenzdichte unterscheiden, ist es mittels Durchflusszytometrie möglich, die einzelnen Analyte voneinander zu unterscheiden und nach PE-Signalstärken zu quantifizieren (Abbildung 3 Teil 3). Die Analyse der Ergebnisse findet anschließend mit Hilfe einer dem Kit beigelegten Standardkurve statt.

2 Material und Methoden

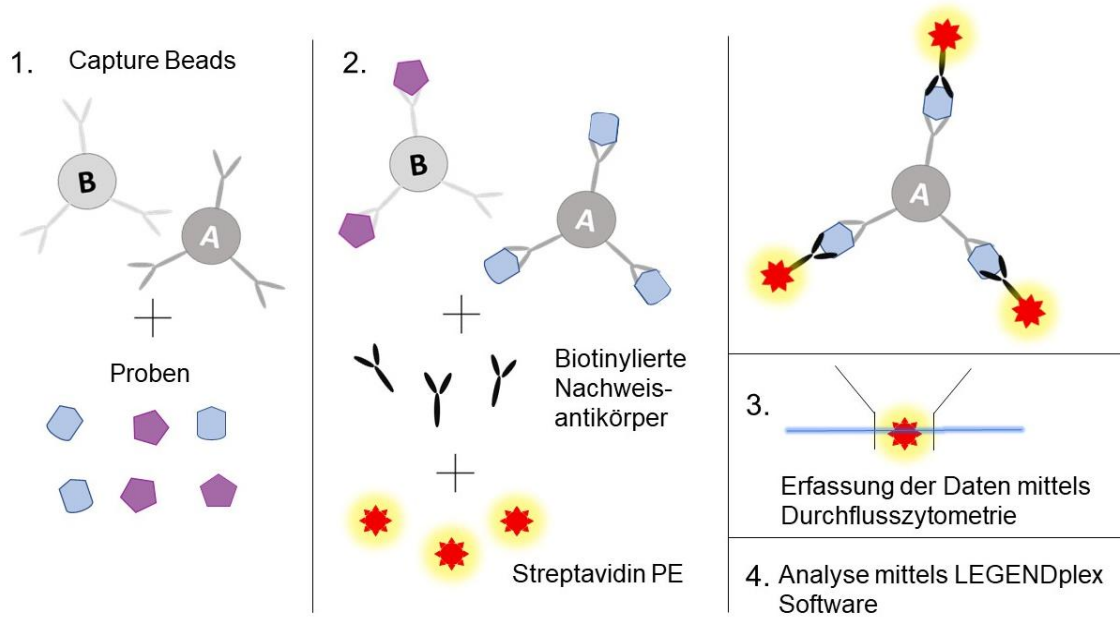


Abbildung 3: Funktionsprinzip des LEGENDplex™ Assays, eigene Abbildung modifiziert nach Biolegend unter <https://www.biolegend.com/en-us/legendplex> [letzter Zugriff am 25.08.21]

Durchführung

Die Durchführung des Assays wurde nach Herstellerangaben (Biolegend, San Diego, Kalifornien) durchgeführt. Das Probenvolumen beträgt laut LEGENDplex™ Benutzerhandbuch 25 µl. Da Titrationsversuche in Voruntersuchungen zeigten, dass gleiche Ergebnisse bei der Analyse von 25 µl und 10 µl erzielt wurden, nutzten wir für unsere Untersuchungen 10 µl an Probenmenge.

Präparation der Reagenzien

Präparation der Antikörper-Beads:

Die Beads wurden im vorgefertigten Behältnis für 1,5 min auf dem Vortex (Genie 2, Bender & Hobein AG, Neu-Ulm) vermischt.

Präparation der Waschlösung:

Die 20x Waschlösung muss auf Raumtemperatur gebracht und vermischt werden, sodass alle Salze gelöst sind. 25 ml der 20x Waschlösung wird mit 475 ml deionisiertem Wasser verdünnt.

Präparation der Matrix B (nur für Serum):

5,0 ml LEGENDplex Assay-Puffer wurde zu der Flasche mit lyophilisierter Matrix B gegeben. Die komplette Rekonstitution dauerte 15 Minuten. Zur guten Durchmischung wurde gevortext.

Präparation des Standards:

1. Vor Nutzung musste der lyophilisierte Human Inflammation Panel 1 Standard-Cocktail mit 250 µl Assay-Puffer rekonstituiert werden.
2. Die Phiolen wurden für 10 min bei Raumtemperatur ruhen gelassen. Anschließend erfolgte der Transfer in eine V-Boden-Platte aus Polypropylen, die dem LEGENDplex Kit beigelegt ist. Dies wurde als Top-Standard C7 genutzt.
3. Weitere 6 Polypropylen-Mikrozentrifugierröhrchen wurden als C6, C5, C4, C3, C2 und C1 beschriftet.
4. 30 µl Assay-Puffer wurde zu jedem der sechs Röhrchen zugegeben. Der Top-Standard wurde im Verhältnis 1:4 verdünnt, indem 10 µl des Top-Standards C7 auf C6 gegeben und gut vermischt wurde. Dieser stellte den C6-Standard dar.
5. In gleicher Weise wurden Serien-Verdünnungen im Verhältnis 1:4 durchgeführt, um den C5-, C4-, C3-, C2- und C1-Standard zu erhalten. Der Assay-Buffer wurde als der 0 pg/ml Standard (C0) genutzt.

Tabelle 7: Pipettierschema des LEGENDplex™ Assays

Standard ID	Serien-Verdünnung	Hinzugefügter Assay Buffer (µl)	Hinzugefügter Standard
C7	-	-	-
C6	1:4	30	10 µl von C7
C5	1:16	30	10 µl von C6
C4	1:64	30	10 µl von C5
C3	1:256	30	10 µl von C4
C2	1:1024	30	10 µl von C3
C1	1:4096	30	10 µl von C2
C0	-	30	-

Probenverdünnung

Um genaue Ergebnisse liefern zu können, mussten die Schweißproben verdünnt werden. 50 µl der Proben wurden mit 50 µl Assay-Puffer verdünnt.

Durchführung des Assays

Alle Reagenzien mussten vor Nutzung auf Raumtemperatur gebracht werden. Um den Verlust von Beads zu vermeiden, musste die Platte während der gesamten Assay-Durchführung horizontal positioniert werden. Für alle Inkubationsschritte musste die Platte in einem dunklen Raum gelagert oder mit Alufolie bedeckt werden.

Die im Gefrierfach bei -20°C asservierten Schweißproben wurden auf Eis aufgetaut und mit Hilfe der Zentrifuge (Biofuge fresco, Heraeus, Hanau) für fünf Minuten bei 200 rpm zentrifugiert.

Ein Pipettierschema wurde erstellt und gemäß diesem die Standards und die Schweißproben in die V-Boden-Platte aus Polypropylen pipettiert (Eppendorf AG, Hamburg). Die Beads wurden auf dem Vortex (Genie 2, Bender & Hobein AG, Neu-Ulm) für fünf Minuten vermischt und jeweils 10 µl zu den Standards und den Proben gegeben. Die Beads wurden währenddessen wiederholt vermischt.

Die Platte wurde mit einem Plattenverschluss versiegelt und mit Alufolie zum Schutz vor Licht umwickelt. Die anschließende Inkubation wurde auf dem Laborschüttler (MTS 2/4, IKA, Staufen) bei 800 rpm für zwei Stunden durchgeführt. Die Platte wurde anschließend bei 219 rpm für fünf Minuten zentrifugiert (ROTINA 420R, Hettich Lab Technology, Tuttlingen). Der Überstand wurde direkt nach dem Zentrifugieren durch Umdrehung der Platte mittels einer einzelnen kontinuierlichen und kraftvollen Handbewegung ins Waschbecken verworfen. Die Platte wurde mit Hilfe eines sauberen Papierhandtuchs abgetupft.

Die Platte wurde anschließend pro Well mittels 200 µl 1 x Waschlösung gewaschen. Die Platte wurde erneut zentrifugiert und der Überstand wie beschrieben verworfen. Die Proben wurden mit 10 µl Nachweisantikörper versehen. Die Platte wurde mit einem neuen Plattenverschluss versiegelt, mit

2 Material und Methoden

Alufolie bedeckt und bei 800 rpm für eine Stunde auf dem Laborschüttler (MTS 2/4, IKA, Staufen) bei Raumtemperatur inkubiert. Ohne erneutes Waschen wurden 10 µl SA-PE in jedes Well pipettiert. Die Platte wurde mit einem neuen Plattenverschluss versiegelt, mit Alufolie bedeckt und bei 800 rpm für 30 Minuten auf dem Laborschüttler (MTS 2/4, IKA, Staufen) bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platte wurde erneut zentrifugiert und der Überstand wie beschrieben verworfen. Anschließend wurde erneut eine Waschung mit 200 µl Waschlösung und eine einminütige Inkubation durchgeführt. Die Platte wurde erneut zentrifugiert und der Überstand wie beschrieben verworfen. Es erfolgte die Zugabe von 150 µl Waschlösung in jedes Well mit anschließender Resuspension der Beads durch Pipettierung. Zuletzt wurde die FACS Analyse (Cytoflex LX, Beckman Coulter, Brea, Kalifornien) durchgeführt.

2.9 Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Zytokinen in Gewebeproben

Um der Fragestellung nachzugehen, ob Zytokine und Chemokine immunfluoreszenzoptisch in axillären Schweißdrüsen nachweisbar sind, wurde eine immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden Hautproben der Axillarregion aus dem histologischen Archiv der Hautklinik Würzburg von AI-Patienten und von Kontrollprobanden nach Anonymisierung der Proben verglichen. Die gesunden Kontrollproben wurden im Rahmen axillärer Nachezisionen anderer Hauterkrankungen gewonnen. Diese Patienten waren als hautgesund zu klassifizieren und die vorherige Erkrankung nahm keinen Einfluss auf die Schweißdrüsen. Untersucht wurden IL-1 β , IL-8, IFN- γ , IL-6 und MCP-1. Die Gewebeproben wurden entparaffiniert, indem sie zunächst drei Mal fünf Minuten mit Xylol im Abzug benetzt wurden. Anschließend wurden sie jeweils für zwei Minuten mit 100%, 95%, 70% und zuletzt mit 50% Ethanol abgespült. Im Anschluss wurden die Schnitte für vier Minuten mit deionisiertem Wasser benetzt. Die Schnitte wurden für 20 Minuten in Citratpuffer mit einem pH-Wert von 6 oder in Ethylendiamintetraacetat-Puffer (EDTA) (pH 9) im vorgeheizten Dampfgarer aufgeköcht. Der Dampfgarer (Multigourmet) wird mit deionisiertem Wasser gefüllt. Der Citrat- und der EDTA-

2 Material und Methoden

Puffer mussten im Verhältnis 1:10 mit Wasser verdünnt werden. Dabei ergab sich ein Endvolumen von ca. 80 ml. Die Proben wurden in die vorgewärmten Puffer gegeben und dann im Dampfgarer für 20 Minuten aufgekocht, bevor sie dann für weitere 20 Minuten mit geöffnetem Deckel abgekühlt wurden. Anschließend erfolgte zwei Mal eine fünf minütige Waschung mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS). Die Objektträger mit den Gewebeschnitten wurden mit einem Fettstift umrandet und für 30 Minuten mit 2,5% Normal Horse Serum (NHS) in einer feuchten Kammer inkubiert. Der jeweils primäre Antikörper (Rabbit-anti-human IL-1 β 1:500, Abcam #ab2105; Mouse-anti-human MCP-1 1:100, BD PharMingen #20521; Mouse-anti-human IL-8 1:250, BD PharMingen #55471; Rabbit-anti-human IFN- γ 1:200, R+D Systems #MAB285; Rabbit-anti-human, 1:400, Abcam #ab6672-200) wurde in Dako REAL Antibody Diluent verdünnt und mit 1% NHS (bzw. Signal StainAbDiluent, Cell Signaling) angesetzt und dann auf die Gewebeschnitte gegeben. Es erfolgte eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur in der feuchten Kammer mit anschließender zweimaliger Waschung mit PBS für jeweils fünf Minuten. Der jeweilige sekundäre Antikörper (für anti-IL-1 β , anti-IFN- γ und anti-IL-6: Goat-anti-rabbit Alexa Fluor 647 1:1000, Invitrogen #A32733; für anti-MCP-1 und anti-IL-8: Donkey-anti-mouse Alexa Fluor 647 1:1000, Invitrogen #A32787) wurde im Verhältnis 1:1000 in Dako REAL Antibody Diluent verdünnt, dazugegeben und ebenfalls für eine Stunde bei Raumtemperatur in der feuchten Kammer inkubiert. Es erfolgte zweimaliges Waschen mit PBS für jeweils fünf Minuten. Die Zellkerne wurden mit 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI) eingefärbt und die Schnitte eingedeckelt.

2.10 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse fand mittels der Software Microsoft Excel (Version 16.0.11929.20708, Microsoft Corporation, Redmond, USA) und der Software IBM SPSS Statistics 25 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Windows statt. Da keine Normalverteilungen innerhalb der Ergebnisse vorlagen, wurden nicht-parametrische Tests zur Prüfung auf statistische Signifikanz angewandt. Die

2 Material und Methoden

Ergebnisse des DLQIs und der gravimetrischen Schweißmessung wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests, der HDSS mittels Chi-Quadrat Test und die Korrelation der verschiedenen Variablen mittels Spearman-Korrelation untersucht. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Effektstärken r wurden nach der Einteilung von Cohen interpretiert: $r = 0,10$ schwacher, $r = 0,30$ mittlerer und $r = 0,50$ starker Effekt [131].

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden 34 Probanden eingeschlossen (17 AI-Patienten und 17 Kontrollpersonen). Pro Gruppe nahmen jeweils 5 Frauen (ca. 29%) und 12 Männer (ca. 71%) an unserer Studie teil (vgl. Tabelle 8).

Da AI-Patienten oft einen erhöhten BMI aufweisen, wurde die Kontrollgruppe neben Alter und Geschlecht auch hinsichtlich des BMIs an die Patientengruppe adjustiert. Diese Vorgehensweise diente dazu, die Auswirkungen des Faktors „Übergewicht“ auf die Schweißneigung zu minimieren.

Tabelle 8: Epidemiologische Daten.

Messgrößen	Patienten- gruppe	Kontroll- gruppe	Gesamt
Probanden [n]	17	17	34
Frauen [n]	5	5	10
Männer [n]	12	12	24
Alter [Jahre±SEM]	34 ± 2,25	39 ± 3,76	36 ± 2,22
BMI [kg/m²±SEM]	31 ± 1,28	29 ± 0,69	30 ± 0,73
mHSS [±SEM]	4,8 ± 0,77	0	

3.2 Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI)

Wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität mit dem standardisierten DLQI-Fragebogen befragt, so ergab sich eine signifikant verringerte Lebensqualität in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abbildung 4). Mit einem Mittelwert von $7,18 \pm 1,95$ liegt in der AI-Gruppe eine mittlere Verschlechterung der Lebensqualität vor, wohingegen in der Kontrollgruppe keine verringerte Lebensqualität erfasst werden konnte ($M = 0,65 \pm SEM = 0,24$).

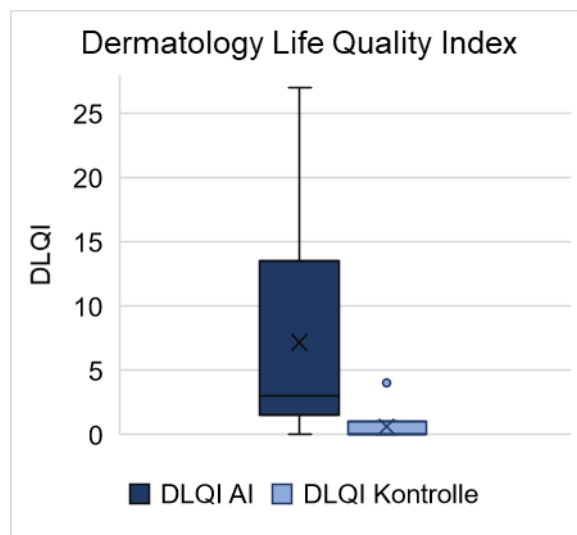


Abbildung 4: DLQI der AI-Kohorte und Kontrollgruppe, Darstellung als Box-Whisker- Plots, AI-Gruppe (dunkelblau), Kontrollgruppe (hellblau).

Tabelle 9: Mann-Whitney-U-Testung des DLQIs

DLQI	
	DLQI
Mann-Whitney-U	40,000
Wilcoxon-W	193,000
Z	-3,700
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1- seitige Sig.)]	,000 ^b

3.3 Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

Zur Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch das Schwitzen wurde der HDSS durchgeführt. Dabei empfand die AI-Gruppe im Mittel ihr Schwitzen als stärker beeinträchtigend (M=1,94, SEM=0,1) als Probanden der Kontrollgruppe (M=1,41, SEM=0,12) (vgl. Abbildung 5).

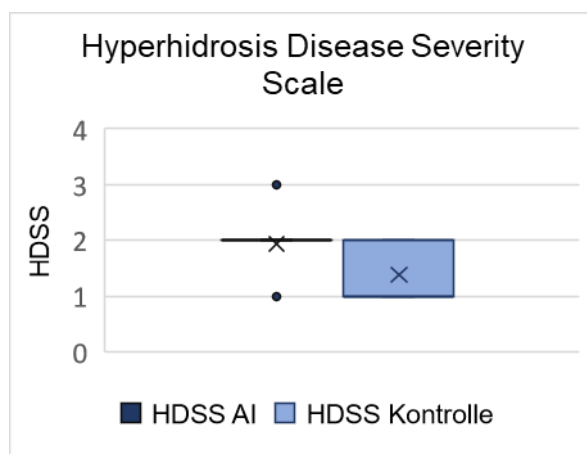


Abbildung 5: HDSS der AI-Kohorte und Kontrollgruppe, Darstellung als Box-Whisker-Plots, AI-Gruppe (dunkelblau), Kontrollgruppe (hellblau).

Tabelle 10: Chi-Quadrat-Testung des HDSSs

	HDSS		
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,667 ^a	2	,013
Likelihood-Quotient	9,587	2	,008
Zusammenhang linear-mit-linear	8,327	1	,004
Anzahl der gültigen Fälle	34		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 50.

Da in zwei Zellen die erwartete Häufigkeit kleiner als 5 betrug, wurde zur genaueren statistischen Auswertung die Monte-Carlo-Schätzung durchgeführt. Die Monte-Carlo Simulation der p-Werte mit 500 Wiederholungen ergab p-Werte von 0.00998, $\chi^2=7.643$. Somit war $p < 0,05$ und die Patientengruppe hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Werte in Bezug zum

3 Ergebnisse

HDSS. AI Patienten schienen sich durch das Schwitzen somit subjektiv beeinträchtigt als Probanden der Kontrollgruppe zu fühlen.

Bei der Frage, ob die Patienten ihr Schwitzen als brennend, juckend oder schmerzhaft empfinden, antworteten 41% der Probanden der Patientengruppe auf mindestens einen dieser Punkte mit „Ja“. In der Kontrollgruppe bejahten 6% die Frage (vgl. Abbildung 6). Die Anwendung des t-Tests ergab (p -Wert = 0,008), dass sich die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe durch ihr individuelles Schwitzen statistisch signifikant beeinträchtigt fühlte.

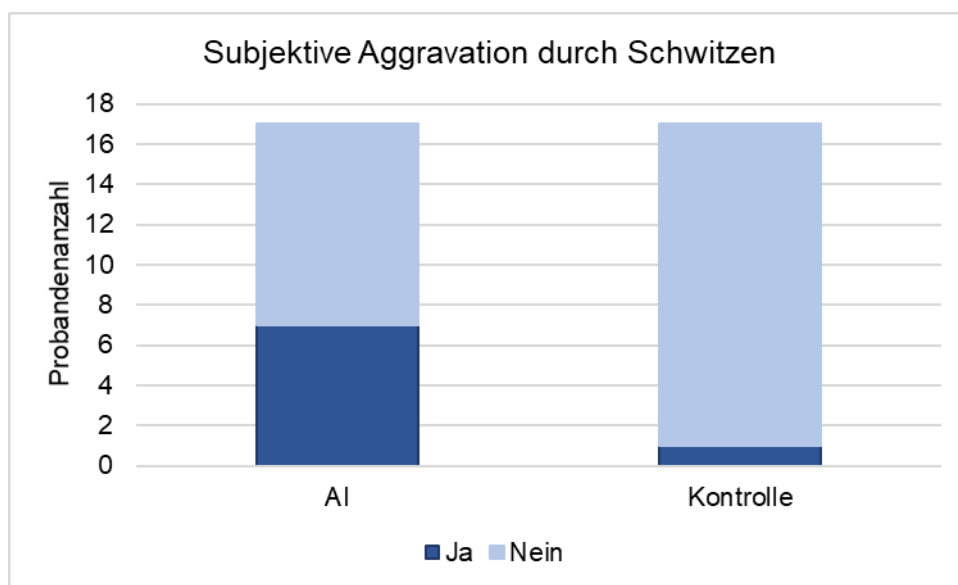


Abbildung 6: Subjektive Aggravation durch Schwitzen, Darstellung als Balkendiagramm, links AI-Kohorte, rechts Kontrollgruppe, dunkel „Ja“, hell „Nein“.

3.4 Gravimetrische Schweißmessung

Zur Klärung der klinisch häufig getroffenen Aussage von AI-Patienten, sie würden vermehrt schwitzen, wurde die gravimetrische Schweißmessung durchgeführt. Dabei sollte sowohl das Schwitzverhalten in Ruhe als auch unter Belastung untersucht werden.

In der Kontrollgruppe (in mg/5min, Mittelwert aus rechter und linker Axilla in Ruhe $M=94,85$, $SEM=30,93$, Mittelwert aus rechter und linker Axilla unter Belastung $M=190,42$, $SEM=42,69$) wurden bei der gravimetrischen Schweißmessung höhere Werte als in der Patientengruppe (in mg/5min,

3 Ergebnisse

Mittelwert aus rechter und linker Axilla in Ruhe $M=77,10$, $SEM=17,21$, Mittelwert aus rechter und linker Axilla unter Belastung $M=152,48$, $SEM=36,99$) erzielt (vgl. Abbildung 7).

Zur Prüfung, ob ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag, wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Die Werte in Ruhe und unter Belastung wurden separat untersucht. Die Werte der rechten und der linken Axilla wurden sowohl separat als auch als Mittelwert zwischen rechter und linker Axilla zusammengefasst untersucht.

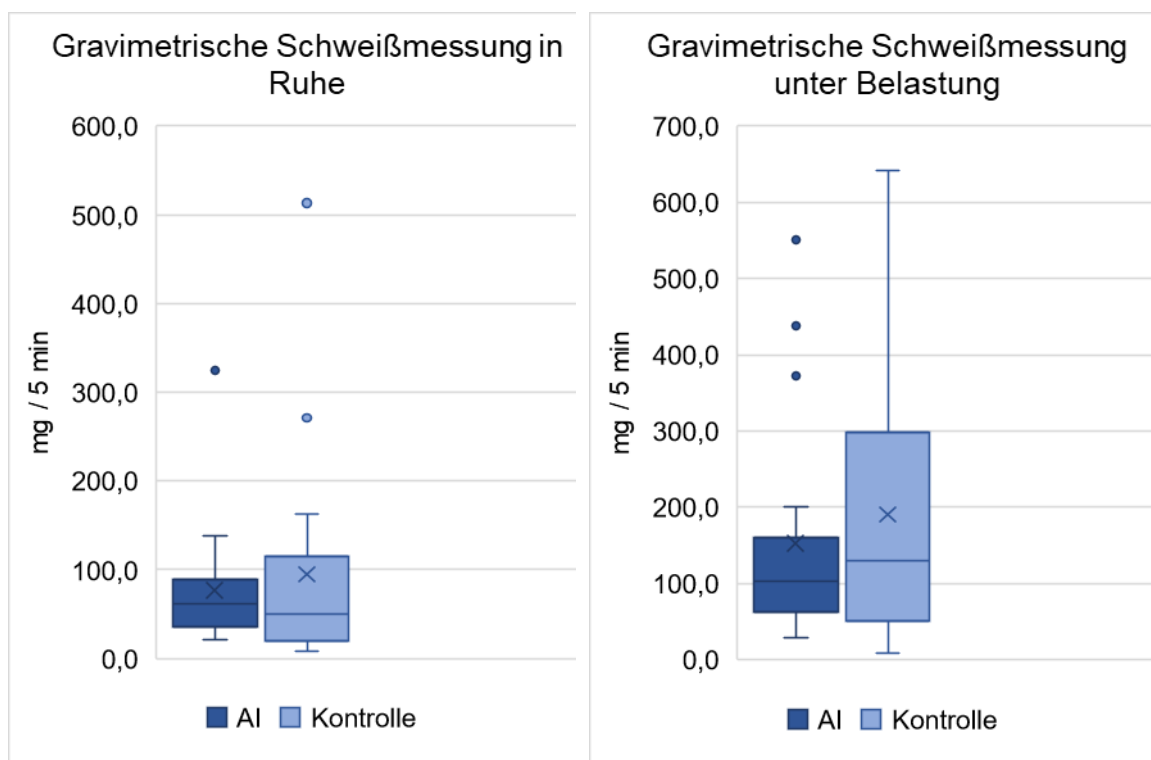


Abbildung 7: Gravimetrische Schweißmessung Darstellung als Box-Whisker-Plots, in Ruhe (linke Abbildung), unter Belastung (rechte Abbildung), AI-Kohorte (dunkelblau), Kontrollgruppe (hellblau), Mittelwerte aus rechter und linker Axilla.

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Testung der gravimetrischen Schweißmessung (Wert Ru M = Wert in Ruhe Mittelwert aus linker und rechter Axilla, Wert Be R = Wert unter Belastung rechts, Wert Be L = Wert unter Belastung links).

Gravimetrische Schweißmessung						
	Wert Ru M	Wert Be M	Wert Ru R	Wert Ru L	Wert Be R	Wert Be L
Mann-Whitney-U	131,000	132,000	126,000	134,000	135,000	134,000
Wilcoxon-W	284,000	285,000	279,000	287,000	288,000	287,000
Z	-,465	-,431	-,637	-,362	-,327	-,362
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,642	,667	,524	,718	,744	,718
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,658 ^b	,683 ^b	,540 ^b	,734 ^b	,760 ^b	,734 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der gravimetrischen Schweißmessung ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen ($p=0,524-0,744$). Auffällig ist, dass die Kontrollgruppe unter Belastung tendenziell höhere Werte als die Patientengruppe erreicht. Um diesen Aspekt auf eine statistische Signifikanz zu untersuchen, wurde die Differenz der Mittelwerte aus rechter und linker Axilla bei Ruhe und bei Belastung gebildet. Diese Differenz wurde auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin untersucht.

Tabelle 12: Mann-Whitney-U Testung der Differenz aus Ruhe- und Belastungsmessung.

	Diff. Be-Ru
Mann-Whitney-U	111,000
Wilcoxon-W	264,000
Z	-1,154
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,249
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,259 ^b

Obwohl die Kontrollgruppe tendenziell eine höhere Differenz zwischen Ruhe- und Belastungsmessung ($M=95,6$ $SEM=19,29$) als die Patientengruppe ($M=75,4$ $SEM=23,48$) aufwies, war dieser statistisch nicht signifikant.

3 Ergebnisse

Laut unseren an Hund et al. angelehnten Grenzwerten spricht man bei Frauen ab 50mg/5min und bei Männern ab 100mg/5min von einer Hyperhidrose [123]. Unter diesen Rahmenbedingungen ergaben sich bei der Fragestellung, ob eine Hyperhidrose vorlag, in der Patientengruppe 29% und in der Kontrollgruppe 35% hyperhidrotische Probanden.

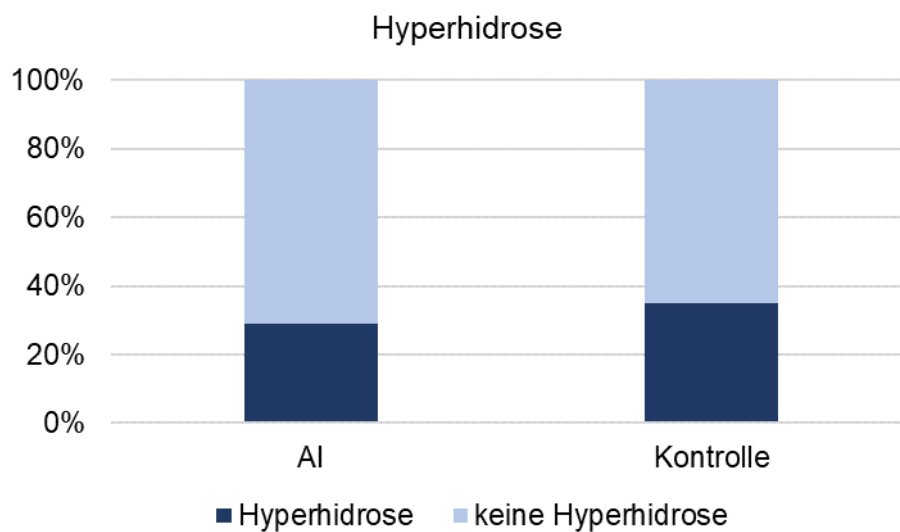


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Hyperhidrose, Darstellung als gestapeltes Balkendiagramm, AI-Kohorte links und Kontrollgruppe rechts, prozentualer Probandenanteil, der von einer Hyperhidrose betroffen ist in dunkelblau, keine Hyperhidrose hellblau.

Somit war die AI-Gruppe tendenziell weniger von einer Hyperhidrose betroffen als die Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die AI nicht mit einer Hyperhidrose assoziiert ist. Zur Prüfung auf das Vorliegen eines signifikanten Unterschieds wurde der Chi-Quadrat Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

Tabelle 13: Chi-Quadrat-Testung der Diagnosestellung Hyperhidrose

Diagnosestellung Hyperhidrose – Ja / Nein

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,134 ^a	1	,714		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,135	1	,714		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,500
Zusammenhang linear-mit- linear	,130	1	,718		
Anzahl der gültigen Fälle	34				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,50.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Dieser Test ergab keine statistische Signifikanz ($p=0,714$).

3.5 Korrelationen der verschiedenen Parameter

Sodann wurde eine Spearman-Korrelation durchgeführt, um zu prüfen, ob zwischen den untersuchten Parametern statistisch signifikante Korrelationen vorliegen. Geprüft wurden Korrelationen zwischen der Gruppenzugehörigkeit, dem Mittelwert zwischen rechter und linker Axilla bei der gravimetrischen Schweißmessung in Ruhe (Wert Ru M) und unter Belastung (Wert Be M), dem Mittelwert der rechten und linken Axilla des modifizierten Hidradenitis suppurativa Scores (mHSS M), dem HDSS, dem DLQI und dem BMI.

3 Ergebnisse

Tabelle 14: Spearman-Korrelation zur Prüfung der statistisch signifikanten Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern innerhalb Patienten- und Kontrollgruppe

			Korrelationen						
			Gruppe	Wert Ru M	Wert Be M	mHSS M	HDSS	DLQI	BMI
Spearman- Rho	Gruppe	Korrelationskoeffizient	1,000	,081	-,075	,927**	,505**	,644**	,230
		Sig. (2-seitig)	.	,649	,674	,000	,002	,000	,190
		N	34	34	34	34	34	34	34
	Wert Ru M	Korrelationskoeffizient	,081	1,000	,884**	,022	,224	-,072	-,047
		Sig. (2-seitig)	,649	.	,000	,900	,203	,684	,791
		N	34	34	34	34	34	34	34
	Wert Be M	Korrelationskoeffizient	-,075	,884**	1,000	-,134	,216	-,239	-,175
		Sig. (2-seitig)	,674	,000	.	,449	,220	,173	,323
		N	34	34	34	34	34	34	34
	mHSS M	Korrelationskoeffizient	,927**	,022	-,134	1,000	,502**	,650**	,284
		Sig. (2-seitig)	,000	,900	,449	.	,003	,000	,104
		N	34	34	34	34	34	34	34
	HDSS	Korrelationskoeffizient	,505**	,224	,216	,502**	1,000	,265	,319
		Sig. (2-seitig)	,002	,203	,220	,003	.	,129	,066
		N	34	34	34	34	34	34	34
	DLQI	Korrelationskoeffizient	,644**	-,072	-,239	,650**	,265	1,000	,229
		Sig. (2-seitig)	,000	,684	,173	,000	,129	.	,192
		N	34	34	34	34	34	34	34
	BMI	Korrelationskoeffizient	,230	-,047	-,175	,284	,319	,229	1,000
		Sig. (2-seitig)	,190	,791	,323	,104	,066	,192	.
		N	34	34	34	34	34	34	34

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Wie schon in den oben aufgeführten statistischen Tests ergibt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem HDSS ($r=0,505$) sowie der Gruppenzugehörigkeit und dem DLQI ($r=0,644$). Der mHSS weist ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation sowohl mit dem

3 Ergebnisse

HDSS ($r=0,502$) (vgl. Abbildung 9) als auch mit dem DLQI ($r=0,650$) (vgl. Abbildung 10) auf. Statistisch signifikant korrelieren auch die Messwerte der gravimetrischen Schweißmessung in Ruhe mit denen unter Belastung ($r=0,884$) (vgl. Abbildung 11 und 12). Der BMI weist keinerlei Korrelationen zu den anderen Parametern auf.

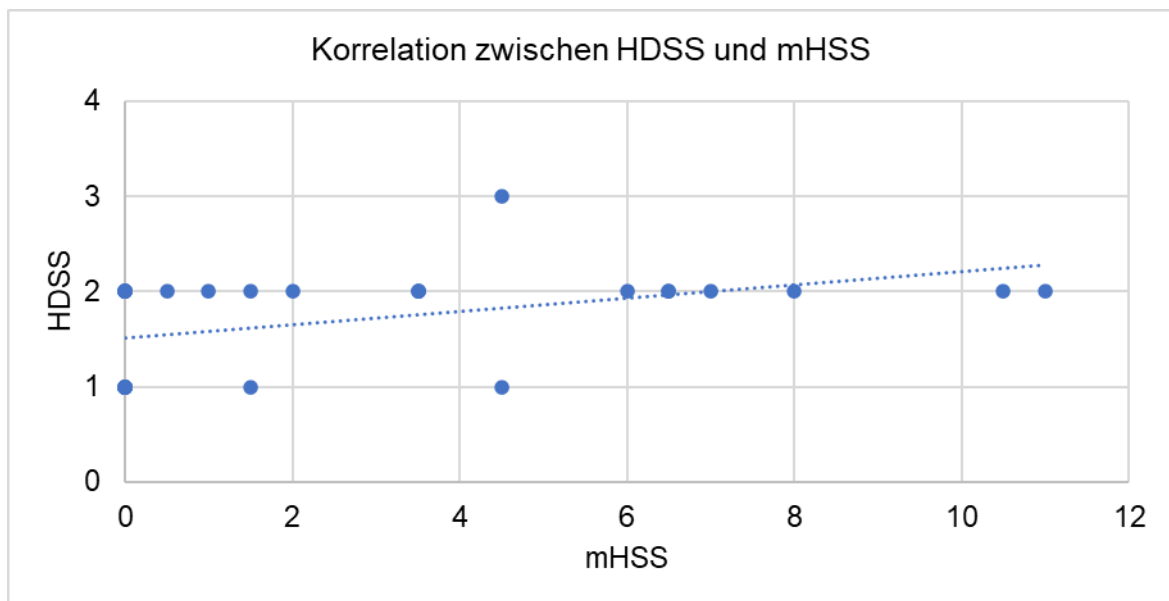


Abbildung 9: Korrelation zwischen HDSS und mHSS, Darstellung als Punktdiagramm

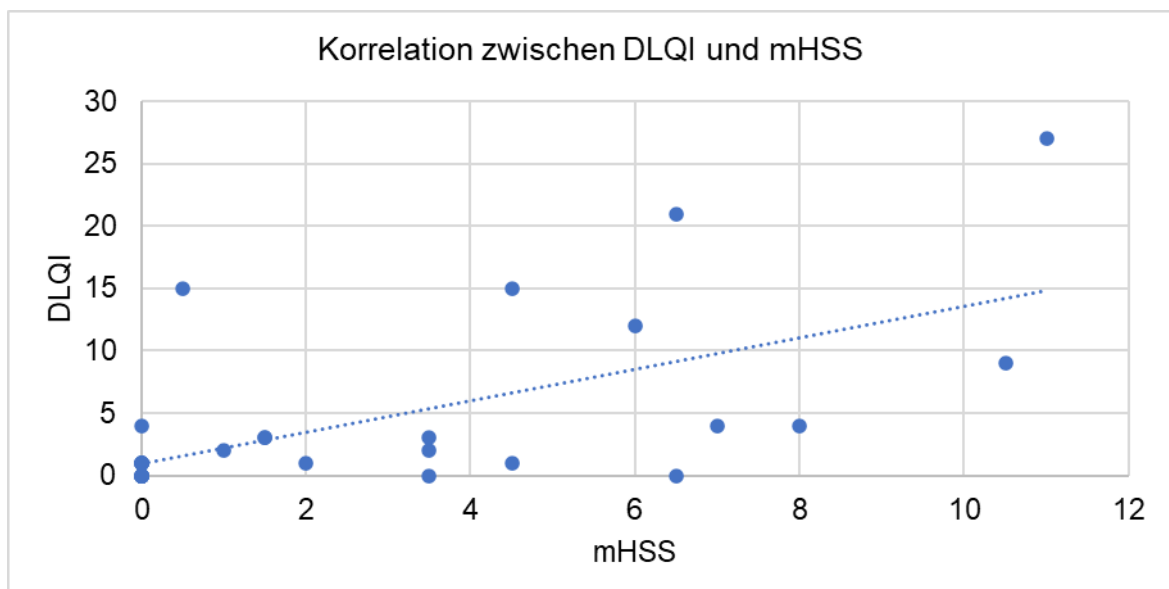


Abbildung 10: Korrelation zwischen DLQI und mHSS, Darstellung als Punktdiagramm

3 Ergebnisse

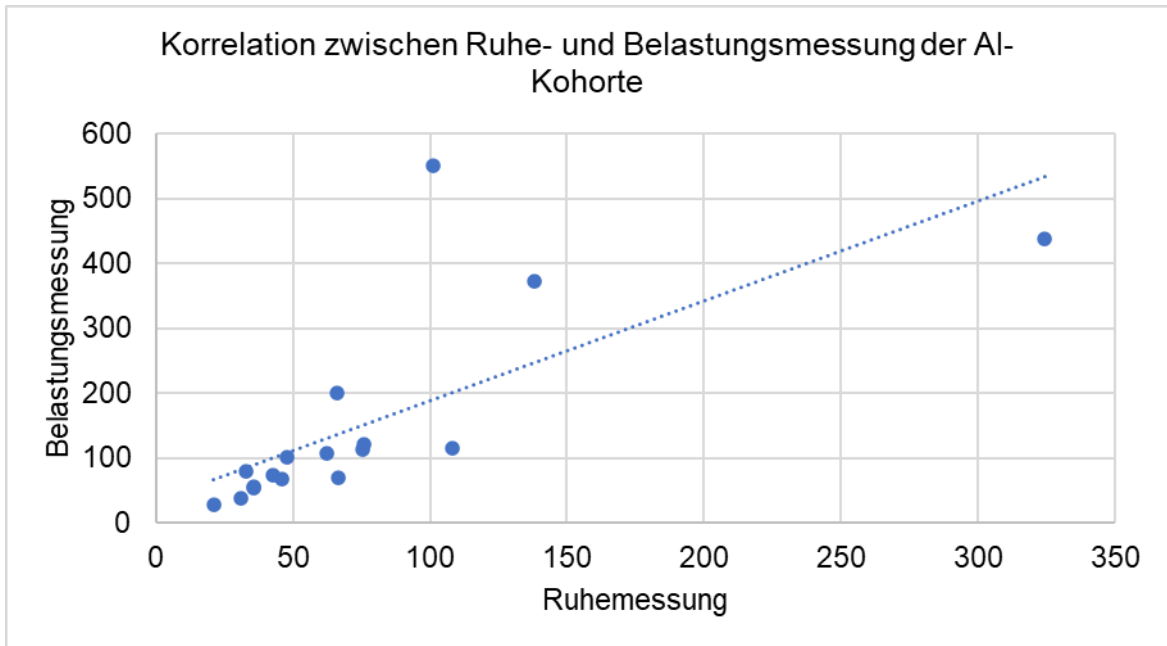


Abbildung 11: Korrelation zwischen Ruhe- und Belastungsmessung der AI-Kohorte, Darstellung als Punktdiagramm

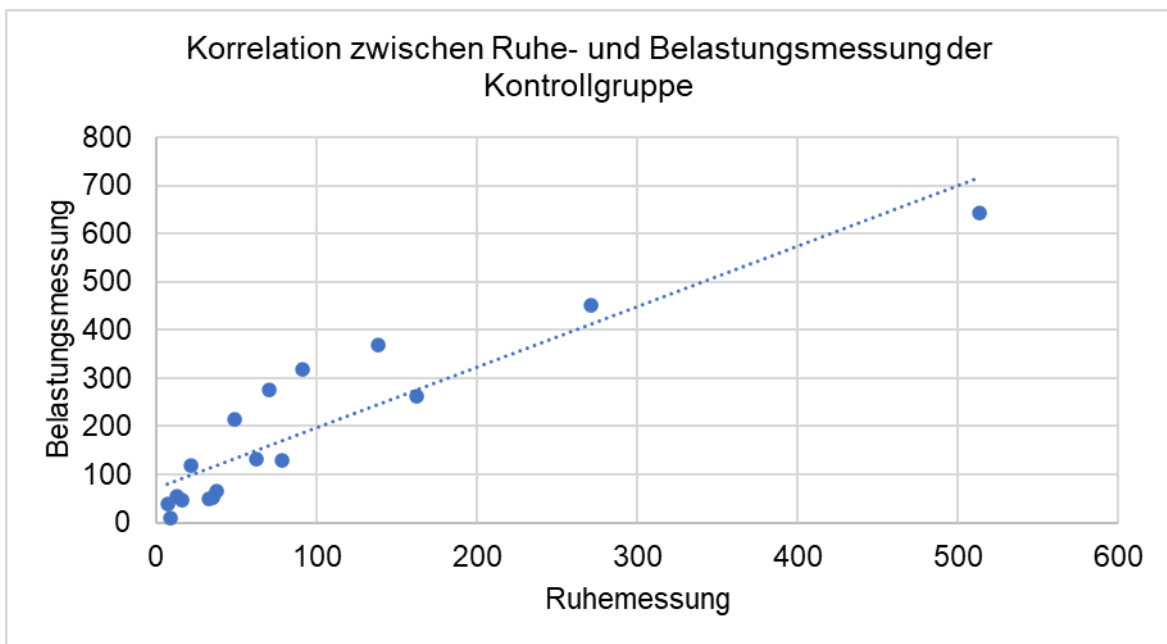


Abbildung 12: Korrelation zwischen Ruhe- und Belastungsmessung der Kontrolle, Darstellung als Punktdiagramm

3.6 Zytokingehalt im Schweiß

Zur Überprüfung, ob im Schweiß von Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte Konzentrationen von Zytokinen vorhanden sind, wurde der

3 Ergebnisse

LEGENDplex™ durchgeführt. Der Wert 0 bedeutet, dass sich die gemessene Zytokinkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze befand (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Mittelwerte der untersuchten Zytokine innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppe. Statistisch signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt.

Zytokin	Patientengruppe	Kontrollgruppe
IL-1 β	139,65	3,93
IFN-a2	0	0
IFN- γ	0,14	0
TNF- α	0,06	0,03
MCP-1	1,81	12,01
IL-6	12,93	0
IL-8	62,21	1,86
IL-10	0,10	0,03
IL12-p70	0	0
IL-17a	0,28	0
IL-18	5,27	0,10
IL-23	0,11	0
IL-33	0	0

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Testung des LEGENDPlex™ Inflammation Panels. Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hinterlegt.

Mann-Whitney U Test zur Bestimmung der IL-Konzentration							
	IL-1beta	IFN-a2	IFN-g	TNF-a	MCP-1	IL-6	IL-8
Mann-Whitney U	834.000	861.000	758.500	835.500	695.500	820.000	664.500
Wilcoxon W	1695.000	1722.000	1619.500	1696.500	1556.500	1681.000	1525.500
Z	-.286	.000	-2.264	-.430	-2.189	-1.406	-2.538
Asymp. Sig. (2-tailed)	.775	1.000	.024	.667	.029	.160	.011
	IL-10	IL12-p70	IL-17a	IL-18	IL-23	IL-33	
Mann-Whitney U	798.500	861.000	840.500	747.000	840.500	861.000	
Wilcoxon W	1659.500	1722.000	1701.500	1608.000	1701.500	1722.000	
Z	-1.181	.000	-.988	-1.411	-.988	.000	
Asymp. Sig.(2-tailed)	.238	1.000	.323	.158	.323	1.000	

3 Ergebnisse

Da die Stichproben unserer Untersuchung kleiner als $n=30$ sind, musste zur Auswertung die exakte Signifikanz herangezogen werden. Damit ergeben sich für IFN- γ ($p=0.024$), MCP-1 ($p=0.029$) und IL-8 ($p=0.011$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Bei der Auswertung des LEGENDplex™ ergab sich für IL-1 β in der Patientengruppe ein tendenziell erhöhter Wert, der keine statistische Signifikanz zeigte.

3.7 Expression von Zytokinen in der Axillarhaut

Immunfluoreszenzoptischer Nachweis von IL-1 β , IL-8, MCP-1, IL-6 und IFN- γ

Bei der Auswertung des LEGENDplex™ ergaben sich für IL-8, MCP-1 und IFN- γ statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Ob innerhalb der Schweißdrüsen ebenfalls Unterschiede bezüglich der Konzentrationen dieser Zytokine nachgewiesen werden können, soll im Folgenden geklärt werden. IL-6 wurde als Negativkontrolle herangezogen. Dazu wurden mit Antikörpern von IL-1 β , IL-8, MCP-1, IL-6 und IFN- γ immunfluoreszenzoptische Färbungen durchgeführt. Wie im Abschnitt 1.1.2. Pathogenese, Unterpunkt „Immunologische Faktoren“, beschrieben, ist bekannt, dass IL-1 β eine Rolle in der Pathogenese der AI spielt. Daher wurde IL-1 β ebenfalls in die immunfluoreszenzoptische Untersuchung mitaufgenommen. Bei den gesunden Gewebeproben ($n \geq 1$) handelt es sich um axilläre Proben, die im Rahmen von operativen Eingriffen an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg gewonnen werden konnten. Im Rahmen der chirurgischen Exzision konnten betroffene AI-Areale ($n \geq 3$) gewonnen werden. Zur Untersuchung wurden gesunde Proben, peripher läsionale und zentral läsionale Proben miteinander verglichen.

3 Ergebnisse

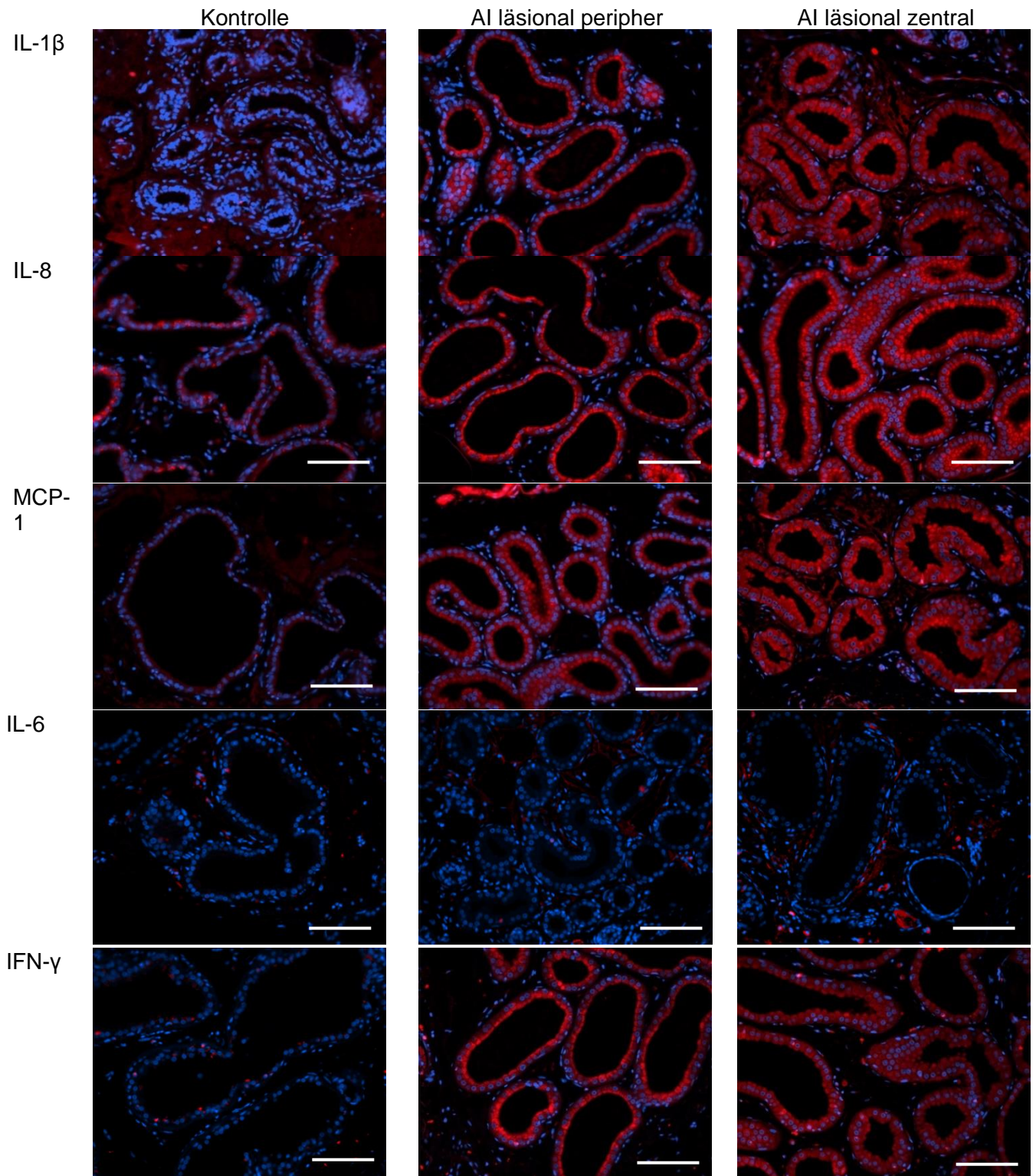


Abbildung 14: Immunfluoreszenzoptische Färbung axillärer Schweißdrüsen (rot), DAPI Färbung der Zellkerne (blau), Gewebeproben von gesunden Kontrollpersonen (links), AI-läsionale Gewebeproben peripher (mittig), rechts AI-läsionale Gewebeproben zentral (rechts). Maßstabsbalken = 100 μ m

3 Ergebnisse

Die Zellkerne wurden mittels DAPI Färbung blau angefärbt. Die Färbung mittels Anti-IL-1 β (rot) zeigte eine rein zytoplasmatische Färbung der Schweißdrüsen. Die läsionalen Gewebeschnitte weisen im Vergleich zu den gesunden Kontrollproben deutlich intensivere und lumenwärts gerichtete Färbungen auf. Um eine statistisch signifikante Aussage im Hinblick auf die Stärke der Immunfluoreszenzoptischen Färbung zu erzielen, wurden alle vorhandenen Bilder (vgl. Tabelle 17) nach der Intensität ihrer Färbung gewertet. Dabei wurden die Negativkontrollen (Farbintensität 0%) als Referenz festgelegt. Die Intensität 1 (= Score 1) entsprach 1-33%, 2 entsprach 34-66% und 3 entsprach 67-100% Farbintensität.

Tabelle 17: Probenanzahl (n) der immunfluoreszenzoptischen Färbungen

Proben	n
Axillär gesund	4
Axillär AI-läsional peripher	6
Axillär AI-läsional zentral	8

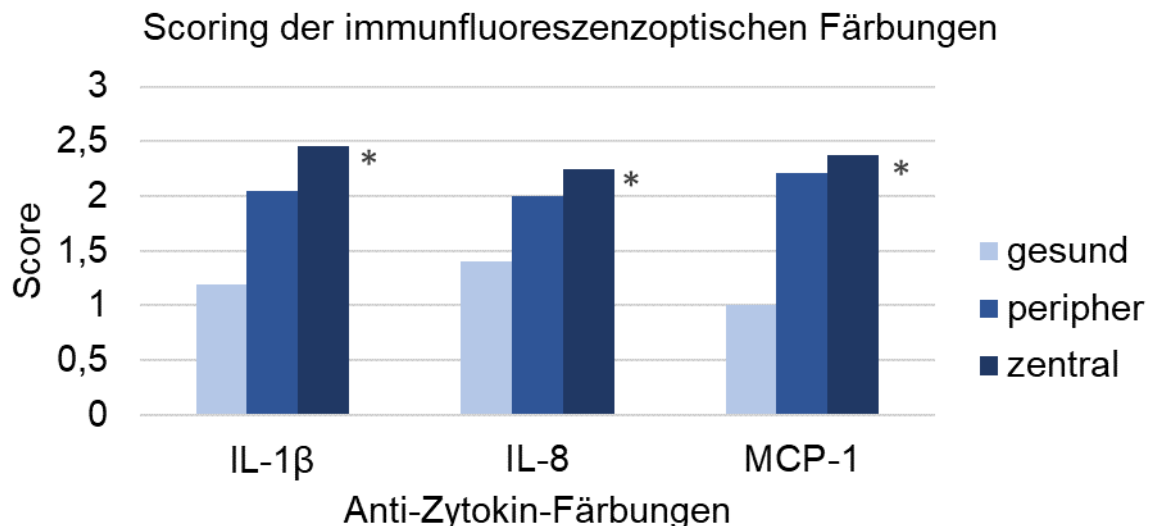


Abbildung 15: Scoring der immunfluoreszenzoptischen Färbungen

Statistisch zeigt sich mittels ANOVA für IL-1 β ($p = 0,0006E-7$), IL-8 ($p = 0,0004$), MCP-1 (p -Wert = $0,00002$), IL-6 (p -Wert = $0,0036$) und IFN- γ (p -Wert = $0,0002$)

3 Ergebnisse

ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Expression dieser Zytokine in Axillarhaut. Die immunfluoreszenzoptische Färbung ist zentral deutlich intensiver als peripher und im Gesunden.

Im Rahmen unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass die AI nicht vermehrt mit einer Hyperhidrose einhergeht. Dennoch weisen AI-Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv einen signifikant erhöhten HDSS auf und empfinden ihr Schwitzen signifikant häufiger als brennend, juckend oder schmerzhaft. Der HDSS korreliert dabei mit dem mHSS, dies bedeutet, dass mit dem Schweregrad der AI auch das Schwitzen als beeinträchtigender empfunden wird. Des Weiteren konnten durchflusszytometrisch signifikant erhöhte Konzentrationen an IFN- γ , MCP-1 und IL-8 im Schweiß nachgewiesen werden. Auch die immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung konnte eine signifikant erhöhte Expression dieser Zytokine innerhalb der Axillarhaut zeigen. IL-1 β , IL-8 und IL-6 wiesen zudem ebenfalls eine signifikant erhöhte Expression in der immunfluoreszenzoptischen Färbung auf.

4 Diskussion

Die Auswirkung des Schwitzens auf die AI wurde bislang nicht untersucht. Wie bereits unter Punkt 1.3. „Zielsetzung“ erwähnt, nahmen wir durch unsere klinischen Beobachtungen an, dass das Schwitzverhalten der Patienten zur Erhöhung ihres Leidensdrucks beitragen könnte. Unsere Untersuchungen zeigen allerdings, dass die AI nicht mit einer erhöhten Hyperhidroserate (AI: 29% Hyperhidrose, Kontrolle: 35% Hyperhidrose) einhergeht. Die geschlechts-, alters- und gewichtsangepasste Kontrolle weist in der gravimetrischen Schweißmessung sogar tendenziell höhere Werte auf als die AI-Gruppe. Dennoch erreicht die AI-Gruppe bei der Auswertung des subjektiven HDSS statistisch signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe. Zudem konnten wir einzelne proinflammatorische Zytokine und Chemokine statistisch signifikant erhöht im Schweiß und auch in Schweißdrüsen von AI-Patienten nachweisen. Dies steht wiederum im Einklang mit unserer anfänglichen Beobachtung, dass Schwitzen eine negative Auswirkung auf AI-Läsionen hat.

4.1 Beeinträchtigung der Acne inversa-Symptomatik durch das Schwitzen

Der in dieser Arbeit angewendete HDSS beinhaltet vier Aussagen, die darauf abzielen, die durch das Schwitzen empfundene Beeinträchtigung zu erfassen. Solish et al. nutzten den HDSS, um eine schnelle Einteilung des Schweregrads einer Hyperhidrose mit darauf abgestimmter Therapie erfassen zu können. Problematisch ist, dass der HDSS nur die allgemeine Beeinträchtigung durch das Schwitzen erfasst. Wie diese Beeinträchtigung genau zu Stande kommt, beispielsweise durch Schwierigkeiten bei der Auswahl der Kleidung oder durch Jucken und Schmerzen, wird nicht genauer hinterfragt. Daher wäre die Evaluierung eines Fragebogens, der die Qualität einer Hyperhidrose spezifischer klassifizieren kann, wünschenswert. Aus diesem Grund haben wir unseren Probanden zusätzlich zum HDSS die Frage gestellt, ob sie ihr Schwitzen als brennend, juckend oder schmerzhaft empfinden. Hierbei antworteten 41% der Patienten, dass mindestens eines dieser Attribute zutreffe. In den Kontrollen traf dies nur auf 6% zu. Wir schlussfolgern daher, dass

Schwitzen zu einer subjektiven Aggravation an läsionalen Bereichen der AI führt und damit als stärker beeinträchtigend empfunden wird. Im Hinblick auf andere Hauterkrankungen ist in der Literatur bereits hinreichend beschrieben, dass sich das Schwitzen auf diese negativ auswirkt. So aggraviert das Schwitzen beispielsweise bei der Neurodermitis den Juckreiz [132-135]. Vergleichbare Daten zur AI existieren nicht. Allerdings unterstreichen unsere Beobachtungen, dass bei inflammatorischen Dermatosen eine entzündliche Kapazität des Schweißes nicht vernachlässigt werden sollte. So messen Hendricks et al. dem Schweißmanagement und der Hygiene ein großes therapeutisches Potenzial hinsichtlich der Neurodermitis bei [136].

4.2 Qualitative Schweißanalyse im Hinblick auf Entzündungsmediatoren

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass obwohl AI-Patienten sich durch ihr Schwitzen beeinträchtigt zu fühlen scheinen, sie tendenziell im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sogar weniger schwitzen. Im Anbetracht des Krankheitsbildes, das von follikulärer Okklusion und Pfropfung des Infundibulums begleitet wird, stellten wir uns die Frage, ob dies zu einer Schweißretention mit nachfolgender Akkumulation von Zytokinen und/oder Chemokinen und Triggerung der Erkrankung führen könnte. Um diese Annahme zu verifizieren, untersuchten wir den Schweiß von AI-Patienten nach dem Vorhandensein von Entzündungsmediatoren. Im Hinblick auf den Zytokingehalt im Schweiß konnten wir in der AI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Werte für MCP-1, IL-8 und IFN- γ nachweisen. Im letzten Abschnitt wurde bereits dargelegt, wie das Schwitzen unter anderem über den Juckreiz einen negativen subjektiven Einfluss auf das Krankheitsbild von AI-Patienten nehmen kann. In der Literatur ist bekannt, dass sowohl IL-8 als auch MCP-1 an der Entstehung von Juckreiz beteiligt sein können.

Suwa et al. konnten eine erhöhte Expression an IL-8 bei der Stimulierung des Histamin-H4-Rezeptor nachweisen [137]. Im murinen Modell führten Histamin und H4-Rezeptor-Agonisten zu Juckreiz [138]. Auch MCP-1 kann neben seinen

4 Diskussion

proinflammatorischen Eigenschaften [139] im Tiermodell einen Juckreiz auslösen [140]. Dies könnte im Anbetracht unserer Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen den erhöhten Werten für MCP-1 und IL-8 im Schweiß von AI-Patienten und der Tatsache, dass diese ihren Schweiß eher als brennend, juckend oder schmerzhaft empfinden, darstellen. TNF- α ist ein wichtiges Schlüsselmolekül in der Pathogenese der AI. Unsere Ergebnisse zeigen nur eine tendenzielle Erhöhung des TNF- α Wertes innerhalb der Patientengruppe. Allerdings aktiviert TNF- α die T-Zell-Differenzierung zu Th1 und Th17. Dies führt wiederum zur Stimulierung der Produktion von IFN- γ und IL-17 [141]. IFN- γ aktiviert dermale Endothelzellen und ermöglicht damit die Migration von Immunzellen aus der Blutbahn [142]. Bei Gesunden entspricht der Zytokingehalt des Schweißes dem des Plasmas [143]. Die Frage, ob sich das bei Erkrankungen genauso verhält und welche Mechanismen genau für die Sezernierung von Zytokinen in den Schweiß verantwortlich sind, ist nicht bekannt. Dai et. al konnte allerdings aufzeigen, dass Keratinozyten durch Schweiß zur Zytokinproduktion (u.a. auch IL-8) angeregt werden können [64]. Emelianov et al. konnten erhöhte Konzentrationen an AMP und LL-37 im Epithel ekkriner und apokriner Schweißdrüsen von AI-Patienten nachweisen [30]. Die proinflammatorischen Eigenschaften von LL-37 könnten eine lokale Exazerbation der Erkrankung bewirken und somit die Entstehung der AI triggern [144]. Von Schweiß und apokrinen Schweißdrüsen produziertes IL-8 könnte wiederum die Produktion von LL-37 in neutrophilen Granulozyten fördern. IL-8 wird auch als Reaktion auf weitere Zytokine wie IL-1 β , TNF- α , bakterielle und virale Bestandteile, zellulären Stress [145] und auch IL-17 gebildet [146]. Dies sind für die Pathogenese der AI wichtigen Zytokine [147]. Daher ist es durchaus denkbar, dass die erhöhte Expression von IL-8 in Schweißdrüsen und im Schweiß von Patienten mit AI eine Entzündung begünstigen könnte [148, 149]. Unter den T-Zell-Mediatoren wird v.a. das Th1-Zytokin IFN- γ in hohem Maße in AI-Läsionen, vergleichsweise wie bei der Psoriasis, exprimiert [44, 86]. IFN- γ fördert die proinflammatorische Zytokinproduktion über Makrophagen und reguliert B-Zellfunktionen [142]. Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass die Stimulierung von AI-Epidermis durch IFN- γ eine nachhaltige

Phosphorylierung von STAT1 verursacht [150]. Es wäre möglich, dass die keratinozytische Aktivierung teilweise über IFN- γ aus dem Schweiß stattfindet.

4.3 Immunfluoreszenzoptische Untersuchung im Hinblick auf Entzündungsmediatoren

Bei der immunfluoreszenzoptischen Untersuchung erhielten wir neben den zu den LEGENDplex™ passenden statistisch signifikanten Ergebnissen zu IL-8, MCP-1 und IFN- γ auch statistisch signifikante Unterschiede für IL-1 β und IL-6. Wie im Ergebnisteil ausgeführt, zeigt die immunfluoreszenzoptische Färbung mittels Anti-Zytokin-Färbung eine rein zytoplasmatische Färbung der Schweißdrüsenzellen. Die Färbung innerhalb der AI-läsionalen axillären Gewebeproben ist deutlich intensiver im Vergleich zu den gesunden Kontrollproben. Die erhöhte Konzentration an Zytokinen innerhalb der Schweiß sezernierenden Zellen kann mit einer erhöhten Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen zusammenhängen, was im Einklang mit unseren Ergebnissen aus dem LEGENDplex™ Assay stehen würde.

Dies verdeutlicht, dass die Schweißdrüsen innerhalb der AI ebenfalls von einem entzündlichen Geschehen betroffen sind. Die Frage ob dies primär oder sekundär geschieht, kann durch unsere Daten nicht geklärt werden und eröffnet Grundlagen für weitere Forschungen.

4.4 Kritische Auseinandersetzung mit demographischen Werten

4.4.1 Hyperhidrose

Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass 29% der untersuchten AI-Patienten hyperhidrotisch sind. In der Kontrollgruppe ergibt sich eine Prävalenz von 35%. Die AI ist somit nicht mit einer Hyperhidrose assoziiert. Entsprechend unserer Ergebnisse müsste mehr als ein Drittel aller hautgesunden, jedoch adipösen Personen von einer Hyperhidrose betroffen sein. Zum Vergleich beträgt die Gesamtprävalenz der Hyperhidrose in Deutschland nach Augustin, Radtke et al. [111] 1-2%. Die von uns erzielten Werte entsprechen aufgrund

4 Diskussion

des adipösen Kollektivs keiner allgemeingültigen Prävalenz und sollten nur in Relation zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe unseres Studiendesigns gesetzt werden. In unserer Arbeit erhalten wir zudem wahrscheinlich einen falsch hohen Wert, da zur gravimetrischen Schweißmessung ein auf ca. 27°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) beheizter Raum gewählt wurde. Die Grenzwerte der Hyperhidrose beziehen sich in anderen Arbeiten auf die Standard-Raumtemperatur von ca. 20°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) [123, 124].

Da wir für Frauen und Männer verschiedene Grenzwerte festgelegt haben, würde es *per se* sinnvoll erscheinen, eine geschlechtergetrennte Auswertung durchzuführen. Wir haben darauf verzichtet, da wir in beiden Gruppen numerisch sowohl das Alter, den BMI und das Geschlecht angeglichen haben. Pro Gruppe haben wir zwölf Männer und fünf Frauen untersucht. Auf diese Weise führt eine gemeinsame statistische Auswertung nicht zu verfälschten Ergebnissen.

Tendenziell erreicht die Kontrollgruppe höhere Werte in der quantitativen Schweißmessung als die Patientengruppe. Diese Tatsache widerspricht der subjektiven Einschätzung der AI-Patienten. Besonders bei der gravimetrischen Schweißmessung unter Belastung erreicht die Kontrollgruppe höhere Werte als die Patientengruppe. Somit ist die Differenz aus Belastungs- und Ruhemessung innerhalb der Kontrollgruppe tendenziell erhöht. Eine Ursache für die verhältnismäßig geringere Schweißproduktion unter Belastung seitens der AI-Patienten könnte auf eine motorische Einschränkung durch krankheitsspezifische Läsionen zurückgeführt werden. Die Probanden unserer klinischen prospektiven Studie wurden nicht auf das Vorhandensein motorischer Einschränkungen untersucht. Frings, Bauer et al. [16] befragten AI-Patienten nach ihren motorischen und sensorischen Einschränkungen. Dabei gaben 41% der Befragten eine subjektive sensorische und immerhin 39% eine subjektive motorische Einschränkung an. Somit könnte dieser Aspekt eine Erklärung für die tendenziell geringere Schweißproduktion seitens der AI-Patienten bei Belastung sein. Allerdings sind motorische Einschränkungen eher bei großflächigen Vernarbungen, wie sie bei Hurley III (Ausschlusskriterium unseres Studiendesigns) vorkommen, anzunehmen. Bias durch motorische

4 Diskussion

Einschränkungen aufgrund eines erhöhten BMIs sind ebenfalls nicht anzunehmen, da unsere Kontrollgruppe hinsichtlich ihres BMIs an die Patientengruppe angepasst wurde.

Die Methodik der Belastungsmessung stellt in dieser Arbeit eine Schwierigkeit hinsichtlich der Validität und Reliabilität dar. Die Probanden wurden zwar aufgefordert, für fünf Minuten auf der Stelle zu rennen oder Kniebeugen durchzuführen, allerdings ist diese Messung von mehreren Faktoren abhängig. Zum einen gab es in Bezug auf die Anstrengungsbereitschaft große Streuungen. Neben der Eigenmotivation gab es auch hinsichtlich der geschätzten Sportlichkeit der Probanden Unterschiede. Diese Faktoren stellen eine Limitation dieser Arbeit dar und lassen keine allgemeingültige Aussage zu, ob AI-Patienten unter Belastung tatsächlich weniger schwitzen. In zukünftigen Arbeiten könnte die Nutzung eines Ergometers zur Belastungsmessung in Erwägung gezogen werden. Um sicherzustellen, dass die Probanden eine ähnliche Leistung erbringen, müsste die Anstrengung bei gleicher maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) durchgeführt werden. Allerdings gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass sportlichere Personen mehr schwitzen als solche, die untrainiert sind. Dies gilt als Trainingseffekt des Körpers, um Belastungen besser verarbeiten zu können [151]. Diese Tatsache verdeutlicht die Schwierigkeiten und Grenzen, denen man in Bezug zur validen und reliablen Erfassung der Belastungsmessung ausgesetzt ist. Denn auf dieser Grundlage müssten die Probanden im Vorfeld in ihrer sportlichen Leistungsfähigkeit angepasst werden, was die Zusammenstellung des Patientenkollektivs erschweren würde. Die Ruhemessung dagegen wird durch die Anpassung des BMIs, des Geschlechts und des Alters nicht von äußeren Einflussfaktoren verfälscht und kann somit als valide und reliabel angesehen werden. Wie bereits aufgeführt, erreicht die Patientengruppe insgesamt niedrigere Werte bei der gravimetrischen Schweißmessung. Allerdings sind diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant und zeigen somit nur eine Tendenz an. Unsere Untersuchung kann als Grundlage für weitere Forschungen in diesem Gebiet dienen. Wünschenswert wäre ein größeres Probandenkollektiv, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. In diesem Zusammenhang

4 Diskussion

stellt sich die Frage, ob die AI gar mit einer Schweißretention assoziiert sein könnte. Es wäre denkbar, dass aufgrund der Schweißretention AI-Patienten kompensatorisch an nicht-läsionalen Stellen vermehrt schwitzen. Dies würde wiederum mit der klinischen Beobachtung übereinstimmen, dass AI-Patienten das Gefühl haben, vermehrt zu schwitzen. Für das Vorliegen einer Schweißretention könnte auch die Tatsache, dass es im Rahmen der Pathogenese der AI zu einer Okklusion der Follikel durch Hyperkeratose, Abszessbildung und Vernarbung kommt, sprechen. Wenn aufgrund einer Funktionseinschränkung der Schweißdrüsen produzierte Zytokine nicht freigesetzt werden könnten, könnte dies das proinflammatorische Geschehen begünstigen. Um dieser Vermutung nachgehen zu können, haben wir den von uns asservierten Schweiß auf das Vorhandensein von pro-inflammatorischen Zytokinen untersucht.

4.4.2 Demographische Daten

Bezogen auf die Patientengruppe (n = 17) steht das durchschnittliche Alter und die Geschlechterverteilung in dieser Studie nicht im Einklang mit Vordaten aus anderen Studien.

Das Durchschnittsalter innerhalb der Patientengruppe liegt im Mittel bei $34 \pm 9,3$ Jahren, weicht also gering von den Beobachtungen von Jemec, Heidenheim et al. [13] ab, bei denen das Durchschnittsalter von Männern bei 42 Jahren und das von Frauen bei 39 Jahren liegt. Dieses jüngere Patientenalter steht durchaus in Verbindung mit einer zunehmend vermehrten Wahrnehmung und besseren Diagnosestellung der Acne inversa in den letzten zwanzig Jahren. Dabei sind Frauen sowohl insgesamt [18, 19] als auch lokal axillär häufiger betroffen als Männer [9, 20], was in unseren Beobachtungen allerdings nicht bestätigt werden konnte (Verhältnis Frauen zu Männern ca. 1:2). Diese Daten könnten durch einen Rekrutierungsbias verzerrt sein, da wir vor Einschluss in die Studie die Patienten ausdrücklich auf die durchzuführende sportliche Betätigung hingewiesen haben. Männer schienen diesbezüglich bereitwilliger zu sein, in die Studie einzuwilligen.

4.4.3 Klinische Charakteristika

Laut Sabat, Chanwangpong et al. [77] leiden 50% der AI Patienten an Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). Innerhalb unserer Patientengruppe sind ca. 47,1% übergewichtig (Frauen $\text{BMI} 25 - 30 \text{ kgKG/m}^2$, Männer $\text{BMI} 26 - 30 \text{ kgKG/m}^2$) und 41,2% adipös ($\text{BMI} 31 - 40 \text{ kgKG/m}^2$). Lediglich ca. 11,8% unserer an AI erkrankten Probanden weisen ein Normalgewicht (Frauen $\text{BMI} 19 - 24 \text{ kgKG/m}^2$, Männer $20 - 25 \text{ kgKG/m}^2$) auf. Der BMI innerhalb unserer Patientengruppe liegt bei einem Mittelwert von $31 \text{ kgKG/m}^2 \pm 5,23$ und entspricht der Diagnose adipös. Pro BMI-Einheit, steigt das Risiko an AI zu erkranken, um den Faktor 1,12 [19, 65, 152]. Der kausale Zusammenhang konnte bislang nicht vollständig geklärt. Es wäre denkbar, dass die AI einen erhöhten BMI begünstigt, aber auch, dass ein erhöhter BMI die AI durch vom Fettgewebe ausgehende subklinische Entzündungen triggert. Ein hoher BMI geht mit einem erhöhten Risiko für Hautfalten einher. Durch überschüssiges Fettgewebe können mechanischer Stress und eine Verschlechterung der AI in diesen Arealen begünstigt werden [82].

Um Fehlerquellen in Bezug zum HDSS und zur gravimetrischen Schweißmessung zu vermeiden, wurde der BMI der Kontrollgruppe ($29 \text{ kgKG/m}^2 \pm 2,86$) durch selektiven Probandeneinschluss an denjenigen der Patientengruppe ($31 \text{ kgKG/m}^2 \pm 5,23$) angeglichen. Die Ergebnisse des HDSS und der gravimetrischen Schweißmessung können daher nur im Rahmen dieser Studie zum Vergleich zwischen der gesunden und von AI betroffenen Probandengruppe gesetzt werden. Daher sollten die Daten, die innerhalb dieser Studie erfasst wurden, nicht als allgemeingültige Werte gesehen werden und nicht explizit in Zusammenhang mit Daten aus anderen Arbeiten gesetzt werden.

5 Zusammenfassung

Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass die AI nicht mit einer Hyperhidrose einhergeht. Tendenziell schwitzen AI-Patienten sogar weniger als gesunde Probanden der Kontrollgruppe. Dennoch scheint das Schwitzen einen Einfluss auf die Erkrankung zu nehmen und die Schweißdrüsen spielen vermutlich eine durchaus größere Rolle in der Pathogenese der Acne inversa als gedacht. Zur Verbesserung der Lebensqualität von Acne inversa Patienten sollte vermehrt ein Augenmerk auf das Schweißmanagement gelegt werden. Die erhöhten Konzentrationen an spezifischen Zytokinen innerhalb der AI-Gruppe könnten Grundlage für weitere Forschungs- und Therapieansätze sein.

Die Tatsache, dass es für die Hidradenitis suppurativa / Acne inversa zwei parallel gebräuchliche Bezeichnungen gibt, die allerdings beide der eigentlichen Pathophysiologie der Erkrankung nicht gerecht werden, verdeutlicht, wie viele Fragen im Hinblick auf diese Erkrankung noch offen sind. Wir konnten zeigen, dass zwar nicht die Quantität aber die Qualität des Schwitzens von Patienten mit AI von der einer hautgesunden Kontrollgruppe differiert. Mittels durchflusszytometrischer und immunfluoreszenzoptischer Untersuchungen konnten wir ein statistisch signifikant erhöhtes Vorkommen proinflammatorischer Mediatoren im Schweiß von Patienten mit AI nachweisen, wodurch das Fortschreiten und eine Chronifizierung der Erkrankung vorangetrieben werden kann. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Rolle apokriner Schweißdrüsen in der Pathologie von HS überdacht werden und Anreiz für weitere Forschungsaktivitäten und Therapieansätze sein sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, Kurzen H, Liakou AI, Marsch WC, Milling A, Nast A, Podda M, Taube KM, Wienert V, Winkler T. [S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa * (number ICD-10 L73.2)]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2012; 10 Suppl 5: S1-31.
2. Verneuil A. Étude sur les tumeurs de la peau: de quelques maladies des glandes sudoripares. Arch Gén Méd. 1854: 693-705.
3. Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. Dermatology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1956.
4. Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). Martin Dunitz, London, 1989.
5. Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. The British journal of dermatology. 1996; 135: 721-5.
6. Sellheyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. International journal of dermatology. 2005; 44: 535-40.
7. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as "dissecting terminal hair folliculitis"? Experimental dermatology. 2017; 26: 544-47.
8. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, Kurzen H, Liakou A, Marsch WC, Milling A, Nast A, Podda M, Taube KM, Wienert V, Winkler T. S1-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-012l_S1_Acne_inversa_Hidradenitis_suppurativa_2012-12-abgelaufen.pdf. Zuletzt aufgerufen am 22.03.2022.
9. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. The Journal of investigative dermatology. 2013; 133: 97-103.
10. Santos JV, Lisboa C, Lanna C, Costa-Pereira A, Freitas A. Is the prevalence of hidradenitis suppurativa being overestimated in Europe? Or is the disease underdiagnosed? Evidence from a nationwide study across Portuguese public hospitals. International journal of dermatology. 2017; 56: 1491-92.

11. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA dermatology*. 2017; 153: 760-64.
12. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *The New England journal of medicine*. 2012; 366: 158-64.
13. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 35: 191-4.
14. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, Zarchi K, Antoniou C, Matusiak L, Lim HW, Williams M, Kwon HH, Gurer MA, Mammadova F, Kaminsky A, Prens E, van der Zee HH, Bettoli V, Zauli S, Hafner J, Lauchli S, French LE, Riad H, El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Kirby B, Kelly G, Calderon P, del Marmol V, Benhadou F, Revuz J, Zouboulis CC, Karagiannidis I, Sartorius K, Hagstromer L, McMeniman E, Ong N, Dolenc-Voljc M, Mokos ZB, Borradori L, Hunger RE, Sladden C, Scheinfeld N, Mofteh N, Emtestam L, Lapins J, Doss N, Kurokawa I, Jemec GB. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *The British journal of dermatology*. 2015; 173: 1546-9.
15. Mebazaa A, Ben Hadid R, Cheikh Rouhou R, Trojjet S, El Euch D, Mokni M, Zitouna M, Ben Osman A. Hidradenitis suppurativa: a disease with male predominance in Tunisia. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2009; 18: 165-72.
16. Frings VG, Bauer B, Gloditzsch M, Goebeler M, Presser D. Assessing the psychological burden of patients with hidradenitis suppurativa. *Eur J Dermatol*. 2019; 29: 294-301.
17. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*. 2001; 144: 809-13.
18. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *The British journal of dermatology*. 2000; 142: 947-53.
19. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa--characteristics and consequences. *Clinical and experimental dermatology*. 1996; 21: 419-23.
20. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, Poli F, Faye O, Bastuji-Garin S. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 61: 51-7.

21. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *The British journal of dermatology*. 1990; 122: 763-9.
22. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6: 18.
23. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Experimental dermatology*. 2010; 19: 533-7.
24. Danby FW, Jemec GB, Marsch W, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *The British journal of dermatology*. 2013; 168: 1034-9.
25. Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *International journal of dermatology*. 2014; 53: 1186-96.
26. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*. 2010; 2: 9-16.
27. Jahns AC, Killasli H, Nosek D, Lundskog B, Lenngren A, Muratova Z, Emtestam L, Alexeyev OA. Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients. *Apmis*. 2014; 122: 804-9.
28. Bechara FG, Sand M, Skrygan M, Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Acne inversa: evaluating antimicrobial peptides and proteins. *Ann Dermatol*. 2012; 24: 393-7.
29. Dreno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, Blouin E, Guillet G, Leonard F, Knol AC. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Archives of dermatology*. 2012; 148: 182-6.
30. Emelianov VU, Bechara FG, Glaser R, Langan EA, Taungjaruwina WM, Schroder JM, Meyer KC, Paus R. Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *The British journal of dermatology*. 2012; 166: 1023-34.
31. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern WV, Bruckner-Tuderman L, Rieg S. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66: 966-74.

32. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *Journal of medical genetics*. 1985; 22: 367-73.
33. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, Ma D, Lv D, Wen Y, Qu T, Chen M, Sun M, Shen Y, Zhang X. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*. 2010; 330: 1065.
34. Pan Y, Lin MH, Tian X, Cheng HT, Gridley T, Shen J, Kopan R. gamma-secretase functions through Notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis. *Dev Cell*. 2004; 7: 731-43.
35. Neumann J. *Immunbiologie - Eine Einführung*. Springer Verlag. 2008: 150-60.
36. Wahn V. *Zytokine & Interferone*.
<https://www.immunodefekt.de/immunologische-tabellen/zytokine-interferone>.
Zuletzt aufgerufen am 11.03.2020.
37. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 556-67.
38. Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony H. Zytokine. *Z Rheumatol*. 2007; 66: 297–303.
39. Ajuebor MN, Flower RJ, Hannon R, Christie M, Bowers K, Verity A, Perretti M. Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 recruits monocytes in the zymosan peritonitis model. *J Leukoc Biol*. 1998; 63: 108-16.
40. Lima AL, Karl I, Giner T, Poppe H, Schmidt M, Presser D, Goebeler M, Bauer B. Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*. 2016; 174: 514-21.
41. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1999; 198: 261-4.
42. Happle R, König A. Smoker's boils. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2011; 222: 282-4.
43. van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *The British journal of dermatology*. 2011; 164: 1292-8.

44. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, Kunz S, Buss A, Roewert HJ, Krause M, Lukowsky A, Volk HD, Sterry W, Sabat R. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2011; 186: 1228-39.
45. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta dermato-venereologica*. 2009; 89: 601-3.
46. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *The British journal of dermatology*. 2008; 158: 691-7.
47. Brikos C, O'Neill LA. Signalling of toll-like receptors. *Handbook of experimental pharmacology*. 2008: 21-50.
48. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Seminars in immunology*. 2007; 19: 24-32.
49. O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense. *Science's STKE : signal transduction knowledge environment*. 2000; 2000: re1.
50. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, Brightbill HD, Holland D, Cunliffe WJ, Akira S, Sieling PA, Godowski PJ, Modlin RL. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2002; 169: 1535-41.
51. Mustafa EB, Ali SD, Kurtz LH. Hidradenitis suppurativa: review of the literature and management of the axillary lesion. *Journal of the National Medical Association*. 1980; 72: 237-43.
52. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1986; 292: 245-8.
53. Gauntner TD. Hormonal, stem cell and Notch signalling as possible mechanisms of disease in hidradenitis suppurativa: a systems-level transcriptomic analysis. *The British journal of dermatology*. 2019; 180: 203-04.
54. Braunberger TL, Nicholson CL, Gold L, Nahhas AF, Jacobsen G, Parks-Miller A, Hamzavi IH. Hidradenitis suppurativa in children: The Henry Ford experience. *Pediatric dermatology*. 2018; 35: 370-73.

55. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, Larsen N, Andersen LO, Nielsen HV, Miller IM, Bjarnsholt T, Fuursted K, Jemec GB. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA dermatology*. 2017; 153: 897-905.
56. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fuursted K, Saunte DM, Jemec GB. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Experimental dermatology*. 2015; 24: 727-31.
57. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *The British journal of dermatology*. 1999; 140: 90-5.
58. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa - which antibiotics are the treatment of choice? *Acta dermato-venereologica*. 2014; 94: 699-702.
59. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais JP, Quesne G, Frapy E, Poiree S, Le Guern AS, Le Fleche-Mateos A, Hovnanian A, Consigny PH, Lortholary O, Nassif X, Nassif A, Join-Lambert O. Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20: 1990-8.
60. Hight AS, Warren RE, Weekes AJ. Bacteriology and antibiotic treatment of perineal suppurative hidradenitis. *Archives of dermatology*. 1988; 124: 1047-51.
61. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of axillary hidradenitis suppurativa. *Journal of medical microbiology*. 1999; 48: 103-5.
62. Groscurth P. Anatomy of sweat glands. *Current problems in dermatology*. 2002; 30: 1-9.
63. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Nagy I, Bechara FG, Sartorius K, Lapins J, Krahl D, Altmeyer P, Revuz J, Zouboulis CC. What causes hidradenitis suppurativa? *Experimental dermatology*. 2008; 17: 455-6; discussion 57-72.
64. Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, Murakami M, Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K. Eccrine sweat contains IL-1alpha, IL-1beta and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PloS one*. 2013; 8: e67666.
65. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, Poli F, Faye O, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S.

Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 59: 596-601.

66. Parks RW, Parks TG. Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1997; 79: 83-9.

67. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *The British journal of dermatology*. 2009; 161: 831-9.

68. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 2017; 8: 268-84.

69. Goncalves RB, Coletta RD, Silverio KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, Nociti FH, Jr. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2011; 60: 409-24.

70. Doz E, Noulin N, Boichot E, Guenon I, Fick L, Le Bert M, Lagente V, Ryffel B, Schnyder B, Quesniaux VF, Couillin I. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is TLR4/MyD88 and IL-1R1/MyD88 signaling dependent. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008; 180: 1169-78.

71. Chang KH, Park JM, Lee CH, Kim B, Choi KC, Choi SJ, Lee K, Lee MY. NADPH oxidase (NOX) 1 mediates cigarette smoke-induced superoxide generation in rat vascular smooth muscle cells. *Toxicol In Vitro*. 2017; 38: 49-58.

72. Frings VG, Sennefelder H, Presser D, Goebeler M, Schmidt M. Altered NOX expression does not seem to account for epidermal NLRP3 inflammasome activation in hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*. 2019; 181: 391-92.

73. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerd S, Kurzen H. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci*. 2007; 80: 2214-20.

74. Radek KA, Elias PM, Taupenot L, Mahata SK, O'Connor DT, Gallo RL. Neuroendocrine nicotinic receptor activation increases susceptibility to bacterial infections by suppressing antimicrobial peptide production. *Cell Host Microbe*. 2010; 7: 277-89.

75. Wu Y, Ma Y, Xu T, Zhang QZ, Bai J, Wang J, Zhu T, Lou Q, Gotz F, Qu D, Zheng CQ, Zhao KQ. Nicotine Enhances *Staphylococcus epidermidis* Biofilm

Formation by Altering the Bacterial Autolysis, Extracellular DNA Releasing, and Polysaccharide Intercellular Adhesin Production. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2575.

76. Wittebole X, Hahm S, Coyle SM, Kumar A, Calvano SE, Lowry SF. Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147: 28-34.

77. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, Philipp S, Uribe D, Wolk K, Sterry W. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PloS one.* 2012; 7: e31810.

78. de Heredia FP, Gomez-Martinez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2012; 71: 332-8.

79. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *The Journal of biological chemistry.* 2001; 276: 16683-9.

80. Boer J. Should Hidradenitis Suppurativa Be Included in Dermatoses Showing Koebnerization? Is It Friction or Fiction? *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2017; 233: 47-52.

81. Boer J, Nazary M, Riis PT. The Role of Mechanical Stress in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic clinics.* 2016; 34: 37-43.

82. Boer J, Jemec GB. Mechanical stress and the development of pseudo-comedones and tunnels in Hidradenitis suppurativa/Acne inversa. *Experimental dermatology.* 2016; 25: 396-7.

83. de Winter K, van der Zee HH, Prens EP. Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa? *Experimental dermatology.* 2012; 21: 176-7.

84. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology.* 2014; 28: 1013-27.

85. Slade DE, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *British journal of plastic surgery.* 2003; 56: 451-61.

86. Witte-Handel E, Wolk K, Tsaousi A, Irmer ML, Mossner R, Shomroni O, Lingner T, Witte K, Kunkel D, Salinas G, Jodl S, Schmidt N, Sterry W, Volk HD, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pokrywka A, Docke WD, Schneider-Burrus S, Sabat R. The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and

Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *J Invest Dermatol.* 2019; 139: 1294-305.

87. Jimenez-Gallo D, de la Varga-Martinez R, Ossorio-Garcia L, Albarran-Planelles C, Rodriguez C, Linares-Barrios M. The Clinical Significance of Increased Serum Proinflammatory Cytokines, C-Reactive Protein, and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Hidradenitis Suppurativa. Mediators of inflammation. 2017; 2017: 2450401.

88. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016; 17: 305-17.

89. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, Timoney I, Tobin AM, Lynam-Loane K, Tobin L, Hogan A, O'Shea D, Kirby B. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology.* 2018; 178: 792-93.

90. Girouard SD, Falk RH, Rennke HG, Merola JF. Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2012; 18: 2.

91. Schandorff KD, Miller IM, Krustrup D, Jemec GB, Marckmann P. Renal amyloid A amyloidosis as a complication of hidradenitis suppurativa. *Clin Nephrol.* 2016; 86: 51-4.

92. Thomi R, Yerly D, Yawalkar N, Simon D, Schlapbach C, Hunger RE. Interleukin-32 is highly expressed in lesions of hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology.* 2017; 177: 1358-66.

93. Damen M, Popa CD, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LAB. Interleukin-32 in chronic inflammatory conditions is associated with a higher risk of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis.* 2017; 264: 83-91.

94. Kurokawa I, Hayashi N. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. *J Dermatol.* 2015; 42: 747-9.

95. Tsaousi A, Witte E, Witte K, Rowert-Huber HJ, Volk HD, Sterry W, Wolk K, Schneider-Burrus S, Sabat R. MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations. *Mediators of inflammation.* 2016; 2016: 4097574.

96. Snyder CC, Farrell JJ. Hydradenitis suppurativa. *Plast Reconstr Surg* (1946). 1957; 19: 502-8.

97. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta dermato-venereologica*. 2010; 90: 264-8.
98. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, Ho RC. IL-1beta, IL-6, TNF- alpha and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018; 8: 12050.
99. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009; 71: 171-86.
100. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 446-57.
101. Oliveira Miranda D, Soares de Lima TA, Ribeiro Azevedo L, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ, Pereira-da-Silva G. Proinflammatory Cytokines Correlate with Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 739650.
102. Xu H, Xiao X, He Y, Zhang X, Li C, Mao Q, Wu X, Wang B. Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2017; 34: 82-84.
103. Muhlstadt M, Bechara FG, Kunte C. [Acne inversa (hidradenitis suppurativa). From diagnosis to therapy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2013; 64: 55-61; quiz 62.
104. Pieretti LJ. Resources for hyperhidrosis sufferers, patients, and health care providers. *Dermatologic clinics*. 2014; 32: 555-64.
105. Hamm H. Impact of hyperhidrosis on quality of life and its assessment. *Dermatologic clinics*. 2014; 32: 467-76.
106. Hund R, Bechara FG, Feise K, Heckmann M, Rapprich S, Wörle B. S1-Leitlinie 013-079: Definition und Therapie der primären Hyperhidrose aktueller Stand: 11/2017. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-059l_S1_Hyperhidrose_Definition_Therapie_2018-01.pdf. Zuletzt aufgerufen am 11.06.2022.
107. Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. *Arch Dermatol Res*. 2016; 308: 743-49.

6 Literaturverzeichnis

108. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 51: 241-8.
109. Ricchetti-Masterson K, Symons JM, Aldridge M, Patel A, Maskell J, Logie J, Yamaguchi Y, Cook SF. Epidemiology of hyperhidrosis in 2 population-based health care databases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 78: 358-62.
110. Shayesteh A, Janlert U, Brulin C, Boman J, Nylander E. Prevalence and Characteristics of Hyperhidrosis in Sweden: A Cross-Sectional Study in the General Population. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016; 232: 586-91.
111. Augustin M, Radtke MA, Herberger K, Kornek T, Heigel H, Schaefer I. Prevalence and disease burden of hyperhidrosis in the adult population. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2013; 227: 10-3.
112. Feldmeyer L, Bogdan I, Moser A, Specker R, Kamarashev J, French LE, Lauchli S. Short- and long-term efficacy and mechanism of action of tumescent suction curettage for axillary hyperhidrosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015; 29: 1933-7.
113. Holzle E. Pathophysiology of sweating. *Current problems in dermatology*. 2002; 30: 10-22.
114. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989; 20: 537-63.
115. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie Band 2*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2018.
116. Patel ZS, Hoffman LK, Buse DC, Grinberg AS, Afifi L, Cohen SR, Lowes MA, Seng EK. Pain, Psychological Comorbidities, Disability, and Impaired Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa [corrected]. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21: 49.
117. Ring HC, Sørensen H, Miller IM, List EK, Saunte DM, Jemec GB. Pain in Hidradenitis Suppurativa: A Pilot Study. *Acta dermato-venereologica*. 2016; 96: 554-6.
118. Hurley H. Axillary Hyperhidrosis, Apocrine Bromhidrosis, Hidradenitis Suppurativa and Familial Benign Pemphigus: Surgical Approach. Roenigk RK, Roenigk HH Jr (eds): *Dermatologic Surgery: Principles and Practice*, ed 2nd New York, Dekker. 1996; 2: 623-45.

119. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*. 2003; 149: 211-3.
120. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GB, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *The British journal of dermatology*. 2010; 162: 1261-8.
121. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*. 1994; 19: 210-6.
122. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, Smith KC, Storwick G. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2007; 33: 908-23.
123. Hund M, Kinkelin I, Naumann M, Hamm H. Definition of axillary hyperhidrosis by gravimetric assessment. *Archives of dermatology*. 2002; 138: 539-41.
124. Thorlacius L, Gyldenlove M, Zachariae C, Carlsen BC. Distinguishing hyperhidrosis and normal physiological sweat production: new data and review of hyperhidrosis data for 1980-2013. *International journal of dermatology*. 2015; 54: e409-15.
125. Kawahata A. Sex differences in sweating. *Essential problems in climatic physiology*. 1960: 169.
126. Zakas A, Mandroukas K, Karamouzis G, Panagiotopoulou G. Physical training, growth hormone and testosterone levels and blood pressure in prepubertal, pubertal and adolescent boys. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 1994; 4: 113-18.
127. Keizer H, Janssen GM, Menheere P, Kranenburg G. Changes in basal plasma testosterone, cortisol, and dehydroepiandrosterone sulfate in previously untrained males and females preparing for a marathon. *International journal of sports medicine*. 1989; 10 Suppl 3: S139-45.
128. Brisson GR, Boisvert P, Péronnet F, Perrault H, Boisvert D, Lafond JS. A simple and disposable sweat collector. *European Journal of Applied Physiology*. 1991; 63: 269-72.

129. Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum SH. The detection of cortisol in human sweat: implications for measurement of cortisol in hair. *Ther Drug Monit.* 2014; 36: 30-4.

130. Jia M, Chew WM, Feinstein Y, Skeath P, Sternberg EM. Quantification of cortisol in human eccrine sweat by liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *Analyst.* 2016; 141: 2053-60.

131. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2 Edition. Lawrence Erlbaum Associates, New York, 1988.

132. Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis-a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. *The British journal of dermatology.* 2004; 150: 1154-61.

133. Sulzberger MB, Harrmann F, Borota A, Strauss MB. Studies of sweating. VI. On the urticariogenic properties of human sweat. *The Journal of investigative dermatology.* 1953; 21: 293-303.

134. Adachi K, Aoki T. IgE antibody to sweat in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989; 144: 83-7.

135. Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Experimental dermatology.* 2019; 28: 1416-21.

136. Hendricks AJ, Vaughn AR, Clark AK, Yosipovitch G, Shi VY. Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. *Journal of dermatological science.* 2018; 89: 105-11.

137. Suwa E, Yamaura K, Sato S, Ueno K. Increased expression of the histamine H4 receptor following differentiation and mediation of the H4 receptor on interleukin-8 mRNA expression in HaCaT keratinocytes. *Experimental dermatology.* 2014; 23: 138-40.

138. Bell JK, McQueen DS, Rees JL. Involvement of histamine H4 and H1 receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in Balb C mice. *British journal of pharmacology.* 2004; 142(2): 374–80.

139. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009; 29: 313-26.

140. Jiang H, Cui H, Wang T, Shimada SG, Sun R, Tan Z, Ma C, LaMotte RH. CCL2/CCR2 signaling elicits itch- and pain-like behavior in a murine model of allergic contact dermatitis. *Brain Behav Immun.* 2019; 80: 464-73.

141. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, Volz T, Eyerich K, Fabbrocini G. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells*. 2021; 10.
142. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004; 75: 163-89.
143. Marques-Deak A, Cizza G, Eskandari F, Torvik S, Christie IC, Sternberg EM, Phillips TM. Measurement of cytokines in sweat patches and plasma in healthy women: validation in a controlled study. *J Immunol Methods*. 2006; 315: 99-109.
144. Thomi R, Schlapbach C, Yawalkar N, Simon D, Yerly D, Hunger RE. Elevated levels of the antimicrobial peptide LL-37 in hidradenitis suppurativa are associated with a Th1/Th17 immune response. *Experimental dermatology*. 2018; 27: 172-77.
145. Hoffmann E, Dittrich-Breiholz O, Holtmann H, Kracht M. Multiple control of interleukin-8 gene expression. *J Leukoc Biol*. 2002; 72: 847-55.
146. Mirandola P, Gobbi G, Micheloni C, Vaccarezza M, Di Marcantonio D, Ruscitti F, de Panfilis G, Vitale M. Hydrogen sulfide inhibits IL-8 expression in human keratinocytes via MAP kinase signaling. *Lab Invest*. 2011; 91: 1188-94.
147. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *The British journal of dermatology*. 2020; 183: 999-1010.
148. Manna SK, Sarkar A, Sreenivasan Y. Alpha-melanocyte-stimulating hormone down-regulates CXC receptors through activation of neutrophil elastase. *Eur J Immunol*. 2006; 36: 754-69.
149. Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H, Nagaoka I, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human alpha-defensins from neutrophils. *The British journal of dermatology*. 2007; 157: 1124-31.
150. Frings VG, Jopp L, Srivastava M, Presser D, Goebeler M, Schmidt M. Stress signaling and STAT1 activation characterize the keratinocytic gene expression pattern in Hidradenitis suppurativa. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.24.21263813v1.full.pdf>. Zuletzt aufgerufen am 12.06.2022.

6 Literaturverzeichnis

151. Buono MJ, White CS, Connolly KP. Cholinergic sensitivity of the eccrine sweat gland in trained and untrained men. *Journal of dermatological science*. 1992; 4: 33-37.

152. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J*. 2014; 90: 216-21; quiz 20.

I Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AI	Acne inversa
BMI	Body Mass Index
CCL2	CC-Chemokin-Ligand 2
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CSF	Kolonie-stimulierende Faktoren
CXCL	C-X-C-Motiv-Chemokin-Ligand
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern
DAPI	4',6-Diamidino-2-phenylindol (Fluoreszenzfarbstoff)
DC	Dendritische Zellen
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EDTA	Ethylendiamintetraacetat (Komplexbildner)
et al.	et alii (und andere)
HDSS	Hyperhidrosis Disease Severity Scale
HS	Hidradenitis suppurativa
IFN	Interferon(e)
IL	Interleukin(e)
M	Mittelwert
M.	Morbus
MHC	Major Histocompatibility Complex
mHSS	modified Hidradenitis Suppurativa Score (auch: Sartorius Score)
NHS	Normal Horse Serum
NOX	NADPH-Oxidase
ÖGDV	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PRR	Pattern-Recognition-Rezeptor (pattern recognition receptor)
S. aureus	Staphylococcus aureus
SA-PE	Streptavidin-Phycoerythrin
SD	Standardabweichung (standard deviation)

6 Literaturverzeichnis

SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
WHO	World Health Organization

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Acne inversa.....	22
Abbildung 2: Schweißasservierung mittels Filterpapier.....	36
Abbildung 3: Funktionsprinzip des LEGENDplex™ Assays	39
Abbildung 4: DLQI der AI-Kohorte und Kontrollgruppe	46
Abbildung 5: HDSS der AI-Kohorte und Kontrollgruppe.....	47
Abbildung 6: Subjektive Aggravation durch Schwitzen	48
Abbildung 7: Gravimetrische Schweißmessung.....	49
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Hyperhidrose.....	51
Abbildung 9: Korrelation zwischen HDSS und mHSS	54
Abbildung 10: Korrelation zwischen DLQI und mHSS	54
Abbildung 11: Korrelation zwischen Ruhe- und Belastungsmessung der AI- Kohorte	55
Abbildung 12: Korrelation zwischen Ruhe- und Belastungsmessung der Kontrolle	55
Abbildung 14: Immunfluoreszenzoptische Färbung axillärer Schweißdrüsen	58
Abbildung 15: Scoring der immunfluoreszenzoptischen Färbungen	59

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung und Funktion ausgewählter Zytokine	9
Tabelle 2:	Therapieempfehlungen bei Acne inversa	20
Tabelle 3:	Ursachen sekundärer Hyperhidrose.....	25
Tabelle 4:	Therapiemodalitäten bei primärer Hyperhidrose	26
Tabelle 5:	Modifizierter Hidradenitis Suppurativa Score (mHSS).....	32
Tabelle 6:	Dermatologischer Lebensqualitätsindex (DLQI).....	33
Tabelle 7:	Pipettierschema des LEGENDplex™ Assays	40
Tabelle 8:	Epidemiologische Daten.....	45
Tabelle 9:	Mann-Whitney-U-Testung des DLQIs	46
Tabelle 10:	Chi-Quadrat-Testung des HDSSs	47
Tabelle 11:	Mann-Whitney-U-Testung der gravimetrischen Schweißmessung	50
Tabelle 12:	Mann-Whitney-U Testung der Differenz aus Ruhe- und Belastungsmessung.....	50
Tabelle 13:	Chi-Quadrat-Testung der Diagnosestellung Hyperhidrose.....	52
Tabelle 14:	Spearman-Korrelation zur Prüfung der statistisch signifikanten Korrelation.....	53
Tabelle 15:	Mittelwerte der untersuchten Zytokine.....	56
Tabelle 16:	Mann-Whitney-U-Testung des LEGENDPlex™ Inflammation Panels	56
Tabelle 17:	Probenanzahl (n) der immunfluoreszenzoptischen Färbungen ...	59

IV Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Nadine Roth
Geboren: 02.01.1995
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Bildungsweg:

09/2005 - 07/2013 Abitur am Justinus-Kerner-Gymnasium Weinsberg
10/2013 - 11/2018 Zahnmedizinisches Studium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2018 Beginn der Promotion an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg
11/2018 Staatsexamen an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
05/2019 -06/2021 Vorbereitungsassistentin in der Praxis Dr. Malte Otte, Mainzahn, Würzburg
07/2021 -12/2021 Angestellte Zahnärztin in der Praxis Dr. Malte Otte, Mainzahn, Würzburg
01/2022 bis dato Angestellte Zahnärztin in der Zahnarztpraxis am Spitzen Turm, Dr. Ries und Dr. Werner, Wertheim

V Danksagung

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. med. Goebeler für die Überlassung dieses Themas und für die Betreuung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Verena Frings, die mich an die Thematik erstmals herangeführt hat und diese Arbeit maßgeblich betreut hat. Ich möchte mich vor allem für ihr unermüdliches Engagement und ihre Freundlichkeit bedanken und dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. med. Andreas Kerstan für die Durchsicht dieser Arbeit, für die fachliche Unterstützung und für die Hilfe im Labor herzlich bedanken.

Vielen Dank an Frau Dr. med. Dagmar Presser, die mir freundlicherweise einen Einblick in den chirurgischen Aspekt ermöglicht hat und mir bei fachlichen Fragen stets zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg für die stets freundliche Unterstützung bedanken.

Danke an die Dermatologen und Schwestern der Acne inversa-Spezialsprechstunde für die Hilfe bei der Organisation der Durchführung der klinischen Untersuchungen und Erhebung der Fragebögen.

Vielen Dank an Nadine Vornberger, Claudia Rüth und Daniela Hefner für die großartige, stets freundliche Unterstützung im Labor.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung, ihre Geduld und ihre Liebe bedanken.

VI Case Report File



Case Report File

Hyperhidrose in Acne inversa

Patientengruppe

ID:

Datum:

6 Literaturverzeichnis

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Axilläre Acne inversa Hurley I oder Hurley II ja nein
- Alter 18 Jahre oder älter ja nein
- Schriftliches Einverständnis zu Teilnahme erteilt ja nein

Ausschlusskriterien:

- Acne inversa Hurley III ja nein
- Aktuell bestehende Suppuration ja nein

Ursachen generalisierter sekundärer Hyperhidrose:

- Endokrine/metabolische Ursachen ja nein
(Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Hypoglykämie,
Phäochromozytom, Karzinoid, Menopause, Adipositas, Gicht)

- Neurologische Erkrankungen ja nein
(M. Parkinson, Rückenmarksverletzung, zerebrovaskuläre Insuffizienz)

- Maligne Erkrankungen ja nein
(Myeloproliferative Erkrankungen, Lymphome, v.a. M. Hodgkin)

- Infektionen ja nein
(Malaria, Tuberkulose, Bruzellose, Endokarditis)

- Kardiovaskuläre Erkrankungen ja nein
(Angeborene Herzfehler, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt,
instabile Angina pectoris, Schock)

6 Literaturverzeichnis

Psychische Erkrankungen ja nein

(Depression, Panikstörungen, soziale Phobie)

Medikamente ja nein

(Cholinergika/Sympathikomimetika, Antidepressiva, Opiode, Antiöstrogene)

Toxizitäten ja nein

(Alkoholismus, Nikotin-, Kokain-, Heroinabusus)

Vergiftungen ja nein

(Quecksilber, Pestizide, Insektizide, Tiergifte, Betelnüsse, Koffein)

Ursachen axillär lokalisierter sekundärer Hyperhidrose:

Thorakale Tumoren ja nein

(Pulmonales Adenokarzinom, Bronchialkarzinom, Mesotheliom, Osteom, Halsrippe)

Neurologische Erkrankungen ja nein

(Rückenmarksverletzungen, periphere Neuropathien,
komplexes regionales Schmerzsyndrom (M. Sudeck), zerebraler Insult)

Kompensatorisches Schwitzen ja nein

(Nach thorakaler Sympathektomie, diabetische Neuropathie,
Ross-Syndrom, Verletzungen des Rückenmarks oder Grenzstrangs,
großflächige Schweißretention)

Hauterkrankungen ja nein

(Organoide Nävi, ekkrine oder angiomatöse Tumoren, POEMS-Syndrom)

6 Literaturverzeichnis

Demographische Daten

Größe:

Gewicht:

Alter: _____ Jahre

Geschlecht: männlich weiblich

Axilläre GravimetrieRaumtemperatur:

Ruhemessung:

Belastungsmessung:

Linke Axilla: _____ mg / 5 min

Linke Axilla: _____ mg / 5 min

Rechte Axilla: _____ mg / 5 min

Rechte Axilla: _____ mg / 5 min

Dokumentation und Scoring

Fotodokumentation (Acne inversa) erfolgt: ja nein

Fotodokumentation (Schweißtest) erfolgt: ja nein

HDSS ausgefüllt (Proband): ja nein

DLQI ausgefüllt (Proband): ja nein

Modifizierter Hidradenitis Suppurativa Score (mHSS)

Linke Axilla:

Knoten und Fisteln: _____

Pro Knoten 1 Punkt, pro Fistel 6 Punkte

Längste Distanz: _____

<5cm: 1 Punkt
5-10 cm: 3 Punkte
>10cm: 9 Punkte

Hurley III ja / nein: _____

Hurley I/II: 0 Punkte
Hurley III: 9 Punkte

Summe: _____

Rechte Axilla:

Knoten und Fisteln: _____

Pro Knoten 1 Punkt, pro Fistel 6 Punkte

Längste Distanz: _____

<5cm: 1 Punkt
5-10 cm: 3 Punkte
>10cm: 9 Punkte

Hurley III ja / nein: _____

Hurley I/II: 0 Punkte
Hurley III: 9 Punkte

Summe: _____



Case Report File

Hyperhidrose in Acne inversa

Kontrollgruppe

ID:

Datum:

6 Literaturverzeichnis

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Alter 18 Jahre oder älter

ja nein

Schriftliches Einverständnis zu Teilnahme erteilt

ja nein

Ausschlusskriterien:

Acne inversa (Hurley I-III)

ja nein

Ursachen generalisierter sekundärer Hyperhidrose:

Endokrine/metabolische Ursachen

ja nein

(Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Hypoglykämie,
Phäochromozytom, Karzinoid, Menopause, Adipositas, Gicht)

Neurologische Erkrankungen

ja nein

(M. Parkinson, Rückenmarksverletzung, zerebrovaskuläre Insuffizienz)

Maligne Erkrankungen

ja nein

(Myeloproliferative Erkrankungen, Lymphome, v.a. M. Hodgkin)

Infektionen

ja nein

(Malaria, Tuberkulose, Bruzellose, Endokarditis)

Kardiovaskuläre Erkrankungen

ja nein

(Angeborene Herzfehler, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt,
instabile Angina pectoris, Schock)

6 Literaturverzeichnis

Psychische Erkrankungen ja nein
(Depression, Panikstörungen, soziale Phobie)

Medikamente ja nein
(Cholinergika/Sympathikomimetika, Antidepressiva, Opiode, Antiöstrogene)

Toxizitäten ja nein
(Alkoholismus, Nikotin-, Kokain-, Heroinabusus)

Vergiftungen ja nein
(Quecksilber, Pestizide, Insektizide, Tiergifte, Betelnüsse, Koffein)

Ursachen axillär lokalisierter sekundärer Hyperhidrose:

Thorakale Tumoren ja nein
(Pulmonales Adenokarzinom, Bronchialkarzinom, Mesotheliom, Osteom, Halsrippe)

Neurologische Erkrankungen ja nein
(Rückenmarksverletzungen, periphere Neuropathien,
komplexes regionales Schmerzsyndrom (M. Sudeck), zerebraler Insult)

Kompensatorisches Schwitzen ja nein
(Nach thorakaler Sympathektomie, diabetische Neuropathie,
Ross-Syndrom, Verletzungen des Rückenmarks oder Grenzstrangs,
großflächige Schweißretention)

Hauterkrankungen ja nein
(Organoide Nävi, ekkrine oder angiomatöse Tumoren, POEMS-Syndrom)

6 Literaturverzeichnis

Demographische Daten

Größe:

Gewicht:

Alter: _____ Jahre

Geschlecht: männlich weiblich

Axilläre Gravimetrie

Raumtemperatur:

Ruhemessung:

Belastungsmessung:

Linke Axilla: _____ mg / 5 min

Linke Axilla: _____ mg / 5 min

Rechte Axilla: _____ mg / 5 min

Rechte Axilla: _____ mg / 5 min

Dokumentation und Scoring

Fotodokumentation (Schweißtest) erfolgt: ja nein

HDSS ausgefüllt (Proband): ja nein

DLQI ausgefüllt (Proband): ja nein

6 Literaturverzeichnis

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS FRAGEBOGEN

Zentrum Nr.: |_|_|_|

Datum: |_|_|_|

DLQI

Patienten-Nr.: |_|_|_|

T / M / J

Score

Patienten-Initialen: |_|_|_|

Diagnose: _____

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

6 Literaturverzeichnis

7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10.	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Derm* 1994; 19:210-16.

Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)

Sehr geehrter Patient,

dieser Fragebogen soll uns dabei helfen, Ihre tägliche Belastung durch Ihr Schwitzen richtig einzuschätzen.

Bitte kreuzen Sie diejenige Aussage an, die für Sie **am ehesten** zutrifft:

- Mein Schwitzen ist nie auffällig und beeinträchtigt meine täglichen Aktivitäten nie.

- Mein Schwitzen ist erträglich, beeinträchtigt aber meine täglichen Aktivitäten manchmal.

- Mein Schwitzen ist kaum zu ertragen und beeinträchtigt meine täglichen Aktivitäten häufig.

- Mein Schwitzen ist unerträglich und beeinträchtigt meine täglichen Aktivitäten immer.


Empfinden Sie Ihr Schwitzen manchmal als brennend, juckend oder schmerzhaft?

- Ja Nein

VII Eigene Veröffentlichung

Frings VG, Roth N, Gläsel M, Bauer B, Goebeler M, Presser D, Kerstan A. Hidradenitis Suppurativa: Absence of Hyperhidrosis but Presence of a Proinflammatory Signature in Patients' Sweat. *Acta Derm Venereol.* 2022 Sep 28. doi: 10.2340/actadv.v102.2731. Epub ahead of print. PMID: 36172698.

+

 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36172698/>

> [Acta Derm Venereol.](#) 2022 Sep 28. doi: 10.2340/actadv.v102.2731. Online ahead of print.

Hidradenitis Suppurativa: Absence of Hyperhidrosis but Presence of a Proinflammatory Signature in Patients' Sweat

Verena G Frings¹, Nadine Roth, Maxine Gläsel, Boris Bauer, Matthias Goebeler, Dagmar Presser, Andreas Kerstan

Affiliations + expand

PMID: 36172698 DOI: 10.2340/actadv.v102.2731

[Free article](#)

Abstract

The role of sweat glands in hidradenitis suppurativa has been largely neglected, despite the fact that its original designation, as "hidrosadénite phlegmoneuse", implied an inflammatory malfunction of the apocrine sweat glands as the underlying pathogenic driver. The aim of this study was to evaluate the role of apocrine sweat glands with respect to the proinflammatory environment of hidradenitis suppurativa. Therefore, gravimetric assessment and multiplex cytokine assays from sweat obtained from patients with hidradenitis suppurativa along with immunofluorescence cytokine/chemokine analysis of lesional apocrine glands-bearing hidradenitis suppurativa skin were performed. Gravimetric assessment of 17 patients with hidradenitis suppurativa revealed that the condition is not associated with hyperhidrosis. However, patients seem to be more affected by subjective sweating. The current data identified a complex proinflammatory signature in hidradenitis suppurativa sweat characterized by a significant upregulation of monocyte chemoattractant protein-1, interleukin-8 (CXCL8), and interferon- γ . In agreement with this, a strong in situ expression of these mediators could be observed in apocrine glands of lesional hidradenitis suppurativa skin. These data shed new light on the proinflammatory capacity of apocrine sweat glands in hidradenitis suppurativa, which may lead to reconsideration of the role of sweat glands in hidradenitis suppurativa pathology.