



AKNE

Was ist die Pathogenese der Akne?

Zu dieser Fragestellung haben kürzlich in der Zeitschrift *Experimental Dermatology* verschiedene international anerkannte Aknespezialisten Stellung genommen. Neben den klassischen pathogenetischen Faktoren wird der Einfluss von Androgenen, PPAR-Liganden, regulatorischen Neuropeptiden und extrinsischen Faktoren (z.B. Rauchen) diskutiert, welche die Fähigkeit haben, den natürlichen Zyklus der Talgdrüsenfollikel zu unterbrechen, was zur Entstehung von Mikrokomedonen führt.

Im Folgenden wird die interessante Kontroverse zur Pathogenese der Akne zusammengefasst. Als Diskussionsgrundlage dient der Beitrag von C.C. Zouboulis, welcher durch die Kommentare von R. Rosenfield, E.A. Eady und W.C. Cunliffe ergänzt wird. Die Autoren sind sich einig, dass trotz der beachtlichen Fortschritte der Akneforschung in den letzten Jahrzehnten noch viele Fragen offen sind.

Akne – weit verbreitet und sozioökonomisch relevant

Akne ist eine weit verbreitete, alle Altersklassen und ethnischen Gruppierungen betreffende, chronisch entzündliche und multifaktorielle Erkrankung der Talgdrüsenfollikel, welche bevorzugt in den talgdrüsenfollikelreichen Hautarealen wie Gesicht, Brust und Rücken auftritt. Über 85 Prozent der 12- bis 25-jährigen der europäischen Bevölkerung sind mehr oder weniger davon betroffen. Akne stellt ein sozioökonomisches Problem dar und beeinflusst die Lebensqualität der Betroffenen wesentlich. 15 bis 30 Prozent der Aknepatienten benötigen eine medizinische Behandlung, wovon 2 bis 7 Prozent besonders schwer betroffen sind und lebenslang Aknenarben davontragen. Die weltweiten Kosten für systemische und topische Aknebehandlungen machen 12,6 Prozent der Gesamtkosten für die Behandlung von Hauterkrankungen aus.

Klassische Aspekte der Aknepathogenese

Über die wesentlichen pathogenetischen Elemente der Akneentstehung ist man sich einig: Hauptursachen sind die fehlgesteuerte Differenzierung der Keratinozyten, die Talgdrüsenhyperplasie sowie die mikrobielle Hyperkolonisation, Entzündungsreaktion und Immunantwort. Trotz der Fortschritte der Akneforschung bleibt erstaunlicherweise das präzise Zusammenspiel dieser pathogenetischen Schritte unklar. Gerade weil die Akne eine klinisch, psychologisch und sozioökonomisch hoch relevante Erkrankung ist, erscheint es den Autoren wichtig, konventionelle Aknekonzepte kritisch zu überdenken. Sie fordern eine genauere Definition der offenen Schlüsselfragen und die Untersuchung von Aknecharakteristiken, welchen bislang nicht genügend Beachtung geschenkt wurde, mit dem

Ziel, innovative Strategien zum Therapiemanagement der Akne zu entwickeln.

Weiter führende pathogenetische Aspekte

Untersuchungen weisen darauf hin, dass Androgene, Hautlipide, Entzündungsfaktoren, regulierende Neuropeptide und Umweltfaktoren weitere Aspekte der Aknepathogenese sind, welche zu einer Modifikation der klassischen Sicht führen. Ebenso interessant ist die Rolle von Erbfaktoren.

Mutationen des Gens CYP21 an der Pathogenese mit beteiligt sein müssen. Ferner war die Sebumausscheidung nur bei eineiigen, nicht aber bei zweieiigen Zwillingen identisch. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Lipidsekretion mit biochemischen Markern assoziiert ist: Bei Zwillingen mit Akne wurden gegenüber solchen ohne Akne im Serum gehäuft tiefere Werte an Apolipoprotein A1 und in den epidermalen Acylceramiden und den Talgdrüsenwachstestern tiefere essenzielle Fettsäurewerte gefunden.

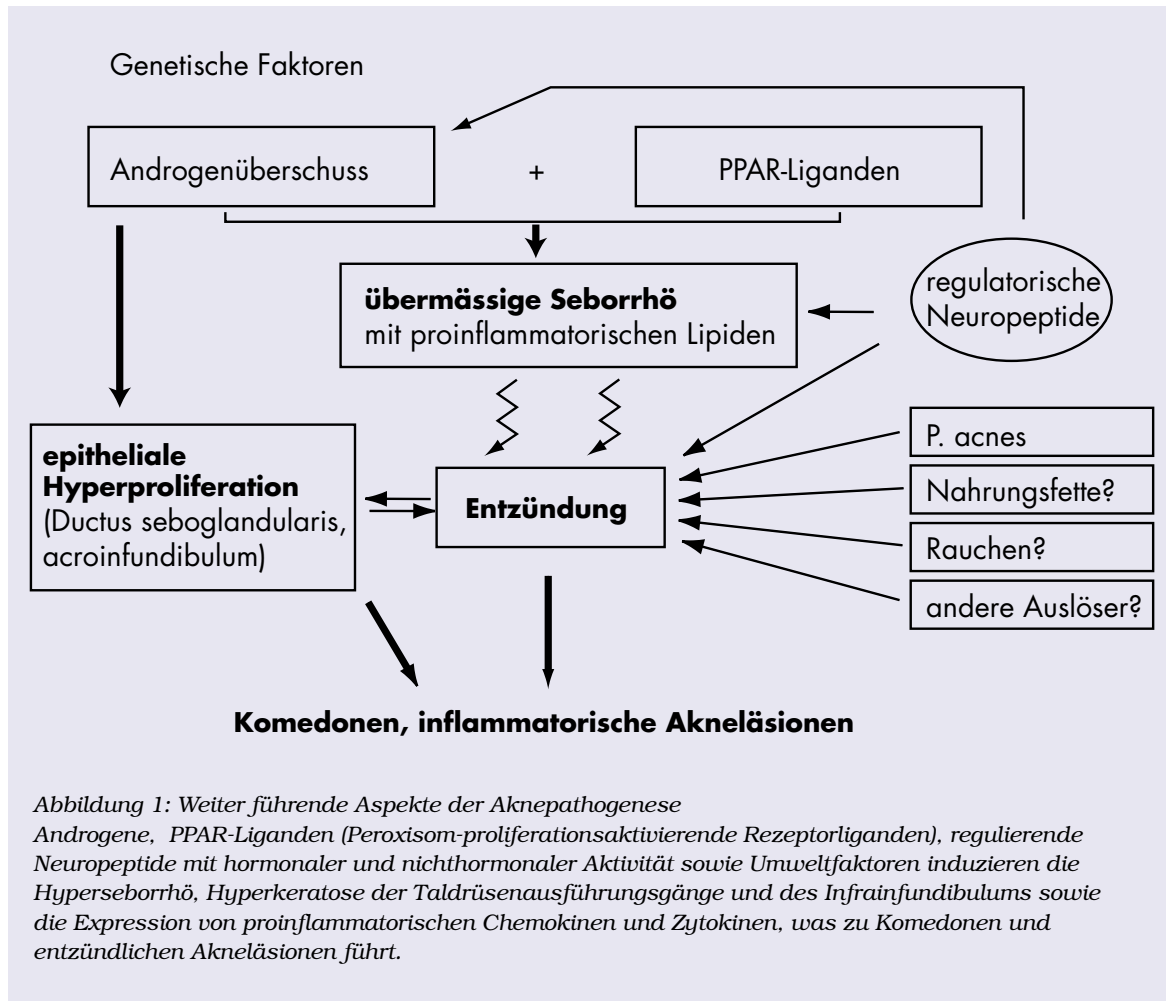


Abbildung 1: Weiter führende Aspekte der Aknepathogenese
Androgene, PPAR-Liganden (Peroxisom-proliferationsaktivierende Rezeptorliganden), regulierende Neuropeptide mit hormonaler und nichthormonaler Aktivität sowie Umweltfaktoren induzieren die Hyperseborrhö, Hyperkeratose der Talgdrüsenausführungsgänge und des Infracroinfundibulums sowie die Expression von proinflammatorischen Chemokinen und Zytokinen, was zu Komedonen und entzündlichen Akneläsionen führt.

Zusammenhang zwischen Vererbung und Rolle der Androgene und Lipide

Obwohl gehäuftes familiäres Vorkommen der Akne dokumentiert und genetische Faktoren auch für die Häufigkeit und den Schweregrad der Akne als bedeutungsvoll beschrieben wurden, variierte in Untersuchungen mit eineiigen Zwillingen Verteilung und Schweregrad der Akne. Bei zweieiigen Zwillingen litten nur in 54 Prozent der Fälle beide Geschwister an Akne. Studien konnten einen direkten genetischen Zusammenhang zwischen Akne und Androgenen beziehungsweise Veränderungen in der Lipidzusammensetzung nachweisen: Es zeigte sich, dass die Neugeborenenakne mit familiärem Hyperandrogenismus/adrenogenitalem Syndrom assoziiert ist. Ebenso wurde berichtet, dass ein Steroid-21-Hydroxylase-Defekt und

Androgene benötigen zur Stimulierung der Sebumproduktion «Mitspieler»

Androgene spielen eine essenzielle Rolle bei der Wachstumsstimulation der Sebozyten, welche zu einer Hyperplasie der Talgdrüsen und einer Hyperseborrhö beziehungsweise Infundibulumkeratose führt. Die für Akne anfälligen Hautareale weisen eine höhere Androgenrezeptordichte sowie eine höhere 5α -Reduktaseaktivität auf als die übrige Haut. Umgekehrt reduzieren Antiandrogene die Synthese von Talgdrüsenlipiden und mildern dadurch die Akne. Neben den Androgenrezeptoren kommen in den Talgdrüsenzellen Peroxisom-proliferationsaktivierende Rezeptoren (PPAR) ebenfalls gehäuft vor (siehe Abbildung 1). Insbesondere die PPAR α -Rezeptoren tragen zur Stimulierung der Talgdrüsenlipidsynthese bei. Dazu zählen B4-Leukotriene,

welche Endprodukte des Arachidonsäurestoffwechsels darstellen, bei dem Arachidonsäure mittels 5-Lipoxygenase umgewandelt wird. In humanen Sebozytenkulturen wirkte sich Arachidonsäure stimulierend auf die Lipidproduktion aus. In einem klinischen Pilotversuch führten nicht nur Antiandrogene, sondern auch 5-Lipoxygenase-Inhibitoren in der Aknebehandlung zu einer signifikanten Abnahme der Lipidsynthese und demzufolge zur Besserung von Akneläsionen.

Entzündung im Frühstadium von Akneläsionen

Der Talgdrüsenfollikel ist einem zyklischen Prozess unterworfen, der eine längerfristige natürliche Rückbildung der Mikrokomedonen und Komedonen und schliesslich den Rückgang der Erkrankung selbst erklären könnte. Der Beginn der Komedonenbildung steht mit der Aktivierung von Blutgefässendothelzellen und Entzündungsvorgängen im Zusammenhang. Dies erhärtet die Auffassung, dass Akne eine entzündliche Erkrankung ist, in deren Anfangsstadium keine Bakterien beteiligt sind.

Es scheint, als ob gesunde Sebozyten ebenfalls verschiedene Zytokine wie IL-1 α exprimieren. C.C. Zouboulis berichtet von eigenen Arbeiten, in welchen Sebozyten in vitro in einem serumfreien Milieu gehalten IL-1 α exprimierten. Boehm *et al.* fanden mRNA für IL-1 α , IL-1 α und Tumornekrosefaktor- α in normalen Talgdrüsen bei In-situ-Hybridisierung.

Hyperstimulation dieses initialen präklinischen Entzündungsprozesses oder ein Defekt der negativen Feedbackregulierung kann den Unterbruch des normalen Follikelzyklus erklären und für den Beginn des klinischen Entzündungsprozesses verantwortlich sein. Wie oben erwähnt, können Erbfaktoren und Androgenüberschuss diese Überstimulierung verursachen.

Neuropeptide als Regulatoren des klinischen Entzündungsgeschehens

Derzeit gilt die Auffassung, dass regulatorische Neuropeptide mit hormonaler und nichthormonaler Aktivität die Entwicklung der klinischen Entzündung im Frühstadium von Akneläsionen steuern.

Bei Aknepatienten wurden nahe den Talgdrüsen zahlreiche Substanz-P-immunoreaktive Nervenfasern gefunden, und die Expression des Substanz-P-inaktivierenden Enzyms neutrale Endopeptidase wurde innerhalb von Sebozytenkeimzellen beobachtet. Auf diesen Zusammenhang weisen auch verschiedene In-vitro-Experimente hin.

Nahrungsfette

Topische Anwendung von Linolsäure während eines Monats führte zu einer durchschnittlichen Mikrokomedonenverkleinerung von 25 Prozent, während Arachidonsäure, wie erwähnt, bei kultivierten menschlichen Sebozyten die IL-8 und IL-6-Synthese stimuliert und die Lipidproduktion ver-

stärkt. Bei Inuit-Eskimos und Chinesen wurde bei der Umstellung auf westliche Ernährung – mit wenig Omega-3-Fettsäuren und antioxidativen Vitaminen, dafür grösseren Mengen an präinflammatorischen Omega-6- und Trans-Fettsäuren – eine Entwicklung von Akne beobachtet. (Das Verhältnis Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren in westlicher Ernährung beträgt 20:1 gegenüber der traditionellen mit zirka 1:1.) Die Rolle der Ernährung bei der Aknepathogenese ist jedoch weiterhin umstritten. In den Studienergebnissen, die kein Aknevorkommen bei untersuchten einheimischen Bewohnern von Papua-Neuguinea und Paraguay ergaben, sehen gewisse Autoren eher einen genetischen als einen ernährungsbedingten Hintergrund.

Rauchen und Akne

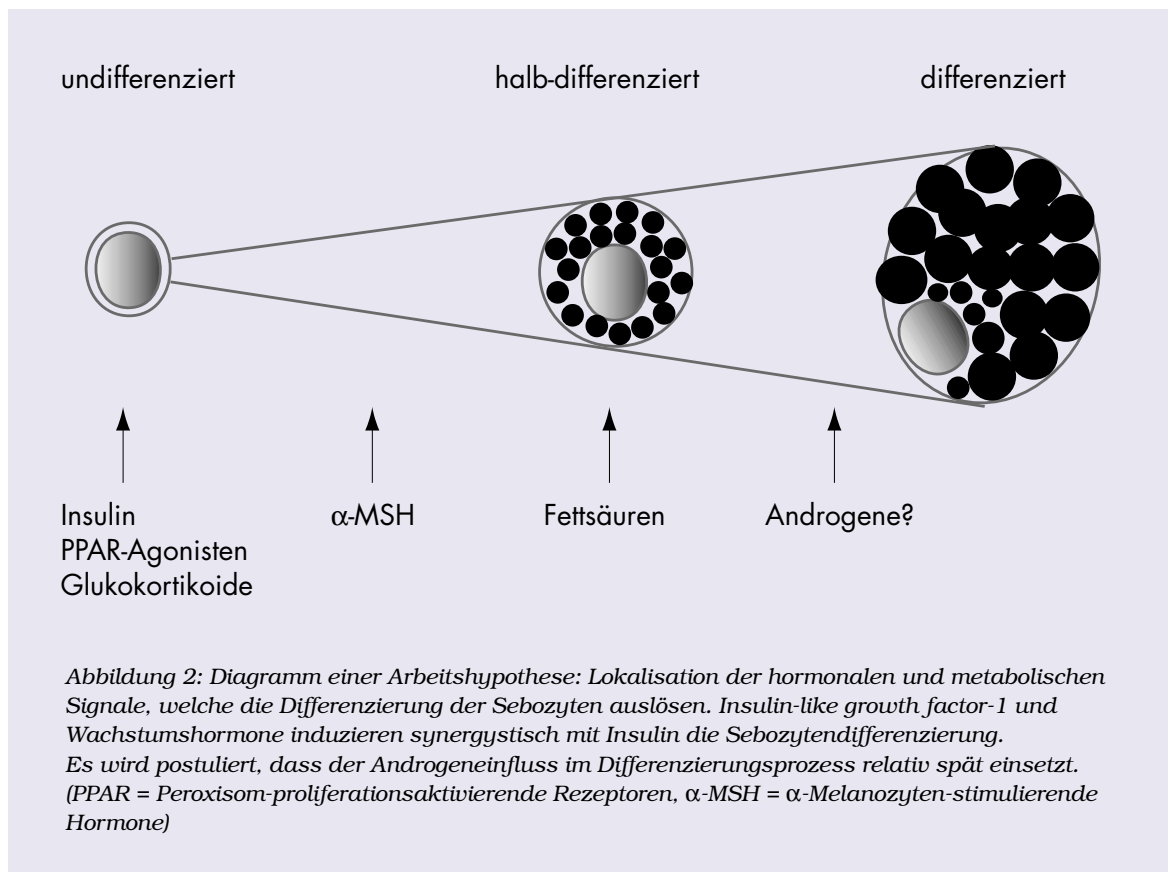
Neu wird das Rauchen als weiterer Faktor betrachtet, der die Prävalenz und den Schweregrad der Akne mitbeeinflusst. Neuere Untersuchungen zeigten auf, dass Zigarettenrauch hohe Mengen an Arachidonsäure und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen enthält, die eine Phospholipase-A₂-abhängige Entzündungskaskade induzieren und zusätzlich die Arachidonsäuresynthese fördern. Andererseits nehmen Raucher, verglichen mit Nichtrauchern, beim Essen eine grössere Menge gesättigter Fettsäuren und eine geringere Menge an mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf, was im Prinzip auf eine geringere Aufnahme von Linolsäure zurückzuführen ist.

P. acnes und Toll-like-Rezeptoren

In humanen Monozyten werden die Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 sowie CD14 exprimiert. Der durch *P. acnes* aktivierte Toll-like-Rezeptor 2 ruft in diesen Zellen die Synthese von Chemokinen und Zytokinen hervor. Aber auch humane Keratinozyten exprimieren aktive Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 wie auch CD14. Diese Beobachtungen verweisen auf die Rolle der Toll-like-Rezeptoren und *P. acnes* bei der Entzündung in der Aknepathogenese. Bei In-vitro-Versuchen vermochten die Propionibakterien in menschlichen Keratinozyten jedoch keine IL-1 α -Expression auszulösen. Sie scheinen deshalb nicht an der Auslösung von Akneläsionen, sondern an späteren Vorgängen beteiligt zu sein. Die erfolgreiche therapeutische Wirkung von Antibiotika auf die Akne wurde einer antibakteriellen Aktivität zugeschrieben. Sie kann aber auch als para-antibiotische, anti-entzündliche Wirkung betrachtet werden.

Schlussfolgerungen

Untersuchungen weisen darauf hin, dass Androgene, unterstützt von den PPAR-Liganden, sowie regulierende Neuropeptide und Umweltfaktoren den natürlichen Kreislauf der Talgdrüsenfollikeltätigkeit unterbrechen und die Mikrokomedonen dazu veranlassen, Komedonen und entzündliche Läsionen zu bilden. Proinflammatorische Lipide sowie Chemokine und Zytokine scheinen die Rolle von Mediatoren einzunehmen, welche die Bildung der Akne-



läsionen initialisieren. *P. acnes* ist nicht von Beginn an am Geschehen beteiligt, sondern vermittelt spätere entzündliche Vorgänge, die zur Verschlimmerung der Läsionen führen. Weiter wird es immer offensichtlicher, dass Erbfaktoren zwar eine wichtige Rolle spielen, aber nur indirekt an der Pathogenese beteiligt sind. Hyperstimulation dieses initialen präklinischen Entzündungsprozesses oder ein Defekt der negativen Feedbackregulierung kann den Unterbruch des normalen Follikelzyklus erklären und für den Beginn des klinischen Entzündungsprozesses verantwortlich sein. Abschliessend hält C.C. Zouboulis fest, dass eine kontroverse Diskussion seines Konzeptes zum besseren Verständnis dieser weit verbreiteten Erkrankung beitragen soll.

Akne vermehrt von innen angehen

R. Rosenfield vertritt die Meinung, dass die Akne vermehrt «von innen» angegangen werden sollte. Akne ist unter anderem eine der Manifestationen des Hyperandrogenismus. Davon betroffen ist etwa die Hälfte der Aknepatientinnen, bei welchen eine bis ins Erwachsenenalter persistierende Akne vorliegt. Diese ist meist auf ein polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) zurückzuführen, welches unter anderem mit dem metabolischen Syndrom assoziiert ist. Dementsprechend sind Antiandrogene für Frauen im gebärfähigen Alter wirkungsvoll gegen Akne. Im Weiteren sind PPAR-Agonisten wichtige Regulatoren im Lipidmetabolismus (siehe Abbildung 2). An Sebozyten von Ratten konnte gezeigt werden, dass sie in Gegenwart von Insulin


und Glukokortikoiden die Sebozytendifferenzierung initiieren. Im Zustand mittlerer Differenzierung der Sebozyten wirken Fettsäuren (Linolsäure) als Signalmoleküle für die nächste Differenzierungsstufe. Der Lipidmetabolismus ist der Schlüssel der Sebozytendifferenzierung. Ein wesentlicher Aspekt der Aknepathogenese beruht auf dem Zusammentreffen von Hormonaktivität und Lipidmetabolismus in der Sebozytendifferenzierung. Nach Meinung des Autors könnte die Aknetherapie von der weiteren Erforschung dieser Faktoren profitieren.

P. Acnes erst spät beteiligt

Die Modifikation der Lipidzusammensetzung während der Adrenarche/frühen Gonadarche scheint nach Ansicht der Mikrobiologin E. Anne Eady einen kritischen Einfluss auf die pro-inflammatorischen Prozesse, die Komedonenentstehung und die Expansion der *P. acnes* zu haben. Bestandteile des Sebums, welche als endogene Modulatoren der Toll-like-Rezeptor-Signale wirken, können die Akne auslösen oder zum Verschwinden bringen. Unter den CD14-T-Zell-Infiltraten im Frühstadium der entzündlichen Akneläsion ist eine Subpopulation, welche die Antigene von *P. acnes* erkennen.

Blind gegenüber dem Offensichtlichen

In einem abschliessenden Kommentar vertritt W.C. Cunliffe die Meinung, dass die Fragen, weshalb einzelne Akneläsionen heilen und warum eine Akneerkrankung mit dem



Alter verschwindet, in der Forschung bislang zu wenig beachtet wurden.

Aknepatienten unterscheiden sich sehr. Deshalb sollten einzelne Phänotypen definiert werden, bei welchen verschiedene genetische und Umweltfaktoren für die Erkrankung von Bedeutung sind. Relevante Faktoren sind das Alter beim Ausbruch der Akne und deren Verlauf in der Pubertät, das Alter bei der Regression sowie die Lokalisation der Akne. Nicht alle Patienten mit gleich starker Seborrhö weisen eine gleich starke Akne auf, folglich ist die Seborrhö ein Unterscheidungsmerkmal bezüglich der Phänotypen. Weiter lassen sich Komedonen- und Entzündungstypen unterscheiden.

Auch die Unterschiede in den Aknenarbenotypen sollten besser untersucht werden. Die Entzündung, welche zu Narben führt, unterscheidet sich von derjenigen ohne Narbenfolge. Der Unterschied scheint vererbt zu sein, ebenso das Ansprechen auf Therapiemaßnahmen. Es scheint, so der Autor, dass wir auch blind sind gegenüber dem Zauber von klinischen Studien. Diese reflektieren oftmals nicht

die Situation der Patienten, wie sie in der Klinik angetroffen werden. Nach Meinung von *W.C. Cunliffe* bleibt die Akneforschung, die sich bisher vor allem mit schweren Fällen beschäftigte, ein äußerst attraktives Forschungsgebiet. Insbesondere Vergleichsstudien mit Patienten mit kürzerem und milderem Krankheitsverlauf könnten der Erkrankung als Ganzes besser Rechnung tragen. ●

Gisela Stauber

Literatur

Zouboulis C.C., Eady E.A., Philpott M., Goldsmith L.A., Orfanos C., Cunliffe W.C. und Rosenfield R.: What is the pathogenesis of acne? *Controversies in Experimental Dermatology, Exp Dermatol* 2005; 14: 143–152.

Interessenkonflikte: keine
