



Akne

Teil 1: Pathogenetische Faktoren und deren Interaktionen

Bis zu 80 Prozent der Bevölkerung sind, zumindest in der Pubertät, von Akne betroffen, die sich in milder Form als «physiologische» Akne bis hin zu schweren klinischen Formen mit Entzündungen und Abszessbildungen im Gesicht und oberen Rumpf manifestieren kann. Neben der genetischen Disposition liegen der Erkrankung mehrere interagierende pathogenetische Faktoren zugrunde. Triggerfaktoren können die Akne auslösen oder verschlimmern.

Frauen und Männer sind von Akne etwa gleich betroffen. Die Erkrankung beginnt meist im Alter von 10 bis 14 Jahren und klingt mit 20 bis 25 Jahren ab. Bei einigen Patienten persistiert sie bis ins vierte oder fünfte Lebensjahrzehnt.

Genetische Prädisposition

Wahrscheinlich sind mehrere Gene involviert, unter anderem das Gen für Zytochrom P-450-1A1 und Steroid-21-Hydroxylase, welches die Androgenproduktion in den Nebennieren beeinflusst. Personen des Karyotyps XYY zeigen oft einen schweren Akneverlauf. Monozygote Zwillinge haben eine hohe Konkordanzrate. Über die Vererbungsmechanismen ist wenig bekannt.

Pathogenetische Faktoren und deren klinische Korrelationen

Mehrere interagierende pathogenetische Faktoren sind am Krankheitsbild beteiligt: Seborrhö, follikuläre Hyperkeratose, Veränderungen in der mikrobiellen Flora, immunologische Vorgänge und Entzündung. Diese Faktoren beeinflussen sich gegenseitig und sollten deshalb nicht isoliert betrachtet werden (siehe auch Tabelle, Abbildung 1).

Tabelle:

Pathogenetische Faktoren und deren Interaktion

Pathogenetische Faktoren

- Seborrhö, verursacht durch hormonell bedingte Überproduktion von Sebum
- follikuläre Hyperkeratose mit geschlossenen und offenen Komedonen
- Veränderungen in der mikrobiellen Flora
- immunologische Vorgänge und Entzündung

Interaktion

Seborrhö und follikuläre Hyperkeratose bilden eine ideale Umgebung für eine Proliferation der *P. acnes*. Metaboliten der Propionibakterien bewirken eine Haarfollikelentzündung (*Acne papulopustulosa*). Durch die Entzündungsvorgänge können Leukozyten in die Follikelwand einwandern, diese platzt, der Komedoneninhalt gelangt ins Gewebe. Keratin und Haarkomponenten fördern die Entzündung durch eine Reaktion auf Fremdkörper. Dies kann zu Abszessen und Fisteln sowie systemischen Entzündungszeichen führen (*Acne conglobata*). Die Resultate neuer Experimente zeigen, dass eine initiale perifollikuläre Entzündung die follikuläre Hyperkeratose und somit die Komedonenbildung begünstigt.

Seborrhö/Hormone

Die grössten Talgdrüsen befinden sich im Gesicht und oberen Rumpf, wo die Akne bevorzugt auftritt. Grosse Ansammlungen von Talgdrüsen zusammen mit feinen Haaren sind typisch für die Talgfollikel.

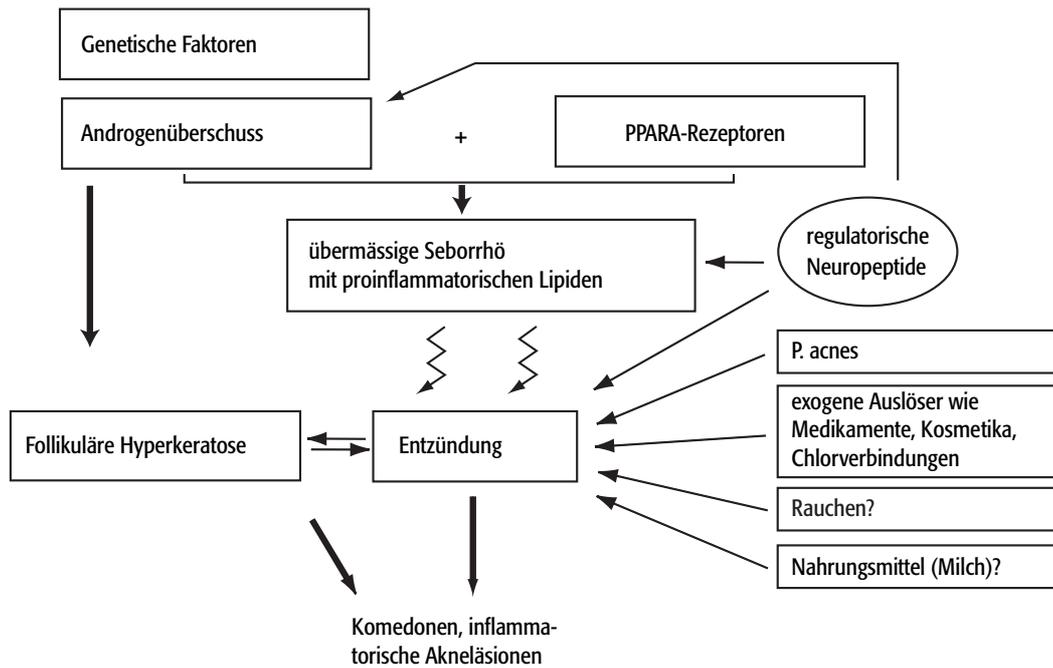


Abbildung 1: Interagierende, pathogenetische Faktoren der Akne

Die Sebumproduktion in den Sebozyten, die bei Aknepatienten erhöht ist, wird von den Androgenen gesteuert, die in den Nebennierenrinden und Keimdrüsen vorkommen, aber auch in der Haut synthetisiert werden können. Der enge Zusammenhang zwischen Androgenen, Sebumproduktion und Akne zeigt sich in bestimmten Lebensphasen besonders deutlich (*Acne neonatorum*, Akne bei Teenagern).

Bei den meisten Patienten mit Seborrhö ist die Talgproduktion trotz normalem Androgenspiegel erhöht. Als Grund wird eine höhere Sensitivität der Sebozyten gegenüber Androgenen vermutet. Eine besondere Rolle spielt dabei das Enzym 5 α -Reduktase, welches Testosteron in das potentere DHT (Dihydrotestosteron) umwandelt. Es existieren zwei Isoenzyme von 5 α -Reduktase mit unterschiedlichen biochemischen Eigenschaften. Nur das Isoenzym 1 wird in den Sebozyten stark exprimiert und ist wahrscheinlich sowohl für die physiologische Sebumproduktion als auch für die Pathogenese der Akne wichtig. Das zur Aknebehandlung wirksame Cyproteronazetat inhibiert 5 α -Reduktase. Es ist jedoch möglich, dass die Wirkung auf der antagonistischen Bindung an einen intrazellulären Androgenrezeptor basiert, da die Inhibierung des Enzyms 5 α -Reduktase Typ 1 allein die Akne nicht verbessert. Wenn bei Seborrhö und Akne die Androgenspiegel im Blut erhöht sind, können Ursachen wie polyzystische Ovarien, ein androgenproduzierender Tumor (Nebennierenadenom, Ovarialtumor wie

Hiluszelltumor) zugrunde liegen oder aber eine kongenitale Nebennierenhyperplasie als Folge einer Enzymstörung in der Nebennierenrinde, was in milden Formen nicht selten vorkommt.

Neben endogenen können auch exogene Faktoren eine Androgenspiegelerhöhung bewirken. Dies kann als Folge einer ärztlichen Einwirkung geschehen, zum Beispiel bei einer vorzeitigen Schließung der Epiphysenfuge gegen übermäßiges Wachstum oder nach einer Therapie gegen Hypogonadismus, aber auch durch die Einnahme von Androgen-anabolischen Steroiden wie etwa beim Bodybuilding. Zudem wurden neuroendokrinologische Wirkungen auf die Sebumproduktion festgestellt. Sie liefern eine Erklärung für psychogene oder stressbedingte Einflüsse auf die Pathogenese der Akne. In-vitro-Versuche zeigten, dass Neuropeptide wie CRH (Corticotropin Releasing Hormone) und α -Melanocortin die Lipidsynthese in den Sebozyten induzieren. Bei Aknepatienten wird das Neuropeptid Substanz P und dessen Abbauenzym, die neutrale Endopeptidase, um die Talgdrüsen herum vermehrt exprimiert.

Follikuläre Hyperkeratose

Bei Aknepatienten ist die Keratinozyten-Proliferationsrate erhöht. Die abgeschilferten, verhornten Lamellen werden nicht normal mit dem Talg an die Hautoberfläche transportiert, sondern zurückgehalten, sodass zuerst unsichtbar Mikrokomedonen entstehen, aus denen sich Komedonen entwickeln.

Ursachefaktoren sind Veränderungen in der Lipidzusammensetzung, Bakterienmetaboliten und Entzündungsmediatoren. Einer Theorie zufolge werden die Keratinozyten des Haarfollikels mit Linolsäure aus dem Talg versorgt. Durch den erhöhten Talgfluss sinkt die Linolsäurekonzentration und bewirkt beim Haarfollikel einen Linolsäuremangel. Eine weitere Erklärung liefern die Fettsäurenperoxide und Squalenperoxid, welches aus der UV-Bestrahlung des Sebumlipids Squalen gebildet wird. Sie fördern die Komedonenbildung. Vermutlich haben auch Androgene diese Wirkung, da Antiandrogene bei gewissen Patienten die Entstehung von Komedonen unabhängig von der Sebumproduktion reduzierten. Neuerdings stiessen auch die körpereigenen Entzündungsmediatoren als mögliche komedogene Substanzen auf Interesse. In Experimenten wurde gezeigt, dass eine gewisse Konzentration von Interleukin-1 genügt, in einem normalen Haarfollikel eine Hyperkeratose zu bewirken.

Mikrobielle Kolonisation

Das Propionibacterium acnes gehört zur normalen mikrobiellen Besiedlung der menschlichen Haut

und kommt gehäuft in den Haarfollikeln vor. Bei 11- bis 20-jährigen Aknepatienten ist die Bakterienkonzentration um vier Zehnerpotenzen höher im Vergleich zu gleichaltrigen Nichtbetroffenen.

P. acnes bevorzugt mikroaerophile oder anaerobe Bedingungen und vor allem Areale mit hoher Sebumproduktion. Seborrhö zusammen mit follikulärer Hyperkeratose begünstigen die Proliferation des Bakteriums und damit der bakteriellen Metaboliten, welche eine proinflammatorische Wirkung haben: Bakterielle Lipasen setzen Fettsäuren aus Estern frei. In einer gewissen Konzentration sind freie Fettsäuren irritativ und proinflammatorisch. Auch Proteasen, Hyaluronidasen und chemotaktische Faktoren wurden identifiziert, welche neutrophile Granulozyten anziehen und ein entzündliches Infiltrat in der Follikelwand und dem umgebenden Gewebe hervorrufen. Wenn die Neutrophilen die *P. acnes* im Follikel phagozytieren, werden hydrolytische Substanzen freigesetzt, welche die Entzündungsreaktion verstärken.

Propionibakterien werden vom Oberflächenrezeptor TLR-2 (toll-like receptor 2) gebunden. Die Bindung veranlasst unter anderem Monozyten zur Freisetzung

von Interleukin-8, welches Neutrophile chemotaktisch anzieht. *P. acnes* aktivieren die klassischen sowie alternativen Signalwege des Komplementsystems. Zusätzlich zur Stimulation des unspezifischen Immunsystems erfolgen Interaktionen mit dem erworbenen spezifischen Immunsystem. *P. acnes* regen die Zellteilung von T-Lymphozyten an. T-Helferzellen als spezifische Reaktion auf die *P. acnes* wurden in Akneläsionen vorgefunden.

Bisher gibt es experimentell keine Evidenz, dass die Besiedelung der Talgfollikel mit anderen Mikroorganismen wie koagulasnegativen Staphylokokken oder *Malassezia furfur* pathogenetisch relevant wäre.

Immunologische Faktoren und Entzündung

Immunologische und Entzündungsvorgänge beeinflussen die Entwicklung der Akne in vielfacher Hinsicht. Neue Daten zeigen, dass die Entzündung nicht nur ein Resultat der drei erwähnten pathogenetischen Faktoren ist, wie lange Zeit angenommen wurde, sondern Aknepatienten schon im vornherein zu follikulärer Entzündung neigen. Man geht davon aus, dass die den Follikel umgebenden Lymphozyten, vor allem T-Helferzellen, die Komedonen zur Produktion von Zytokinen wie Interleukin-1 anregen und die Entwicklung von Akne damit vorantreiben.

Entzündungsprozesse können auch die Sebumproduktion steigern. Der Entzündungsmediator Leukotrien B₄ bindet an den Rezeptor PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor- α) auf den Sebozyten, welcher den Lipidmetabolismus reguliert. Dieser Zusammenhang stützt sich auf die Beobachtung, dass der Leukotrienantagonist Zileuton zum Zerfall von Sebumlipiden führt.

Triggerfaktoren

Die Interaktion der pathogenetischen Faktoren allein reicht aus für die Entwicklung von Akne. Triggerfaktoren können sie verschlimmern oder auslösen. Bei Frauen ist die *prämenstruelle Verschlimmerung* der klinischen Symptome bekannt. Der genaue hormonelle Hintergrund dafür ist noch unklar. Eine der Erklärungen dafür geht von einer prämenstruellen Verengung des Talgfollikels und einer Unregelmässigkeit in der Talgproduktion aus, was möglicherweise auf die Östrogen-bedingte verstärkte Hydrierung des Follikel-epithel zurückzuführen ist.

Verschiedene *Medikamente* können die Akne verschlimmern oder zum Ausbruch bringen. Gewisse Medikamente sollen monomorphe akneiforme Eruptionen mit uniformen erythematösen Papeln



Abbildung 2: Schema eines Komedo.



Abbildung 3: Schema einer entzündlichen Läsion (Papulopustel) mit bereits erfolgter Follikelruptur.

(FotoS: Plewig/Kligman: Acne and Rosacea. 3rd ed. Springer, Berlin)

hervorrufen, deren Follikel-epithel durch das Medikament geschädigt wird, selbst wenn keine follikuläre Hyperkeratose vorliegt.

Häufig sind bei solchen Vorgängen die systemischen Glukokortikoide involviert. Vor Kurzem wurde eine neue Klasse chemotherapeutischer Substanzen, die EGF-Rezeptorantagonisten Gefitinib, Erlotinib und Cetuximab, als Trigger akneiformer Eruptionen entdeckt.

Hinweise auf eine *Acne venenata* (Kontaktakne, *Acne cosmetica*) sind atypische Lokalisationen und Patienten ausserhalb der typischen Altersgruppen. Auslöser sind zum Beispiel komedogene Inhaltsstoffe (z.B. Isopropylmyristat, Kokosnussbutter, Lanolin, Butylstearat, Stearylalkohol, Ölsäure) oder zu fettige oder ölige Grundlagen bei Hautpflegeprodukten. Ähnliche Reaktionen können Haargels, Pomaden oder Teerqualm hervorrufen. *Chlorakne* entsteht durch halogenisierte aromatische Verbindungen. Dioxin kann schwere Akne mit Abszessbildung hervorrufen, die schwierig zu behandeln ist. Auch *physikalische Irritation* durch Wundreibung kann Akne provozieren (*Acne mechanica*). Eine Iod-reiche Ernährung mit Algen und Vitamin-B-Komplexen in Nahrungsergänzungsmitteln kann ebenfalls ein Trigger sein.

Nahrungsmittel als Auslöser wurden lange Zeit als unbedeutend eingeschätzt. Neue epidemiologische Studien zeigen jedoch, dass die Ernährung eine Rolle spielen kann. Populationen mit einem natürlichen Lebensstil entwickeln keine Akne, während die westliche Ernährung mit Milchprodukten, zunehmender Hyperglykämie und damit erhöhter Produktion von Insulin und anderen Wachstumsfaktoren zu Seborrhö und Hyperkeratose führt. ●

Regula Patscheider

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

Degitz K., Placzek M., Borelli C., Plewig G.: Pathophysiology of acne in: J Dtsch Dermatol Ges. 2007; 5: 316–323.