

Aus dem Institut für Medizinische Immunologie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Epidemiologische, anamnestiche und immunologische
Merkmale der Acne inversa**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Athanasia Tsaousi

Aus Kalamata, Griechenland

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Zusammenfassung der Publikationspromotion	4
1.1. Abstrakt	4
1.2. Abstract	5
1.3. Einführung	6
1.4. Material und Methodik.....	8
1.5. Ergebnisse.....	12
1.6. Diskussion	21
1.7.Literaturverzeichnis.....	23
2. Eidesstattliche Versicherung	27
3. Anteilserklärung	28
3.1. Publikation 1	28
3.2. Publikation 2	28
3.3. Publikation 3	29
4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	30
4.1. Publikation 1	30
4.2. Publikation 2	40
4.3. Publikation 3	50
5. Lebenslauf.....	59
6. Publikationsliste	61
7. Danksagung	62

Abkürzungsverzeichnis

AI	Acne inversa
BMI	Body-Mass-Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HDL	High Density Lipoprotein
IHC	Immunohistochemistry
IL	Interleukin
LCN	Lipocalin
MW	Mittelwert
MMP	Matrix Metalloproteinase
QoL	Lebensqualität (Quality of life)
RT-qPCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SEM	Standardfehler des Mittelwerts („standard error of the mean“)
TNF	Tumornekrosefaktor

1. Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1. Abstrakt

Hintergrund: Akne inversa (AI) ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung unklarer Pathogenese. Die Erkrankung ist durch Auftreten von schmerzhaften, entzündlichen Knoten, Abszessen und Fisteln mit eitriger Sekretion in axillären, inguinalen, glutealen und perianalen Bereichen gekennzeichnet und ist oft mit metabolischen Störungen assoziiert.

Ziel: Eine präzise, mehrere Aspekte umfassende Bewertung der Krankheitsaktivität würde in der Zukunft eine rechtzeitige Einleitung einer adäquaten Therapie ermöglichen und eine exakte Beurteilung des Krankheitsverlaufs erlauben. Eine Bewertung der Krankheitsaktivität sollte möglichst auf einer ärztlichen Wertung des Hautbefundes, einer Patienteneinschätzung der Krankheitslast und einem objektiv quantifizierbaren Blutparameter beruhen. Ziel der Arbeit war es daher zum einen die Auswirkungen der AI auf die Lebensqualität zu quantifizieren. Des Weiteren sollten mögliche Biomarker identifiziert werden, die eine objektiviertere Beurteilung des Krankheits Schweregrades ermöglichen könnten.

Methodik: Der klinische Schweregrad der AI (Sartorius- und Hurley-Score) und Einzelheiten zu den betroffenen Hautregionen wurden erhoben. Anamnestische und weitere klinische Daten (z.B. Blutdruck) wurden erfasst. Daten zur Lebensqualität wurden anhand eines validierten Fragebogens (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) ermittelt. Mittels ELISA, RT-qPCR und Immunhistochemie erhobene Daten zu Blut-, Gewebeproben und Zellkulturen wurden beurteilt und interpretiert.

Ergebnisse: Ein Großteil der Patienten zeigte eine starke bis sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität. Der Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (MW \pm SEM) des DLQI bei AI-Patienten betrug 13.18 ± 0.37 . Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensqualität korrelierte dabei mit der Schwere der Hautveränderungen, mit anogenitaler Lokalisation sowie der Präsenz von Knoten und Fisteln. Zusätzlich korrelierte die Lebensqualitätsminderung mit AI-Komorbiditäten, wie Rückenschmerzen und Adipositas. Eine Assoziation zwischen erfolgten therapeutischen Interventionen, wie chirurgische Entfernung der betroffenen Hautareale oder antibiotische Therapie, und einer Minderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde nicht festgestellt. In AI-Hautläsionen zeigte sich eine signifikant verstärkte Expression von Lipocalin-2 (LCN2) und Matrix Metalloproteinase 8 (MMP8) im Vergleich zu gesunder Haut von Kontrollprobanden. Granulozyten wurden als wichtige Produzenten von MMP8 und LCN2 im Kontext der AI und TNF- α als ein Hauptinduktor dieser Mediatoren identifiziert. Die TNF- α -Blutspiegel korrelierten zudem positiv mit den LCN2- und MMP8-Blutspiegeln und der Krankheitsaktivität. Darüber hinaus korrelierten die MMP8-Werte mit *High Density Lipoprotein*-Werten (negativ) und Resistin-Werten (positiv), was für eine Rolle von MMP8 bei metabolischen Störungen bei AI spricht.

Schlussfolgerung: AI führt zur erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten. Die aktuell angewandten Therapien scheinen nicht zu einer langfristigen Minderung dieser Beeinträchtigung zu führen. Die gewonnenen Daten sprechen für den Einsatz von LCN2 und MMP8

als Blutbiomarker und vom DLQI-Score als weiteres wichtiges Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Behandlungsansprechens bei AI-Patienten.

1.2. Abstract

Background: Acne inversa (AI) is a chronic inflammatory skin disease of unknown pathogenesis. The disease is characterized by painful inflammatory nodules, abscesses and fistulas with putrid secretion in the axillary, inguinal, gluteal and perianal areas and is often associated with metabolic alterations.

Purpose: A precise assessment of disease activity comprising several aspects would allow a timely start of an adequate treatment and an exact evaluation of the disease course. An assessment of disease activity should be based on an assessment of skin alterations by a physician, a self-assessment of the disease burden and an objectively quantifiable blood parameter. Therefore, the aim of this thesis was to quantify the actual consequences of AI on the QoL. Furthermore, a potential biomarker that allows an objective assessment of the disease severity should be identified.

Methods: The clinical severity of AI (Sartorius and Hurley score) and details of the affected skin regions were recorded. Anamnestic and further clinical data (e.g. blood pressure) were recorded. QoL data were collected by means of a validated questionnaire (DLQI). Data on blood, tissue samples and cell cultures collected using ELISA, RT-qPCR and immunohistochemistry were evaluated and interpreted.

Results: A large proportion of AI patients showed a very large and extremely large QoL impairment. The mean \pm standard error mean (SEM) of DLQI score in AI patients was 13.18 ± 0.37 . The extent of QoL impairment correlated with disease severity, anogenital localisation as well as presence of nodules and fistulas. In addition, QoL impairment was associated with systemic AI comorbidity, such as back pain and adiposity. No association between past therapeutic interventions like resection surgery or antibiotic treatment and QoL impairment could be established. Lipocain-2 (LCN2) and Matrix Metalloproteinase 8 (MMP8) were significantly upregulated in AI skin lesions compared to skin of healthy volunteers. In the context of AI, granulocytes were identified as important producers of LCN2 and MMP8, and TNF- α as one main inductor of these mediators. Furthermore, TNF- α blood level positively correlated with LCN2 and MMP8 blood level and disease severity. Moreover, a correlation between MMP8 plasma levels and High-Density Lipoprotein levels (positive) and Resistin levels (negative) was found, suggesting a role of MMP8 in the metabolic alterations of AI patients.

Conclusion: AI leads to considerable quality of life impairment. The actual treatment options do not seem to result in long-lasting reduction of this impairment. Overall, the obtained data suggest the use of LCN2 and MMP8 as blood biomarkers and DLQI score as a further essential instrument to assess disease severity and therapeutic response in AI patients.

1.3. Einführung

Akne inversa (AI; auch als Hidradenitis suppurativa bezeichnet) ist eine chronische Hauterkrankung, die in der Regel zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahrzehnt beginnt (1). Die Erkrankung führt zu schmerzhaften entzündeten Knoten, Abszessen und Fisteln mit übelriechender Sekretion. Die permanente Entzündung führt zu einer irreversiblen Destruktion der Hautarchitektur mit ausgeprägter Narbenbildung (**Abb.1**). AI manifestiert sich in den intertriginösen Hautarealen, somit sind entsprechende Veränderungen am häufigsten in den axillären, inguinalen, glutealen und perianalen Bereichen zu finden. Die Oberschenkelinnenseiten sowie die sub- und inframammären Hautpartien können zusätzlich betroffen sein (2). Trotz der Schwere der Erkrankung wurden bislang nur wenige verlässliche epidemiologische Daten zu AI veröffentlicht. Es wird angenommen, dass die Prävalenz der AI ungefähr 1% beträgt (3-5). Beide Geschlechter können von AI betroffen sein, Frauen scheinen jedoch etwas häufiger unter dieser Erkrankung zu leiden (1).



Abb. 1:
Gluteale Beteiligung eines 53-jährigen AI-Patienten mit inflammatorischen Knoten, Fisteln und eitriger Sekretion sowie postinflammatorischer Hyperpigmentierung. Abbildung entnommen aus (15).

Zur Diagnosestellung von AI müssen die drei folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Typische Läsionen: schmerzhafte entzündete Knoten, Abszesse, Fisteln oder Narben.
- Typische Lokalisation der Läsionen: axillär, inguinal, perineal, gluteal und/oder submammär.
- Typischer Verlauf: chronisches und wiederkehrendes Auftreten, d.h. mehr als zwei Episoden innerhalb von sechs Monaten.

Auf Grund der klaren Diagnosekriterien dürfte eine Diagnosestellung für AI eine einfache Angelegenheit sein. Dennoch stellt die AI im Hinblick auf Diagnose und Behandlung weiterhin sowohl für Dermatologen als auch für Hausärzte, Allgemeinmediziner und Chirurgen eine Herausforderung dar. Bei der AI kommt es oft zu Fehldiagnosen und es kann durchschnittlich bis zu 12 Jahren dauern, bis die richtige Diagnose gestellt wird (6, 7).

Die Ätiologie der AI ist weitgehend ungeklärt. Wie bei den meisten chronischen Erkrankungen geht man von einem Zusammenspiel zwischen genetischer Disposition und Umwelteinflüssen bzw. Lebensweise aus, was zum Ausbruch der Erkrankung führt. Zu den Triggerfaktoren der AI gehören Rauchen, Adipositas, die mechanische Irritation sowie Stress (8). Die möglichen genetischen Ursachen der Erkrankung sind *bis dato* nur minimal verstanden. Eindeutig identifiziert sind in diesem

Kontext bislang nur Variationen in Genen, die das komplexe Molekül γ -Sekretase und assoziierte Proteine des γ -Sekretase Funktionskomplexes kodieren. Diese scheinen jedoch nur für ca. 4% der AI-Fälle verantwortlich zu sein (9, 10). Andererseits berichten über 30% der AI-Patienten, dass Familienmitglieder des ersten Grades auch unter AI leiden (11).

Trotz intensivierten Forschungsarbeiten der letzten Jahre ist auch die Pathogenese der AI noch weitgehend unverstanden. Insbesondere ist der Grund für die Chronizität der Erkrankung nach wie vor unbekannt (12). Das zentrale pathogenetische Ereignis stellt ein Verschluss des oberen Anteils des Haarfollikels dar (8). Offenbar ist dafür eine sehr frühe infundibuläre epitheliale Hyperplasie begleitet durch eine perifollikuläre lymphozytäre Infiltration (mit)verantwortlich. Die Vermehrung von Bakterien und die Zunahme der Immunzellinfiltration scheinen die nachfolgenden pathogenetischen Ereignisse zu sein (12, 13). In Folge der Dilatation kommt es zur Ruptur des Follikels mit anschließender eitrig-verschmelzender Entzündungsreaktion, die lange persistiert und letztendlich zur Sinusformation führen kann (12). Charakteristisch für die chronischen AI Läsionen ist eine ausgeprägte Immunzellinfiltration und starke Expression von mehreren proinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. Interleukin (IL)-1 β , IL-17, IL-23, IL-36 und TNF- α (14-18). Die während der Erkrankung entstandenen Fisteln und weitreichenden Narbenstränge führen häufig zu Bewegungseinschränkungen bei betroffenen Patienten. Zusätzlich haben die chronischen Schmerzen, die eitrige Sekretion und der faulige Geruch schwerwiegende negative psychosoziale Auswirkungen auf die betroffenen Patienten. Diese sind in der Regel mit Problemen im sozialen und beruflichen Umfeld und in der Partnerschaft verbunden. Die Angst vor Stigmatisierung resultiert häufig in einem zurückgezogenen Leben und sozialer Isolation (19-22). Passend dazu, stellten Kurek *et al.* fest, dass Patienten mit AI signifikant häufiger an Einschränkungen des Sexuallebens und an depressiver Symptomatik leiden, als die hinsichtlich Alter-, Geschlecht- und BMI-zugeordneten Kontrollprobanden. Insbesondere fiel auf, dass Frauen mit AI sich in hohem Maße sexuellen Belastungssituationen ausgesetzt sehen (23, 24). Zudem ist AI häufig mit Spondylarthritis (25, 26) und metabolischem Syndrom assoziiert, welches das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht und die Lebenserwartung verringert (27, 28). So demonstrierten Sabat *et al.* bereits 2012, dass AI-Patienten signifikant häufiger an abdomineller Adipositas, erniedrigtem HDL-Cholesterin, höheren Nüchtern-Blutzucker- und Triglycerid-Werten als die Kontrollprobanden leiden. Demzufolge sollte daher vor allem bei jungen AI-Patienten (< 34 Jahre), eine regelmäßige Abklärung der metabolischen Veränderungen erfolgen (29).

Zur Einstufung und Bewertung des Schweregrads der AI stehen unterschiedliche Scores zur Verfügung. Der Hurley-Score, das am weitesten verbreitete Messinstrument, unterscheidet zwischen drei verschiedenen Stadien, Hurley I bis III. Der Hurley-Score berücksichtigt nur die An-/Abwesenheit von Fisteln und deren intraläsionale Konfluenz und bildet somit die entzündliche Aktivität sowie moderate Veränderungen des Krankheitsbildes ab. Ein detaillierterer und dynamischer Score zur Bestimmung des Schweregrades bei AI wurde von Sartorius *et al.* (30) erstellt

und später modifiziert (31, 32). Dieses System stützt sich auf körperliche Befunde, erlaubt die Berechnung eines Zahlenwerts für jede beteiligte Körperregion und berücksichtigt unterschiedliche Parameter wie z.B. die Zahl der betroffenen Areale und die Art und Größe der Hautveränderungen. Für jedes dieser Merkmale wird eine definierte Punktzahl vergeben. Jedoch mangelt es dem Sartorius-Score zu einem gewissen Grade an Objektivität, er ist einigermaßen zeitaufwendig und dessen Erhebung hängt von der Interpretation der klinischen Befunde ab.

Aufgrund der sehr begrenzten Auswahl an möglichen Therapieoptionen, der meist späten Diagnosestellung und der unzureichenden Beurteilung des Krankheitsschweregrades erweist sich eine Therapieauswahl oft als schwierig. Die derzeit einzige für AI zugelassene, systemische, medikamentöse Therapie ist das Immuntherapeutikum Adalimumab. Die Wirkung dieses zur Klasse der Biologika zählenden humanen monoklonalen Antikörpers basiert auf der Blockierung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α . Diese Behandlung ist jedoch nur bei einem Teil der Patienten wirksam. Darüber hinaus wird häufig eine 10-wöchige, systemische Gabe von Clindamycin / Rifampicin angewendet. Ansonsten bleibt als letzte Behandlungsmöglichkeit die operative Exzision des betroffenen Areals übrig (33, 34).

Eine frühe Diagnosestellung mit einer präzisen, mehrere Aspekte umfassenden Beurteilung der Krankheitsaktivität würde in der Zukunft die rechtzeitige Einleitung einer entsprechenden Therapie erlauben und eine mögliche Progression in eine schwere, behindernde Krankheitsform vorbeugen. Eine entsprechende Beurteilung der Krankheitsaktivität sollte nach Möglichkeit auf der durch den Arzt erfassten Ausprägung der Hautläsionen, einer durch den Patienten erfolgten Einschätzung der Krankheitslast und einem/mehreren objektiv quantifizierbaren Blutparameter(-n) beruhen. **Deshalb war das Ziel dieser Arbeit:**

1. Die aktuellen Auswirkungen der AI auf die Lebensqualität (QoL) zu quantifizieren.
2. Mögliche Biomarker zu identifizieren, die eine objektivierte Beurteilung des Krankheitsschweregrades ermöglichen.

1.4. Material und Methodik

Aus den drei im Rahmen der Publikationspromotion durchgeführten Teilprojekte ist jeweils eine Publikation hervorgegangen, wie nachfolgend beschrieben:

Teilprojekt 1 / Publikation 1

Features associated with quality of life impairment in hidradenitis suppurativa patients. Schneider-Burrus S*, Tsaousi A*, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, Fritz B, Sabat R. Front. Med. (2021) 8:676241. doi: 10.3389/fmed.2021.676241

* These authors share first authorship

Teilprojekt 2 / Publikation 2

Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. Wolk K, Wenzel J, **Tsaousi A**, Witte-Händel E, Babel N, Zelenak C, Volk HD, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1385-1393. doi: 10.1111/bjd.15424

Teilprojekt 3 / Publikation 3

MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations. **Tsaousi A**, Witte E, Witte K, Röwert-Huber HJ, Volk HD, Sterry W, Wolk K, Schneider-Burrus S, Sabat R. Mediators Inflamm. 2016;2016:4097574. doi: 10.1155/2016/4097574

Alle Arbeiten wurden entsprechend der Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Entsprechende Probenentnahmen und Analysen wurden durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Die Patienten sowie Kontrollprobanden wurden in einem persönlichen Gespräch und mittels detaillierter Patienteninformation vor der Teilnahme aufgeklärt. Eine schriftliche Zustimmung nach Aufklärung (Einverständniserklärung) wurde von allen Teilnehmern eingeholt.

1.4.1 Teilprojekt 1 / Publikation 1

Patienten: Teilprojekt mit 500 AI-Patienten. Zu den Ausschlusskriterien zählten ein Alter unter 18 Jahren. Zu jedem Patienten wurden klinische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck, Bauchumfang und die Krankheitsgeschichte sowie Familienanamnese) erhoben. Der klinische Schweregrad der AI wurde mittels Sartorius- und Hurley- Score bestimmt, Einzelheiten zu den betroffenen Hautregionen wurden dokumentiert. Daten zur Lebensqualität (QoL) wurden anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) Fragebogens bei 462 Patienten erhoben.

DLQI: Der *Dermatology Life Quality Index* wurde 1994 zur Beurteilung der Lebensqualität (QoL) bei Hauterkrankungen durch Finlay entwickelt(35). Der Fragebogen besteht aus 10 validierten Fragen, welche sechs verschiedene Lebensaspekte abdecken: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, berufliches Leben und Ausbildung/Schule, persönliche Beziehungen, und Therapien. Im Falle von fehlenden Antworten erfolgte die Berechnung gemäß Auswertungshandbuch. Für jede Frage wird ein Wert vergeben (0 bis 3) und durch Addition der Einzelwerte entsteht eine Summe, welche wie folgend zu interpretieren ist: 0-1 = kein Effekt auf das Leben, 2-5 = kleiner Effekt, 6-10 = moderater Effekt, 11-20 = sehr großer Effekt, 21-30 = extrem großer Effekt.

1.4.2 Teilprojekt 2 / Publikation 2

Patienten: Zur Genexpressionsanalyse mittels reverser Transkription-Polymerasekettenreaktion (RT-qPCR) sowie Immunhistochemie (IHC) wurden Hautbiopsien von chirurgisch exzidierte Haut bei 10-11 Patienten mit AI entnommen. Zum Vergleich wurden Hautbiopsien von 10 gesunden Kontrollprobanden entnommen. Die Hautbiopsien wurden nach Entnahme sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bei -80°C gelagert. Die RT-qPCR ist ein Nachweisverfahren zur mRNA-Expressionsstärke eines Gens in Relation zu einem Kontrollgen (*housekeeping Gene*). Dafür erfolgt eine Umschreibung isolierter RNA in komplementäre DNA, sogenannte cDNA, mittels des Enzyms reverse Transkriptase. Anschließend wird die Zielsequenz mittels spezifischer Primer und einer Sonde (markiert mit Reporter- und Quencherfarbstoff) in aufeinanderfolgenden Zyklen amplifiziert und die Expressionsstärke in Relation zu einem Kontrollgen (*housekeeping Gene*) bestimmt. Die IHC ist ein Proteinnachweisverfahren für Gewebeschnitte, welches auf der Verwendung Zielprotein-spezifischer markierter Antikörper und anschließender Farbreaktion basiert. Eine detaillierte Angabe zur RT-qPCR sowie zur IHC ist in der Originalpublikation zu finden.

Für die Analyse von Blutparametern wurde Blut von 16 Kontrollprobanden, 29 Patienten mit AI und 13 Patienten mit Psoriasis entnommen. Zur Gewinnung des Blutplasmas erfolgte innerhalb von 30 Minuten nach der Blutabnahme eine Zentrifugation der Probenröhrchen bei 1500g für 10 min. Das erhaltene Plasma wurde bei -80°C gelagert.

Zellkultur: Humanes venöses Blut wurde 1:5 mit RPMI-1640 Zellkulturmedium verdünnt und in feuchter Atmosphäre bei 37°C und 5%CO₂ über 4 Stunden inkubiert. Die Stimulation der Zellen erfolgte in An- oder Abwesenheit (Kontrolle) unterschiedlicher Zytokine (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-22, IL-36 β).

Primäre humane Keratinozyten (Lonza) wurden in KGM-Gold Medium (Lonza) kultiviert und mit oder ohne (Kontrolle) TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-22, IL-24 oder Kombinationen davon für 24 Stunden stimuliert. Anschließend wurde der zellfreie Zellkulturüberstand abgenommen. Nähere Informationen zur Zellkultur sind in der Originalpublikation zu finden.

ELISA: ELISA ist eine auf einer enzymatischen Farbreaktion antikörperbasierte Nachweismethode. Das zu quantifizierende Molekül bindet an einen Auffang-Antikörper, welcher in den Reaktionsgefäßen einer 96-Loch-Mikrotiterplatte immobilisiert vorliegt. Nachfolgend bindet ein Enzym-gekoppelter Zweit- oder Detektionsantikörper an verschiedene Epitope des in der Probe erhaltenen nachzuweisenden Antigens, wodurch eine enzymatische Umsetzung eines farblosen Substrates in ein farbiges Produkt im Reaktionsgefäß erfolgt und auf diese Weise den Nachweis des Antigens durch Farbumschlag, Fluoreszenz oder Chemolumineszenz ermöglicht.

Die Detektion von LCN2 (Serum), IL-17 (Serum), TNF- α (Serum), IL-1 β (Plasma), CXCL6 (Serum) und CCL2 (Serum) wurde mittels Quantikine ELISA Systemen von Bio-Techne durchgeführt. Die Detektion von LCN2 in Zellkulturüberständen erfolgte mittels DuoSet ELISA Kit von Bio-Techne.

1.4.3 Teilprojekt 3 / Publikation 3

Patienten: Zur Genexpressionsanalyse mittels RT-qPCR wurden Hautbiopsien von chirurgisch exzidierte Haut bei 8 Patienten mit AI entnommen. Zum Vergleich wurden Hautbiopsien von 10 gesunden Kontrollprobanden und 10 Patienten mit Psoriasis vulgaris entnommen. Die Hautbiopsien wurden nach Entnahme sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bei -80°C gelagert. Die RT-qPCR Methodik ist zusammengefasst unter Punkt 1.4.2 sowie mit detaillierten Angaben in der Originalpublikation zu finden.

Für die Analyse von Blutparametern wurde von 20 Kontrollprobanden und 21 Patienten mit AI Blut entnommen und wie unter 1.4.2 beschrieben verarbeitet.

Zellkultur: Humanes venöses Blut wurde 1:5 mit RPMI -1640 Zellkulturmedium verdünnt und in feuchter Atmosphäre bei 37°C und $5\%\text{CO}_2$ über 4 Stunden inkubiert. Die Stimulation der Zellen erfolgte in An- oder Abwesenheit (Kontrolle) unterschiedlicher Zytokine (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-22, IL-17+TNF- α).

Primäre dermale Fibroblasten (Lonza / Life Technologies / Promocell) sowie humane Keratinozyten (Lonza) wurden in FGM-2 bzw. KGM-Gold Medium (beides Lonza) kultiviert und mit oder ohne (Kontrolle) TNF- α , IFN- γ , L-1 β , IL-6, IL-17A, IL-19, IL-22, IL-24 oder Kombinationen davon für 24 Stunden stimuliert. Anschließend wurde der zellfreie Zellkulturüberstand abgenommen. Nähere Informationen zur Zellkultursind in der Originalpublikation zu finden.

ELISA: Die Detektion von MMP8 (Plasma) und TNF- α (Serum) und Resistin (Plasma) wurde mittels Quantikine ELISA Systemen von Bio-Techne durchgeführt. Die Quantifizierung von Plasmalipiden erfolgte mittels Cobas 8000 modular analyzer series, Roche Diagnostics GmbH. Die ELISA Methodik ist zusammengefasst unter Punkt 1.4.2 sowie in der Originalpublikation zu finden.

1.4.4 Statistische Analyse

Die von den teilnehmenden Probanden erhobenen Daten wurden in elektronischen Datenbanken (Excel Microsoft Office) gespeichert. Für die statistische Auswertung wurde SPSS -18 oder 19 (Statistical Package for Social Science, Versionen 18.0 und 19.0, SPSS Inc, Chicago, IL) verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SEM) dargestellt, diskontinuierliche Variablen als prozentuale Häufigkeiten. Gewonnene Daten bezüglich der AI-Patienten und Kontrollen wurden mittels des Mann-Whitney-U Tests oder des Chi-Quadrat Tests verglichen. Mögliche Korrelationen zwischen einzelnen Datensätzen wurden mittels der Spearman'schen Rangkorrelation getestet, wobei ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ mit *, $P < 0,01$ mit **, $P < 0.001$ mit *** berechnet wurde. Die erhobenen Daten aus den Zellkulturen wurden mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentests ausgewertet.

1.5. Ergebnisse

1.5.1. Lebensqualität

Die chronischen Schmerzen, die eitrige Sekretion, die Bewegungseinschränkungen und die damit verbundenen Schamgefühle und Abnahme des Selbstbewusstseins führen zu einer erheblichen psychosozialen Beeinträchtigung der betroffenen Patienten (23, 24). So demonstrierten von der Werth *et al.* bereits 2001, dass AI mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität (QoL) assoziiert ist(21). Zudem zeigten Matusiak *et al.* im Jahr 2010, dass sich die Schwere der Erkrankung als wichtiger, die Lebensqualität beeinflussender, Faktor darstellt (20). Da jedoch aktuelle Daten zur QoL fehlen, sollte dieser Aspekt zunächst in der vorliegenden Arbeit näher beleuchtet werden.

Dafür wurde bei 500 Patienten mit AI eine Fragebogen-unterstützte Ermittlung des DLQI durchgeführt. Die Analyse (n=462) ergab, dass der MW \pm SEM von DLQI 13.18 ± 0.37 betrug. Dies entspricht einer ausgeprägten Beeinträchtigung der Lebensqualität. 40.3% und 20.1% der AI-Patienten gaben entsprechend eine sehr große (DLQI >10 und ≤ 20) oder extrem große (DLQI >20) Beeinträchtigung der Lebensqualität an (**Abb.2**). Patienten beklagten in diesem Zusammenhang vor allem Schmerzen, Juckreiz, Unsicherheit im Alltag, Schamgefühle und Abnahme des Selbstwertgefühls.

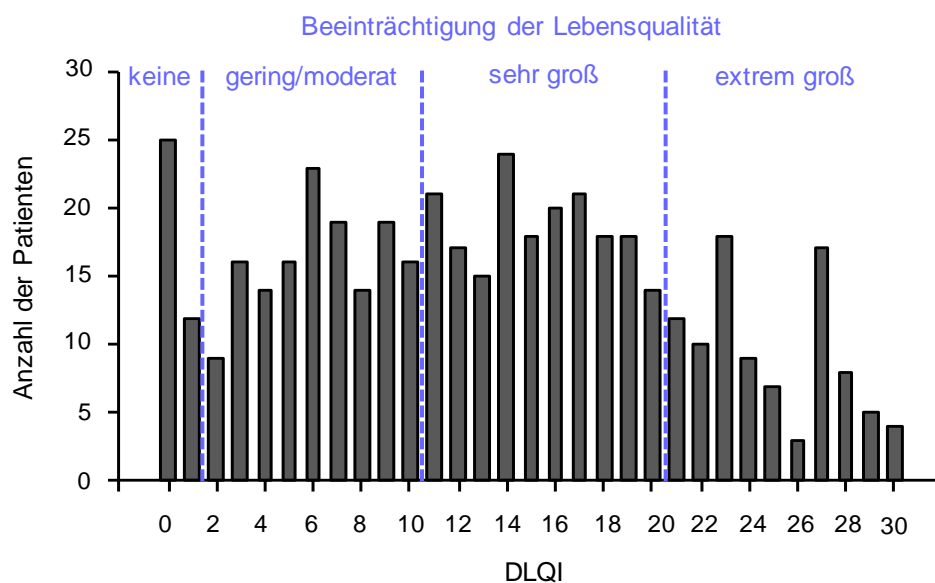


Abb. 2. Ermittlung des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) bei Patienten mit AI.

Die QoL wurde anhand von DLQI Fragebögen bei 462 AI-Patienten beurteilt. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten mit entsprechendem DLQI Wert. Der DLQI Wert ist wie folgend zu interpretieren: 0-1 = kein Effekt auf die Lebensqualität, 2-10 =geringer bis moderater Effekt, 11-20 = sehr großer Effekt, 21-30 = extrem großer Effekt auf die QoL. Abbildung modifiziert nach (36).

Interessanterweise korrelierte das Ausmaß der Beeinträchtigung der QoL positiv mit der Krankheitsaktivität, welche mittels Sartorius ($r_s=0.307$; $P=0.000$) und Hurley Score ($r_s=0.273$; $P=0.000$) ermittelt wurde. Darüber hinaus fanden wir signifikante Differenzen in der Krankheitsaktivität zwischen den Patientengruppen mit keiner bis moderater Beeinträchtigung

(DLQI ≤ 10) und sehr bis extrem großer Beeinträchtigung (DLQI > 10) der QoL (Abb. 3).

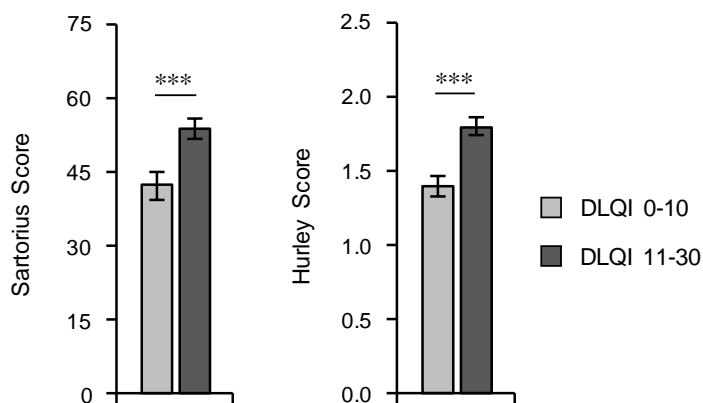


Abb. 3. Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der QoL und der Krankheitsaktivität bei AI-Patienten.

Die Beeinträchtigung der QoL wurde mittels DLQI und die Krankheitsaktivität mittels Sartorius (n=418) und Hurley Score (n=410) bei Patienten mit AI ermittelt. Dargestellt ist die Höhe des Sartorius und Hurley Score bei Patienten mit DLQI ≤ 10 bzw. mit DLQI > 10 als MW \pm SEM. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Mann-Whitney U-test (zweiseitig; $***P \leq 0.001$) analysiert. Abbildung modifiziert nach (36).

Im Weiteren stellten wir signifikante Korrelationen zwischen DLQI und der Anzahl der betroffenen Hautareale ($r_s=0.253$; $P=0.000$) fest. Insbesondere zeigten sich signifikante Differenzen zwischen den zwei Patientengruppen (DLQI ≤ 10 versus DLQI > 10) bezüglich der Anzahl der Regionen mit inflammatorischen Knoten und Fisteln, jedoch nicht mit der Anzahl der Regionen mit Narben (Abb.4).

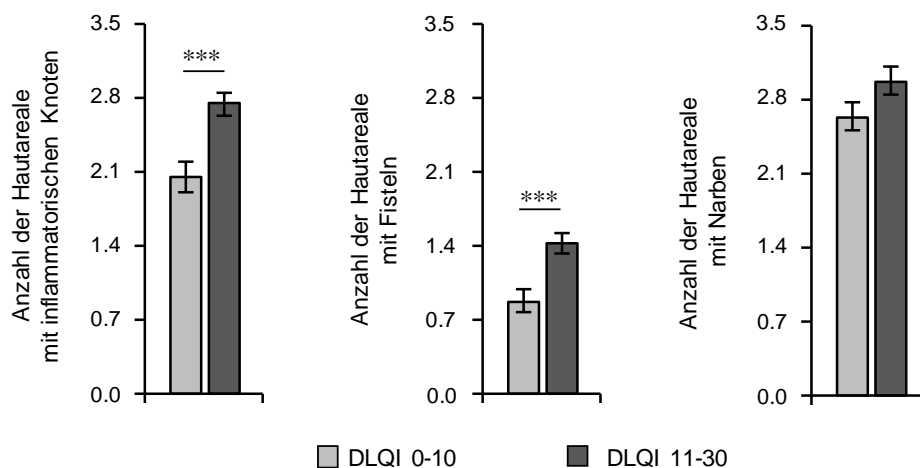


Abb. 4. Analyse des Zusammenhangs der QoL mit der Art pathologischer Veränderungen bei AI-Patienten.

Dargestellt ist die Anzahl der betroffenen Hautregionen mit inflammatorischen Knoten, Fisteln bzw. Narben (n=415) bei AI-Patienten mit DLQI ≤ 10 versus mit DLQI > 10 . Die Daten sind als MW \pm SEM präsentiert. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Mann-Whitney U-test (zweiseitig; $***P \leq 0.001$) analysiert. Abbildung modifiziert nach (36).

Weitere Analysen sollten eine mögliche Abhängigkeit der QoL-Beeinträchtigung von der Lokalisation der betroffenen Hautareale beleuchten. Tatsächlich zeigte sich, dass AI-Patienten mit einer ausgeprägten QoL-Minderung (DLQI > 10) signifikant häufiger inguinal und gluteal betroffen waren. Dagegen wurden keine signifikanten Differenzen zwischen den zwei Patientengruppen (DLQI ≤ 10 versus DLQI > 10) bezüglich einer axillären Manifestation oder des Vorhandenseins des Sinus pilonidalis beobachtet (Abb. 5).

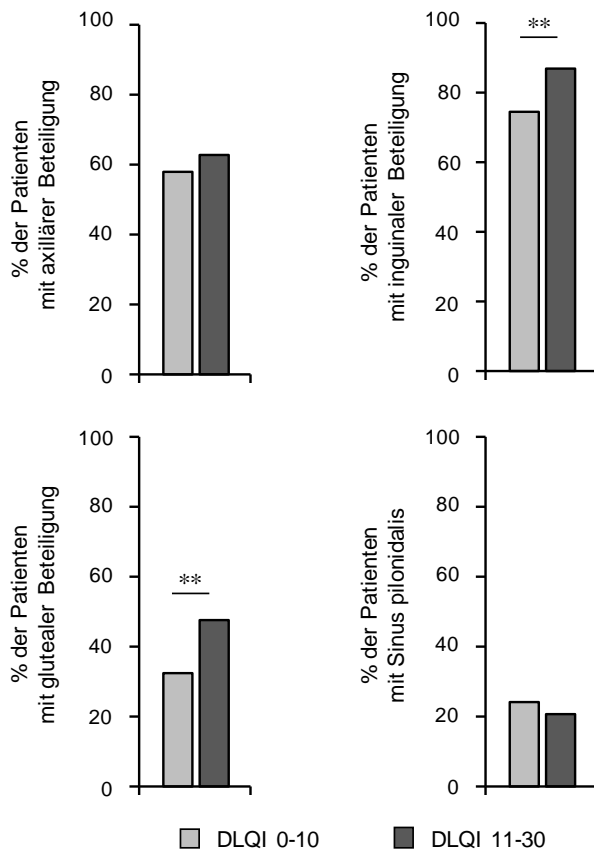


Abb. 5. Analyse des Zusammenhangs der QoL mit Lokalisation der Hautveränderungen bei AI-Patienten.

Dargestellt ist der Anteil der AI-Patienten (n=415) mit DLQI ≤ 10 bzw. mit DLQI > 10 und den unterschiedlichen Lokalisationen. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Chi-Quadrat Test (** $P \leq 0.01$) analysiert. Abbildung modifiziert nach (36).

In weiteren Analysen fand sich keine Assoziation zwischen der QoL-Beeinträchtigung und definierten Faktoren wie das Alter der Patienten, die Krankheitsdauer, das Geschlecht und die positive Familienanamnese (diese Daten sind in der Originalpublikation als Abb. 5 präsentiert).

Interessanterweise haben unsere Analysen jedoch eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der QoL-Beeinträchtigung und dem BMI ($r_s=0.167$; $P=0.000$) sowie dem Bauchumfang ($r_s=0.158$; $P=0.002$) aufgedeckt. Darüber hinaus bestanden signifikante Differenzen in dem BMI zwischen den zwei Patientengruppen (DLQI ≤ 10 versus DLQI > 10) (Abb. 6a). Im Hinblick auf die untersuchten Komorbiditäten, wurde darüber hinaus festgestellt, dass AI-Patienten mit sehr häufigen/permanenten Rückenschmerzen an einer stärkeren ausgeprägten Minderung der Lebensqualität litten (Abb. 6b). Auf der anderen Seite klagten Patienten mit DLQI > 10 signifikant häufiger über häufige/permanente Rückenschmerzen (Abb. 6c) und dies war vor allem auf entsprechende Symptomatik im Bereich der Lendenwirbelsäule zurückzuführen (Abb. 6d).

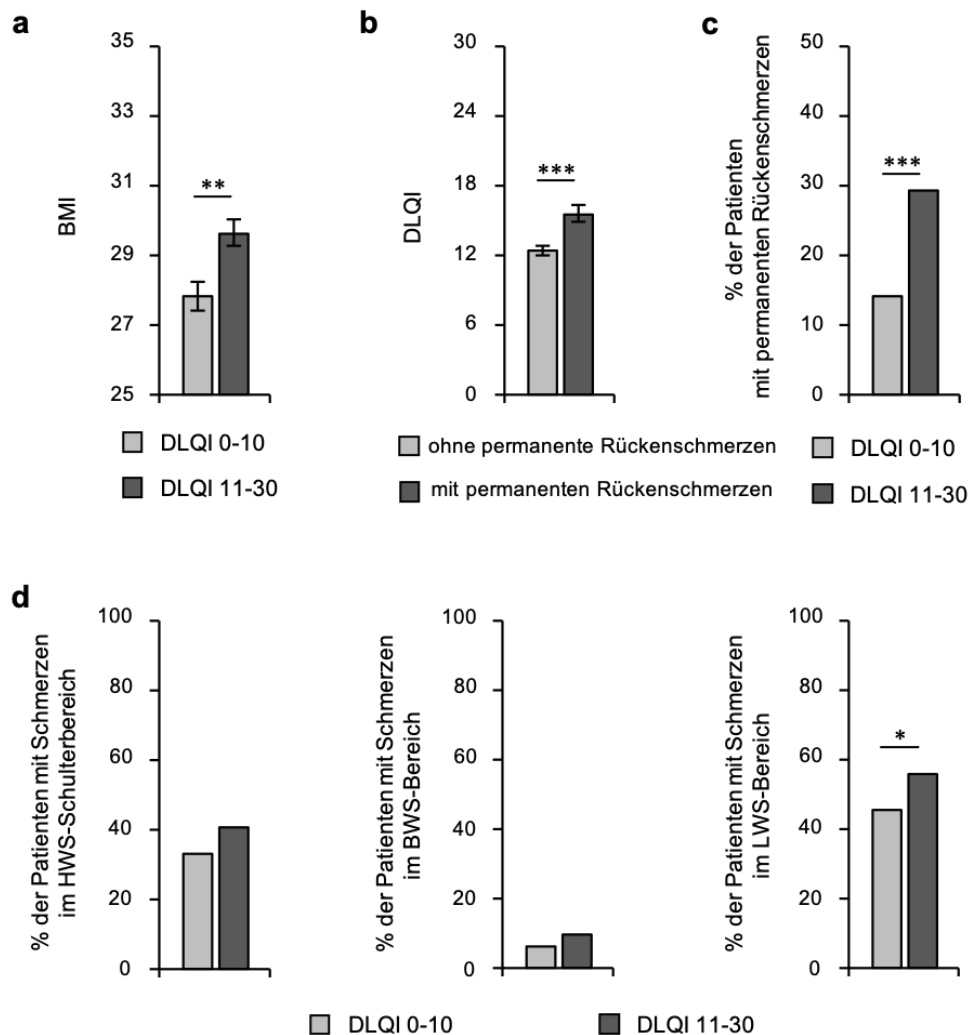


Abb. 6. Analyse des Zusammenhangs der QoL mit AI Komorbiditäten bei AI-Patienten.

(a) Die BMI-Werte von AI-Patienten mit DLQI ≤ 10 bzw. mit DLQI > 10 sind als MW \pm SEM (n=437) dargestellt. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Mann–Whitney U-test (zweiseitig; $**P \leq 0.01$) analysiert. (b) Die DLQI-Werte von AI-Patienten mit oder ohne häufige(n)/permanente(n) Rückenschmerzen sind als MW \pm SEM (n=462) dargestellt. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Mann–Whitney U-test (zweiseitig; $***P \leq 0.001$) analysiert. (c) Der Anteil der AI-Patienten (n=462) mit DLQI ≤ 10 bzw. mit DLQI > 10 und mit häufigen/permanenten Rückenschmerzen ist dargestellt. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Chi-Quadrat Test ($***P \leq 0.001$) analysiert. (d) Die Anzahl der AI-Patienten (n=462) mit DLQI ≤ 10 bzw. mit DLQI > 10 und mit den verschiedenen Lokalisationen der Rückenschmerzen [von links nach rechts: Halswirbelsäule (HWS)/Schulterbereich, Brustwirbelsäule (BWS) und Lendenwirbelsäule (LWS)] sind dargestellt. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Chi-Quadrat Test ($*P \leq 0.05$) analysiert. Abbildung modifiziert nach (36).

Überraschendweise zeigte sich keine Assoziation zwischen QoL und den erfolgten therapeutischen Interventionen (Abszess-Spaltung, chirurgische Entfernung der betroffenen Hautareale, antibiotische Therapie) in den zwei Patientengruppen (DLQI ≤ 10 versus DLQI > 10) (diese Daten sind in der Originalpublikation als Abb. 7 präsentiert).

Die oben dargestellten Ergebnisse fanden Eingang in folgendes Manuskript:

Features associated with quality of life impairment in hidradenitis suppurativa patients. Schneider-Burrus S*, Tsaousi A*, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, Fritz B, Sabat R. Front. Med. (2021) 8:676241. doi: 10.3389/fmed.2021.676241

* These authors share first authorship

1.5.2. Identifizierung potentieller Biomarker für die AI

Ein weiteres Ziel unserer Arbeiten war es, Blutparameter zu identifizieren, welche die entzündliche Aktivität der Hautläsionen bei AI widerspiegeln können. In diesem Zusammenhang wurde sowohl das Blut als auch die läsionale Haut der AI-Patienten untersucht. Dabei haben wir festgestellt, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Blut von AI-Patienten das Molekül Lipocalin-2 (LCN2) in signifikant höheren Konzentrationen vorliegt. LCN2 ist ein antimikrobiell wirkendes Glykoprotein mit Rolle in der Inflammation sowie metabolischer Homöostase (37). Die LCN2-Konzentrationen im Blut von AI-Patienten waren sogar höher als bei Patienten mit Psoriasis (eine häufige chronische entzündliche Hauterkrankung) (Abb. 7). Die nachfolgenden Analysen zeigten eine ca. 25-fach erhöhte mRNA Expression von LCN2 in Hautläsionen der AI-Patienten im Vergleich zur Haut von Kontrollprobanden (Abb. 8). In den Haut-Läsionen der AI-Patienten wurde zudem eine signifikant stärkere Expression der Metalloproteinase 8 (MMP8) gefunden (Abb. 9).

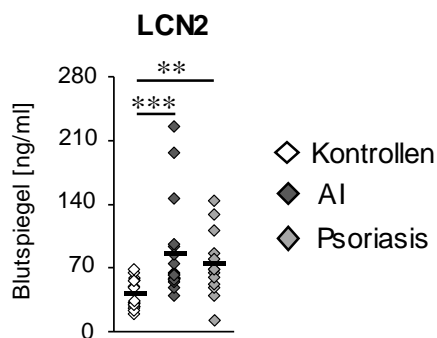


Abb. 7. Konzentrationen von LCN2 im Serum von AI-Patienten.

Der Blutspiegel verschiedener Immunmediatoren wurde bei 15 gesunden Probanden, 13 Psoriasis-Patienten und 18 AI-Patienten mittels ELISA quantifiziert. Dargestellt sind sowohl die Einzelwerte als auch die MW (horizontale Linie). Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Mann-Whitney U-test (zweiseitig; $***P \leq 0.001$) analysiert. Abbildung modifiziert nach (18)

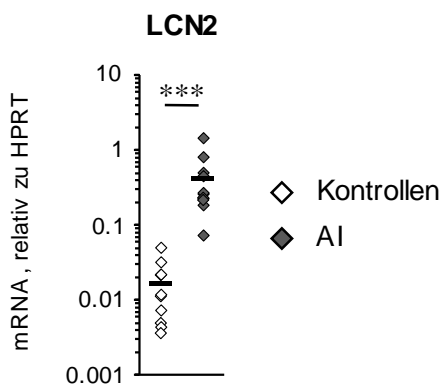


Abb. 8. LCN2 Expression in läsionaler Haut von AI-Patienten.

Die Expression von LCN2 in Hautbiopsien von 10 Kontrollprobanden und 11 AI-Patienten wurde mittels RT-qPCR analysiert. Dargestellt sind die Einzelwerte sowie die MW \pm SEM. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Mann-Whitney U Test (zweiseitig; $***P < 0.001$) ermittelt. Abbildung modifiziert nach (18).

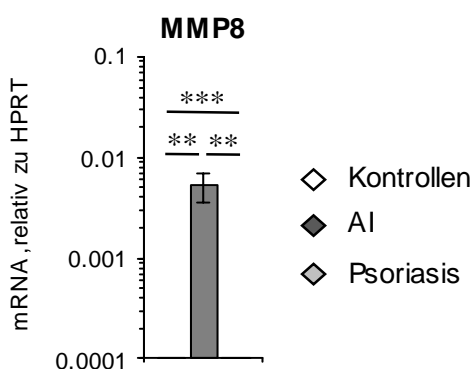


Abb. 9. MMP8 Expression in läsionaler Haut von AI-Patienten.

Die Expression von MMP8 wurde in Hautbiopsien von 8 gesunden Kontrollprobanden und in der läsionalen Haut von 10 AI und 10 Psoriasis-Patienten mittels RT-qPCR analysiert. Dargestellt sind die Ergebnisse als MW \pm SEM. Das Signifikanzniveau der Differenzen wurde mittels Mann-Whitney U-test (zweiseitig; $***P \leq 0.001$) analysiert. Abbildung modifiziert nach (15).

Passend stellten wir eine deutliche Erhöhung von MMP8 im Blut der AI-Patienten im Vergleich zum Blut der gesunden Kontrollen fest (diese Daten sind in der Originalpublikation als Abb. 4 präsentiert). Im nächsten Schritt sollte ein möglicher Zusammenhang der LCN2 und MMP8 Blutlevel mit der Krankheitsaktivität untersucht werden. Als Kontroll-Parameter wurden Immunmediatoren wie IL-1 β und IL-19 und Chemokine wie CCL2 und CXCL6 mituntersucht. Dabei stellten wir fest, dass ausschließlich LCN2 und MMP8 signifikant positiv mit der AI-Aktivität korrelierten (**Tabelle 1**).

	LCN2	MMP8	IL-1β	IL-19	CCL2	CXCL6
rs	0,655	0,454	0,347	0,186	0,041	0,129
P	0,001	0,039	0,123	0,420	0,859	0,184

Tabelle 1. Analyse einer möglichen Korrelation zwischen der AI-Krankheitsaktivität und den MMP8- und LCN2-Blutspiegeln. Die MMP8, LCN2, IL-1 β , IL-19, CLL2, CXCL6 Spiegel im Blut von 21 AI-Patienten wurden mittels ELISA quantifiziert. Die Testung einer möglichen Korrelation dieser Blutparameter mit der Krankheitsaktivität (Sartorius Score) erfolgt mittels der Spearman'schen Rangkorrelationsanalyse. Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten (oben) und p Werte (unten). Die Tabelle wurde aus keinem Manuskript entnommen.

Nach der Feststellung, dass es sich bei LCN2 und MMP8 um potentielle Blutbiomarker zur Beschreibung der AI-Aktivität bzw. Quantifizierung des Schweregrades handelt, haben wir uns in den nachfolgenden Experimenten mit den Induktoren und zellulären Quellen dieser Parameter beschäftigt.

1.5.2.1. LCN2

Um Induktoren von LCN2 in AI zu identifiziert wurden sowohl neutrophile Granulozyten in Vollblut-Kulturen als auch primäre Keratinozyten, Zelltypen die LCN2 produzieren können, untersucht. Die Kurzzeit-Stimulation von neutrophilen Granulozyten bewirkte eine deutliche Induktion von LCN2 durch TNF- α und weniger ausgeprägt durch IL-1 β (**Abb. 10a**).

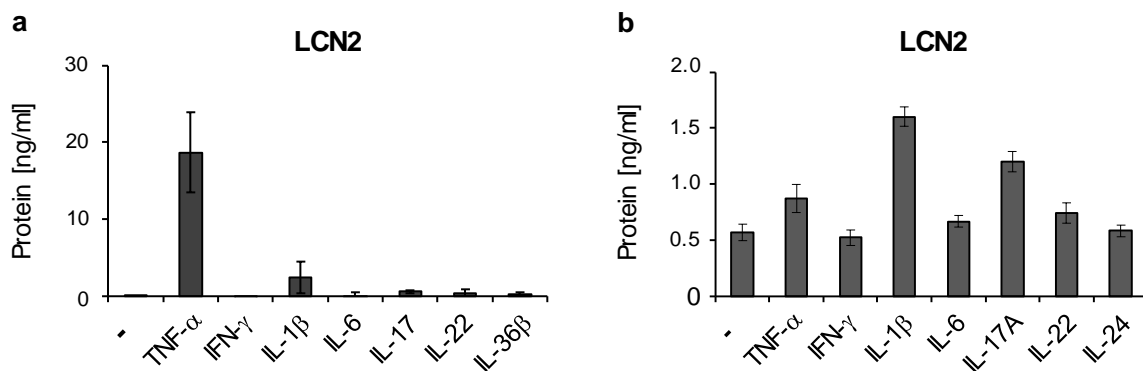


Abb.10. Induktion der LCN2 Produktion in (a) neutrophilen Granulozyten und (b) Keratinozyten. (a) Humane, verdünnte Vollblutkulturen gesunder Probanden (n=3) wurden in An- oder Abwesenheit (Kontrolle) der AI-relevanten Zytokine über 4 Stunden stimuliert. (b) Primäre humane Keratinozyten gesunder Probanden (n=3) wurden in An- oder Abwesenheit (Kontrolle) der AI-relevanten Zytokine über 24 Stunden stimuliert. Die LCN2-Konzentration in Zellkulturüberständen wurde mittels ELISA quantifiziert. Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Abbildung modifiziert nach (18).

Im Gegensatz dazu fand sich eine Heraufregulation der LCN2-Produktion in Keratinozyten neben TNF- α und IL-1 β auch durch IL-17A. Die Konzentration des sekretierten Proteins war jedoch viel niedriger als im Falle von neutrophilen Granulozyten (**Abb. 10b**). Passend fand sich eine positive Korrelation zwischen den Spiegeln von LCN2 und TNF- α ($r_s=0.55$; $P=0.011$) im Blut von AI-Patienten, nicht jedoch mit IL-17A oder IL-1 β (**Abb. 11**), was passend zu unseren *in vitro* Daten war und auf die dominante Rolle von TNF- α bei verstärkter LCN2-Produktion bei AI-Patienten hindeutete.

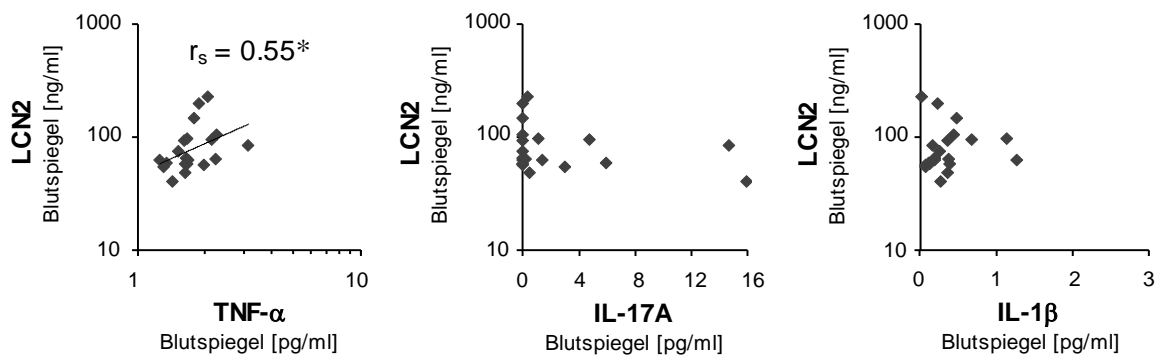


Abb.11. Analyse einer möglichen Korrelation zwischen den LCN2- und TNF- α -, IL-17A- oder IL-1 β -Blutspiegeln.

Die Level von LCN2, TNF- α , IL-17A und IL-1 β wurden im Blut von 20 AI-Patienten mittels ELISA quantifiziert. Die Testung einer möglichen Korrelation zwischen den LCN2- und weiteren Blutparametern erfolgte mittels der Spearman'schen Rangkorrelation. r_s (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient) ist angezeigt (* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$). Abbildung modifiziert nach (18).

Zusammenfassend sprechen die gewonnenen Daten für eine Eignung von LCN2 als Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei AI. So zeigte sich insbesondere eine positive Korrelation zwischen dem LCN2 Blutspiegel und der Zahl der betroffenen Hautregionen, insbesondere der Zahl der Regionen mit inflammatorischen Knoten, jedoch nicht der Krankheitsdauer (diese Daten sind in der Originalpublikation als **Abb. 7** präsentiert). Als möglicher Induktor von LCN2 in der Haut der AI-Patienten konnte TNF- α identifiziert werden.

1.5.2.2. MMP8

Wie im Abschnitt 1.5.2. beschrieben fanden wir eine deutlich erhöhte mRNA-Expression von MMP8 in den AI-Läsionen im Vergleich zu Haut gesunder Probanden (**Abb. 9**). MMP8 ist ein Enzym spezialisiert auf die Degradation von Bestandteilen der extrazellulären Matrix (38). Interessanterweise, bestand eine entsprechende Hochregulation in betroffener Haut von Patienten mit Psoriasis nicht (**Abb. 9**). Psoriasis ist ebenfalls eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die jedoch im Vergleich zu AI, zu keiner Fistelbildung und Destruktion der Hautarchitektur führt. MMP8 wird bekanntermaßen in neutrophilen Granulozyten gespeichert (38). Eine verstärkte Anwesenheit dieser Zellen in AI-Läsionen haben wir beobachtet (diese Daten sind in der Originalpublikation als **Abb. 2** präsentiert). Als Nächstes wurde anhand von Vollblutkulturen untersucht, ob eine MMP8-Sekretion durch die neutrophilen Granulozyten infolge Aktivierung mittels AI-relevanter Zytokine erfolgt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass hauptsächlich TNF- α und in geringerem

Maße IL-1 β die Freisetzung von MMP8 aus diesen Zellen auslöst (**Abb. 12**).

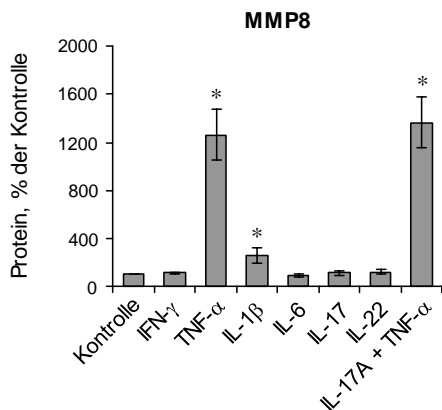


Abb. 12. Induktion der MMP8-Produktion in neutrophilen Granulozyten.

Humane Vollblutkulturen wurden über 4 Stunden in An- oder Abwesenheit (Kontrolle) der angezeigten AI-relevanten Zytokine stimuliert. Die MMP8-Konzentration wurde in zellfreien Überständen mittels ELISA quantifiziert. Die Daten von 5 Versuchen sind dargestellt als MW \pm SEM. Das Signifikanzniveau der Differenzen zwischen Kontrollen und Gruppen nach Stimulation wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest (zweiseitig; * $P < 0.05$) analysiert. Abbildung modifiziert nach (15).

Neben neutrophilen Granulozyten exprimierten auch primäre dermale Fibroblasten, nicht jedoch primäre epidermale Keratinozyten, MMP8 nach einer Stimulation mit TNF- α wie unsere nachfolgende Experimente demonstrierten (**Abb. 13**).

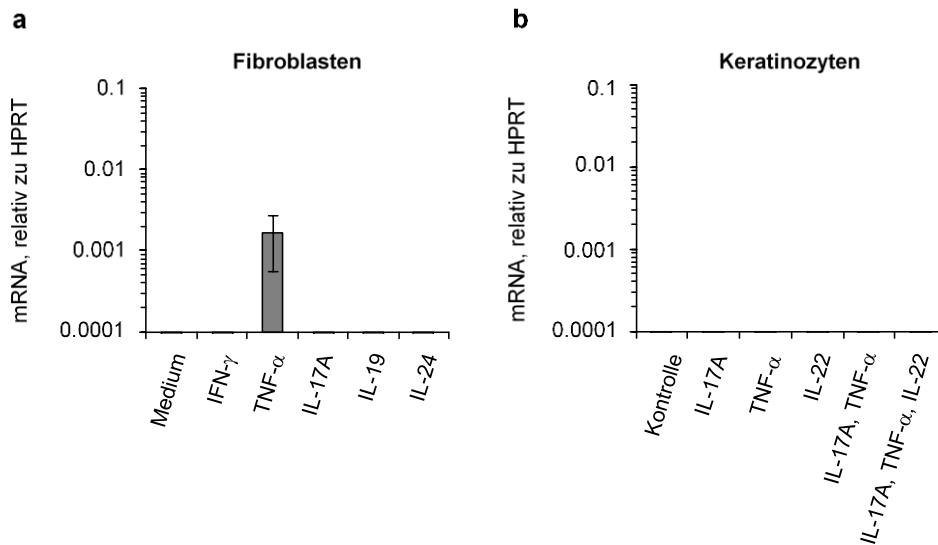


Abb. 13. Zelluläre Quellen von MMP8.

Primäre humane dermale Fibroblasten (a) und Keratinozyten (b) wurden in An- oder Abwesenheit (Kontrolle) der angegebenen AI-relevanten Zytokine stimuliert. Die Expression von MMP8 wurde mittels RT-qPCR analysiert. Dargestellt sind die Daten von 3 Versuchen als MW \pm SEM. Abbildung modifiziert nach (15).

Insgesamt zeigten die gewonnenen Ergebnisse zu MMP8, dass dieses Molekül neben LCN2 einen potentiellen Biomarker für die Krankheitsaktivität darstellt. Wie oben erwähnt, korrelierten die MMP8 Blutspiegel mit dem nach Sartorius Score bestimmten Schweregrad der Erkrankung (**Tabelle 1**), insbesondere mit der Zahl der Regionen mit inflammatorischen Knoten ($rs=0.514$; $P=0.017$) und Fisteln ($rs=0.486$; $P=0.026$), jedoch nicht mit Narben (diese Daten sind in der Originalpublikation als Tabelle 1 präsentiert). Zudem bestand eine positive Assoziation zwischen den MMP8 und TNF- α Blutspiegeln (**Abb. 14a**), welche mit unserer Beobachtung vereinbar war, dass TNF- α die MMP8-

Sekretion durch neutrophilen Granulozyten auslöst. Bezüglich der metabolischen Veränderungen bei AI-Patienten konnte gezeigt werden, dass die MMP8-Blutspiegel mit denen von *High density Lipoprotein* (HDL) negativ korrelieren. Eine entsprechende Korrelation zu Triglyzeriden bestand jedoch nicht (Abb. 14b). Ferner, haben wir eine positive Assoziation zwischen den MMP8 und Resistin-Spiegeln (Abb. 14c) beobachten können. Diese letzten Erkenntnisse weisen auf eine mögliche Rolle von MMP8 bei den metabolischen Störungen von AI-Patienten hin.

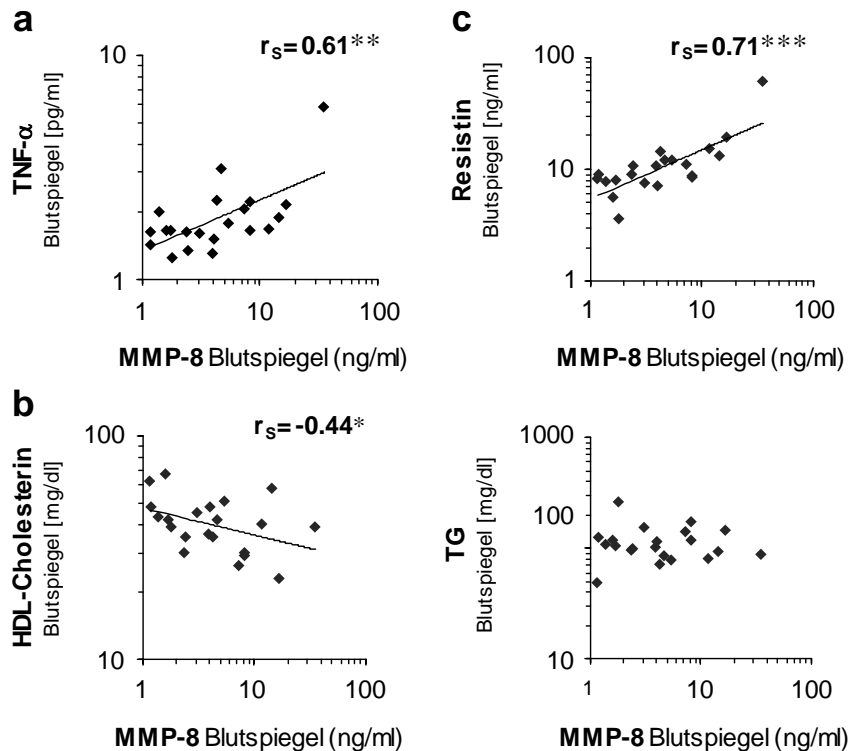


Abb. 14. Analyse einer möglichen Korrelation zwischen denMMP8-Blutspiegeln und Parametern metabolischer Störungen bei AI-Patienten.

Die Spiegel von MMP8, TNF- α , HDL-Cholesterin, Triglyzeride (TG) und Resistin wurden im Blut von 21 AI-Patienten quantifiziert. Die Testung einer möglichen Korrelation erfolgte mittels der Spearman'schen Rangkorrelation. r_s (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient) ist jeweils dargestellt (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$). Abbildung modifiziert nach (15).

Die oben dargestellten Ergebnisse zu LCN2 und MMP8 als potentielle Biomarker fanden Eingang in folgende zwei Manuskripte:

Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Händel E, Babel N, Zelenak C, Volk HD, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1385-1393. doi: 10.1111/bjd.15424

MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations. Tsaousi A, Witte E, Witte K, Röwert-Huber HJ, Volk HD, Sterry W, Wolk K, Schneider-Burrus S, Sabat R. Mediators Inflamm. 2016;2016:4097574. doi: 10.1155/2016/4097574

1.6. Diskussion

AI ist eine Erkrankung mit noch wenig aufgeklärter Pathogenese und inadäquaten therapeutischen Optionen. Die Erkrankung führt zu einer irreversiblen Destruktion der intertriginösen Hautareale (axillär, inguinal, gluteal, perianal) bereits junger Patientinnen und Patienten und ist von purulenter Exsudation, stärksten Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und metabolischen Störungen begleitet. Diese können, wie vor 10 bzw. 20 Jahren erstmalig durch Jemec *et al.* und Matusiak *et al.* beschrieben (20, 21), zu einer ausgeprägten Beeinträchtigung der Lebensqualität und reduzierter Lebenserwartung führen. Tatsächlich hatten die Patienten mit AI eine schlechtere Lebensqualität als Patienten mit anderen chronischen Hauterkrankungen wie Psoriasis vulgaris (39, 40), Akne vulgaris (41, 42), Alopecia areata (43, 44), Vitiligo (45, 46), atopischer Dermatitis (47, 48) und nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) (49, 50). Das Ausmaß der QoL-Beeinträchtigung wird derzeit jedoch bei der Einstufung der Patienten in die verschiedenen Schweregrade sowie der Therapieauswahl nicht bzw. kaum berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit wird demonstriert, dass die AI nach wie vor zu einer ausgeprägten Minderung der Lebensqualität führt. Etwa 40% bzw. 20% der AI-Patienten gaben entsprechend eine sehr große oder extrem große Beeinträchtigung der Lebensqualität an. Passend dazu zeigen die erhaltenen Daten, dass die bereits erfolgten Therapieversuche (antibiotische Therapie, radikale Fistelresektion) keinen langfristigen signifikanten Einfluss auf die QoL haben. Unsere Ergebnisse, basierend auf einer größeren Anzahl von Patienten, unterstreichen damit die Wichtigkeit eines intensiveren Gebrauchs von aktuell zugelassenen, innovativen Immuntherapien wie Anti-TNF- α -Antikörper und die Notwendigkeit weiterer Forschung zur Entwicklung neuer Therapien, die eine effektive, länger anhaltende Linderung und QoL-Verbesserung bei AI-Patienten bewirken. Es hat sich in diesem Kontext in klinischen Studien und in der Praxis bereits gezeigt, dass Adalimumab und seine Biosimilars, welche für die Behandlung der mittelschweren/schweren Krankheitsform zugelassen sind, eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken können (51). Die konsequente Implementierung dieser Therapieoptionen, ergänzt durch eine psychologische Unterstützung/Betreuung der Betroffenen, könnte dementsprechend eine signifikante Linderung der QoL-assozierten Beschwerden erbringen. Dies bedarf jedoch der Untersuchung in weiterführenden Studien.

Die aktuell breit angewendeten Hurley- und Sartorius-Scores scheinen aufgrund des komplexen Krankheitsbildes zur Beurteilung der Krankheitsaktivität unzureichend zu sein. Daher besteht die Notwendigkeit für die Identifizierung von Blutbiomarkern zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität. Die gewonnenen Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit weisen darauf hin, dass LCN2 und MMP8 die Voraussetzungen, als Blutbiomarker zu fungieren, erfüllen könnten. Tatsächlich konnte in den Analysen eine starke Hochregulation von LCN2 und MMP8 in AI-Hautläsionen im Vergleich zur Haut gesunder Probanden und Psoriasis-Patientendemonstriert werden. LCN2 und MMP8 werden primär durch neutrophile Granulozyten produziert. Dies steht im Einklang mit der dermalen Infiltration neutrophiler Granulozyten in den AI-Läsionen und der starken eitrigen

Sekretion bei diesen Patienten. Es wurde weiterhin gezeigt, dass TNF- α die LCN2- und MMP8-Sekretion durch neutrophile Granulozyten induzieren. Dementsprechend ließ sich eine starke positive Korrelation zwischen sowohl den LCN2- als auch MMP8-Blutspiegeln mit den TNF- α -Blutspiegeln darstellen. Im Kontext der AI-Pathogenese ist daher wahrscheinlich, dass bakterielle Komponenten die TNF- α -Freisetzung durch die in den Hautläsionen vorhandenen Monozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten induzieren und somit zu einer erhöhten LCN2- oder MMP8-Expression beitragen.

LCN2 ist ein antibakterielles Protein mit einer Rolle in der Inflammation und metabolischen Homöostase (37). Wir vermuten, dass MMP8 durch die Degradation von Kollagen des Typs I (38) zur Bildung von Hohlräumen (Abszesse, Fistelgänge) in AI-Patienten führen könnte. Zusätzlich hat sich in unserer Studie eine Assoziation zwischen MMP8 und metabolischen Störungen bei AI-Patienten gezeigt (negative Korrelation mit HDL-Cholesterin, positive Korrelation mit dem Adipokin Resistin). Somit, deuten diese Ergebnisse auf eine pathogenetische Rolle von LCN2 und MMP8 bei der Hautdestruktion und systemischen Störungen der AI-Patienten hin. Passend dazu zeigt die vorliegende Arbeit, dass die Spiegel beider Moleküle mit der Krankheitsaktivität, insbesondere der inflammatorischen Komponente, korrelieren. Die Verwendung von LCN2 und MMP8 als mögliche Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, bei der Therapieauswahl und beim Monitoring des therapeutischen Ansprechens wird somit befürwortet.

Jemec *et al.* und Matusiak *et al.* beschrieben vor Jahren, dass die QoL-Beeinträchtigung mit der Schwere der Erkrankung korreliert (20, 21), eine Tatsache welche in weiteren Studien beobachtet (52-54) und in unserer Studie bei einer größeren Patientenkohorte bestätigt wurde. In diesem Zusammenhang zeigte sich in einer kürzlich publizierten Studie eine positive Korrelation zwischen QoL-Beeinträchtigung und IHS4 (55). Passend dazu haben wir festgestellt, dass die Anzahl der betroffenen Regionen mit inflammatorischen Knoten und Fisteln- jedoch nicht Narben- und die anogenitale Lokalisation einen negativen Einfluss auf die QoL ausüben. Eine positive Korrelation ließ sich ebenfalls zwischen DLQI und BMI sowie Bauchumfang nachweisen, was eine Assoziation zwischen der QoL-Beeinträchtigung und entsprechenden AI-Komorbiditäten nahelegt. Interessanterweise fand sich zudem eine signifikante Differenz zwischen Patienten mit leichter/mittelschwerer *versus* schwerer QoL-Beeinträchtigung hinsichtlich des Auftretens von Rückenschmerzen. Insgesamt heben diese Ergebnisse hervor, dass AI eine systemische Erkrankung darstellt. In Anbetracht der QoL-Beeinträchtigung bei AI Patienten und der Assoziation mit der Krankheitsaktivität und klinischen Krankheitsausprägung kann die zusätzliche Integration des DLQI-Instrumentes in den klinischen Alltag als empfehlenswert eingeschätzt werden.

1.7. Literaturverzeichnis

1. Schneider-Burrus S, Lux G, van der Linde K, Barbus S, Huss-Marp J, Tsaousi A, Wasem J, Wolff B, Sabat R. Hidradenitis suppurativa - prevalence analyses of German statutory health insurance data. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35: e32-e35. doi: 10.1111/jdv.16783
2. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* (2020) 6: 18. doi: 10.1038/s41572-020-0149-1
3. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2020) doi: 10.1111/bjd.19435
4. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* (1996) 35: 191-194. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90321-7
5. Sachdeva M, Shah M, Alavi A. Race-Specific Prevalence of Hidradenitis Suppurativa. *J Cutan Med Surg.* (2020) 1203475420972348. doi: 10.1177/1203475420972348
6. Jemec GB, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 73: S4-7. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.052
7. Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, Kalus S, Barbus S, Gomis-Kleindienst S, Sabat R. Delayed diagnosis of hidradenitis suppurativa and its effect on patients and healthcare system. *Dermatology.* (2020) doi:
8. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* (2012) 366: 158-164. doi: 10.1056/NEJMcp1014163
9. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou D, Hills A, Mortimer P, Smith CH, Trembath RC, Barker JNW. Mutations in the gamma-secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol.* (2012) 132: 2459-2461. doi: 10.1038/jid.2012.162
10. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* (2013) 133: 601-607. doi: 10.1038/jid.2012.372
11. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ingram JR, Kanni T, Karagiannidis I, Martorell A, Matusiak L, Pinter A, Prens EP, Presser D, Schneider-Burrus S, von Stebut E, Szepietowski JC, van der Zee HH, Wilden SM, Sabat R, European Hidradenitis Suppurativa Foundation Investigator G. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* (2017) 177: 1401-1409. doi: 10.1111/bjd.15748
12. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2020) doi: 10.1111/bjd.19556
13. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nistico SP. Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci.* (2020) 21: doi: 10.3390/ijms21228436
14. Matusiak L, Szczech J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76: 670-675. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.042
15. 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 Inflamm.* (2016) 2016: 4097574. doi: 10.1155/2016/4097574
16. 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: 1294-1305. doi: 10.1016/j.jid.2018.11.018
17. 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. *J Immunol.* (2011) 186: 1228-1239. doi: 10.4049/jimmunol.0903907
 18. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Handel E, Babel N, Zelenak C, Volk HD, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2017) 177: 1385-1393. doi: 10.1111/bjd.15424
 19. Matusiak L. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *Br J Dermatol.* (2020) 183: e171-e177. doi: 10.1111/bjd.16603
 20. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* (2010) 90: 264-268. doi: 10.2340/00015555-0866
 21. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2001) 144: 809-813. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04137.x
 22. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J, Quality of Life Group of the French Society of D. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol.* (2007) 56: 621-623. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.061
 23. Kurek A, Johanne Peters EM, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2013) 11: 743-749, 743-750. doi: 10.1111/ddg.12067
 24. Kurek A, Peters EM, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 67: 422-428, 428 e421. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.024
 25. Rondags A, van Straalen KR, Arends S, van der Zee HH, Prens EP, Spoorenberg A, Horvath B. High prevalence of clinical spondyloarthritis features in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80: 551-554 e551. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.028
 26. Schneider-Burrus S, Witte-Haendel E, Christou D, Rigoni B, Sabat R, Diederichs G. High Prevalence of Back Pain and Axial Spondyloarthropathy in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* (2016) 232: 606-612. doi: 10.1159/000448838
 27. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* (2016) 152: 429-434. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.6264
 28. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Substantially reduced life expectancy in patients with hidradenitis suppurativa: a Finnish nationwide registry study. *Br J Dermatol.* (2019) 180: 1543-1544. doi: 10.1111/bjd.17578
 29. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0031810
 30. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2003) 149: 211-213. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05390.x
 31. Revuz J. [Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis]. *Ann Dermatol Venereol.* (2007) 134: 173-174. doi: 10.1016/s0151-9638(07)91613-0
 32. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* (2009) 161: 831-839. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09198.x
 33. Bieniek A, Matusiak L, Okulewicz-Gojlik D, Szepietowski JC. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatol Surg.* (2010) 36: 1998-2004. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01763.x

34. Menderes A, Sunay O, Vayvada H, Yilmaz M. Surgical management of hidradenitis suppurativa. *Int J Med Sci.* (2010) 7: 240-247. doi: 10.7150/ijms.7.240
35. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* (1994) 19: 210-216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
36. Schneider-Burrus S, Tsaousi A, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, Fritz B, Sabat R. Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients. *Front Med (Lausanne).* (2021) 8: 676241. doi: 10.3389/fmed.2021.676241
37. Abella V, Scotece M, Conde J, Gomez R, Lois A, Pino J, Gomez-Reino JJ, Lago F, Mobasheri A, Gualillo O. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers.* (2015) 20: 565-571. doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354
38. Dejonckheere E, Vandebroucke RE, Libert C. Matrix metalloproteinase8 has a central role in inflammatory disorders and cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2011) 22: 73-81. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.02.002
39. Augustin M, Langenbruch A, Gutknecht M, Reich K, Korber A, Maassen D, Mrowietz U, Thaci D, von Kiedrowski R, Radtke MA. Definition of psoriasis severity in routine clinical care: current guidelines fail to capture the complexity of long-term psoriasis management. *Br J Dermatol.* (2018) 179: 1385-1391. doi: 10.1111/bjd.17128
40. Schmitt J, Kuster D. Correlation between Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores and Work Limitations Questionnaire (WLQ) allows the calculation of percent work productivity loss in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* (2015) 307: 451-453. doi: 10.1007/s00403-015-1567-x
41. Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Kanti V, Vogt A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Sensitivity to change of the Dermatology Life Quality Index in adult females with facial acne vulgaris: a validation study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31: 169-174. doi: 10.1111/jdv.13757
42. Ghaderi R, Saadatjoo A, Ghaderi F. Evaluating of life quality in patients with acne vulgaris using generic and specific questionnaires. *Dermatol Res Pract.* (2013) 2013: 108624. doi: 10.1155/2013/108624
43. Abedini R, Hallaji Z, Lajevardi V, Nasimi M, Karimi Khaledi M, Tohidinik HR. Quality of life in mild and severe alopecia areata patients. *Int J Womens Dermatol.* (2018) 4: 91-94. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.07.001
44. Zhang M, Zhang N. Quality of life assessment in patients with alopecia areata and androgenetic alopecia in the People's Republic of China. *Patient Prefer Adherence.* (2017) 11: 151-155. doi: 10.2147/PPA.S121218
45. Ingordo V, Cazzaniga S, Medri M, Raone B, Digiuseppe MD, Musumeci ML, Romano I, Fai D, Pellegrino M, Pezzarossa E, Di Lernia V, Peccerillo F, Battarra VC, Sirna R, Patrizi A, Naldi L. To what extent is quality of life impaired in vitiligo? A multicenter study on Italian patients using the dermatology life quality index. *Dermatology.* (2014) 229: 240-247. doi: 10.1159/000363407
46. Morales-Sanchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero ML, Olguin-Garcia MG, Jurado-Santa Cruz F. Impact of Vitiligo on Quality of Life. *Actas Dermosifiliogr.* (2017) 108: 637-642. doi: 10.1016/j.ad.2017.03.007
47. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Te Wildt B, Dieris B, Herpertz S. Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol.* (2017) 97: 1189-1195. doi: 10.2340/00015555-2741
48. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, Fivenson D. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol.* (2002) 41: 151-158. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01436.x
49. Abedini R, Nasimi M, Noormohammad Pour P, Moghtadaie A, Tohidinik HR. Quality of Life in Patients with Non-melanoma Skin Cancer: Implications for Healthcare Education Services and Supports. *J Cancer Educ.* (2019) 34: 755-759. doi: 10.1007/s13187-018-1368-y

50. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg.* (2004) 30: 525-529. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30169.x
51. Fotiadou C, Vakirlis E, Ioannides D. Spotlight on adalimumab in the treatment of active moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* (2016) 9: 367-372. doi: 10.2147/CCID.S93619
52. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol.* (2015) 16: 61-65. doi: 10.1007/s40257-014-0105-5
53. Jorgensen AR, Holm JG, Ghazanfar MN, Yao Y, Ring HC, Thomsen SF. Factors affecting quality of life in patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* (2020) 312: 427-436. doi: 10.1007/s00403-019-02025-5
54. Kluger N, Ranta M, Serlachius M. The Burden of Hidradenitis Suppurativa in a Cohort of Patients in Southern Finland: A Pilot Study. *Skin Appendage Disord.* (2017) 3: 20-27. doi: 10.1159/000455236
55. Krajewski PK, Matusiak L, von Stebut E, Schultheis M, Kirschner U, Nikolakis G, Szepietowski JC. Quality-of-Life Impairment among Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study of 1795 Patients. *Life (Basel).* (2021) 11: doi: 10.3390/life11010034

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Athanasia Tsaousi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Epidemiologische, anamnestische und immunologische Merkmale der Acne inversa“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

16. Juni 2021

3. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Athanasia Tsaousi hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

3.1. Publikation 1

Schneider-Burrus S*, **Tsaousi A***, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, Fritz B, Sabat R. *Features associated with quality of life impairment in hidradenitis suppurativa patients*. Front. Med. (2021) 8:676241. doi: 10.3389/fmed.2021.676241

* These authors share first authorship

Impact Factor: 3,90 (2019)

Anteil der Doktorandin an der Publikation: ~33%

Beitrag im Einzelnen:

- Mitrekrutierung der Patienten
- Mitwirkung bei der Datenerhebung
- Mitwirkung bei der Erfassung der Patientendaten
- Mitwirkung bei der Überprüfung der erfassten Angaben und Bereinigung der Fehler
- Mitwirkung bei der Interpretation der Daten
- Erstellung der ersten Version der Abbildungen 2 bis 7
- Mitwirkung bei der Erstellung des Manuskripts (u.a. Recherche zum Thema/Fokus des Manuskripts, Erstellung der ersten Version von *Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion*)
- Mitarbeit bei der Revision, der entsprechenden Überarbeitung des Manuskripts und der Durchsicht des „*Proof*“ der Veröffentlichung

3.2. Publikation 2

Wolk K, Wenzel J, **Tsaousi A**, Witte-Händel E, Babel N, Zelenak C, Volk HD, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R. *Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1385-1393. doi: 10.1111/bjd.15424

Impact Factor: 6,13

Anteil der Doktorandin an der Publikation: ~10%

Beitrag im Einzelnen:

- Mitrekrutierung der Patienten

- Datenerhebung von entsprechenden Patienten
- Mitwirkung bei der Erstellung des Manuskripts

3.3. Publikation 3

Tsaousi A, Witte E, Witte K, Röwert-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 Inflamm.* 2016; 2016:4097574. doi: 10.1155/2016/4097574

Impact Factor: 3,23

Anteil der Doktorandin an der Publikation: ~25%

Beitrag im Einzelnen:

- Mitrekrutierung der Patienten
- Datenerhebung von entsprechenden Patienten
- Mitwirkung bei der Erfassung der Patientendaten
- Mitwirkung bei der statistischen Auswertung
- Mitwirkung bei der Interpretation der Daten
- Erstellung der Abbildungen 1 bis 4
- Mitwirkung bei der Erstellung des Manuskripts (u.a. Recherche zum Thema/Fokus des Manuskripts, Identifizierung neuer, potentieller Zusammenhänge zwischen MMP8 und metabolischen Veränderungen, Erstellung der ersten Version von *Introduction, Results, Discussion*)
- Mitarbeit bei der Revision, der entsprechenden Überarbeitung des Manuskripts und der Durchsicht des „*Proof*“ der Veröffentlichung

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in bzw. Seniorautors der oben genannten Publikationen

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

4.1. Publikation 1

Schneider-Burrus S*, Tsaousi A*, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, Fritz B, Sabat R. Features associated with quality of life impairment in hidradenitis suppurativa patients. Front. Med. (2021) 8:676241. doi: 10.3389/fmed.2021.676241

* These authors share first authorship

Impact Factor: 3,90 (2019)



Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients

Sylke Schneider-Burrus^{1,2†}, Athanasia Tsaousi^{3†}, Sebastian Barbus⁴, Johannes Huss-Marp⁴, Katrin Witte^{1,3,5}, Kerstin Wolk^{1,3,5,6}, Björn Fritz⁷ and Robert Sabat^{1,3*}

¹ Interdisciplinary Group of Molecular Immunopathology, Dermatology/Medical Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ² Center for Dermatologic Surgery, HavelKlinik, Berlin, Germany, ³ Psoriasis Research and Treatment Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁴ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Germany, ⁵ Berlin Institute of Health (BIH) Center for Regenerative Therapies, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁶ Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁷ AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Ivan V. Litvinov,
McGill University, Canada

Reviewed by:

Wayne Peter Gulliver,
Memorial University of
Newfoundland, Canada
Helene Vallette,
Laval University, Canada

*Correspondence:

Robert Sabat
robert.sabat@charite.de

† These authors share first authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Dermatology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 04 March 2021

Accepted: 30 March 2021

Published: 27 April 2021

Citation:

Schneider-Burrus S, Tsaousi A,
Barbus S, Huss-Marp J, Witte K,
Wolk K, Fritz B and Sabat R (2021)
Features Associated With Quality of
Life Impairment in Hidradenitis
Suppurativa Patients.
Front. Med. 8:676241.
doi: 10.3389/fmed.2021.676241

Background: Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory skin disease with an adverse impact on patients' quality of life (QoL).

Objectives: To quantify QoL impairment in patients in Germany suffering from HS and to identify the parameters associated with QoL impairment.

Methods: A non-interventional, cross-sectional, mono-centric study with 500 HS patients. QoL data (measured using the Dermatology Life Quality Index; DLQI) and demographic, anamnestic, clinical, and blood parameters were collected. All patients were examined by dermatologists that documented the skin alterations. QoL data from 462 HS patients were available and evaluated.

Results: The mean (\pm standard deviation) DLQI score of HS patients was 13.18 ± 7.99 . Approximately 40% and 20% of HS patients declared very large and extremely large QoL impairment, respectively. The degree of QoL disturbance correlated with the severity of skin alterations, blood leucocyte count and, in particular, with anogenital localization and the presence of nodules and fistulas. Furthermore, QoL impairment was associated with specific comorbidities, such as adiposity and back pain, but not with HS family history. QoL impairment was not influenced by whether or not the patients had undergone resection surgery or antibiotic treatment but was more severe in HS patients that had undergone abscess lancing compared to patients without such treatment in the past.

Limitations: It was a mono-centric study and most data were obtained from self-administered patient questionnaires. The association of QoL with type of treatment was analyzed for abscess lancing, resection surgery, and antibiotic treatment. Further therapeutic modalities recommended in the guidelines were not investigated.

Conclusion: A profound impairment in QoL was present in patients with HS, and this was higher than that observed in other studied dermatoses. The degree of impairment correlated with the extent of cutaneous and some extra-cutaneous alterations. Surgical

and conventional medicamentous therapies of HS were not associated with long-lasting reduction of QoL impairment. Our data support the implementation of patient-reported outcome measures for the assessment of therapy responses.

Keywords: skin disease, quality of life, dermatology life quality index, obesity, spondyloarthritis, metabolic syndrome, family history

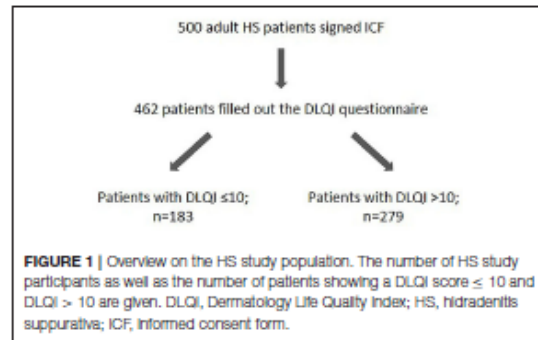
INTRODUCTION

Hidradenitis suppurativa (HS; also known as acne inversa) is a chronically relapsing inflammatory disease with characteristic alterations in skinfolds (1). HS is estimated to affect around 1% of the general population (2–4), with a common onset in the second and third decade of life (5). The axillary, inguinal, and gluteal areas are most commonly affected. Furthermore, the inner thighs, perineal area, and sub- and infra-mammary skin may be involved (1). HS leads to painful cutaneous lesions with malodorous discharge and causes irreversible destruction of normal skin structure. The clinical manifestation varies and includes recurring inflammatory nodules, abscesses, draining fistulas, and scars (1).

Despite the burden caused by HS alterations, the pathogenetic mechanisms underlying the skin inflammation are still obscure (6). The current model implies that initially, hyperplasia of the follicular epithelium leads to stasis, dilatation, and formation of subcutaneous nodules and propagation of bacteria (6, 7). Later in the process, a rupture of the pilosebaceous unit causes deep dermal abscess formation with purulent exudate. At molecular and cellular level, HS skin lesions are characterized by infiltration of immune cells and strong expression of numerous pro-inflammatory cytokines (8–12). The inflammation leads to the destruction of cutaneous architecture and the development of deep sinus tracts and scarring of the affected skin (6, 13). Furthermore, several inflammatory mediators reach the blood and may contribute to comorbid disorders (14, 15). In fact, HS is frequently associated with both spondyloarthritis and metabolic alterations, which increases the risk of cardiovascular diseases and reduces life expectancy (16–19).

The associated pain, the large amount of purulent secretion, malodor, and disfigurement caused by HS have a profound impact on affected patients, mainly resulting in isolation and fear due to stigmatization in work and personal life (20–25). In 2001, a study by Von der Werth *et al.* with 114 participants indicated that HS causes a reduction in quality of life (QoL) of greater extent than that shown for other skin diseases (20). Additionally, a study with 54 patients by Matusiak *et al.* confirmed these observations and showed that the clinical stage and number of involved areas are relevant factors related to QoL impairment (22). As the awareness and care of patients with HS has changed in recent years, our goal was to characterize the QoL of patients in a large cohort and extend the knowledge regarding parameters associated with a poor QoL.

Abbreviations: BMI, body mass index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; HS, hidradenitis suppurativa; QoL, quality of life.



MATERIALS AND METHODS

Patients

A non-interventional, cross-sectional, mono-centric study with 500 patients suffering from HS was conducted. The patients: (i) visited the Department of Dermatology, Venerology, and Allergology, University Hospital Charité, Berlin, Germany, from February 2012 to November 2017, (ii) provided written informed consent, and (iii) fulfilled the following inclusion criteria: at least 18 years of age and diagnosis of HS. The diagnosis of HS was made by an experienced dermatologist on the basis of clinical presentation according to the diagnostic criteria (26). QoL data from 462 patients (278 women, 184 men) were available, evaluated, and are presented in this manuscript (Figure 1). Missing data were not replaced for analysis. The number of patients that gave information about specific parameters is indicated in the figure legends.

The study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. The written informed consent was obtained from all participants and the study was approved by the clinical institutional review board of Charité University Hospital, Berlin.

Patients' Characteristics

The QoL was analyzed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI; see below). Demographic characteristics, family history, details of the course of HS (e.g., age at onset), clinical data (e.g., blood pressure), details of affected regions, and blood cell counts were also collected. The body mass index (BMI) of each patient was calculated as the weight (kg)/height (m)². Disease severity was assessed using Hurley's 3-stage scale and the Sartorius score. Higher scores indicate greater severity of disease. The most

TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics of the study cohort ($n = 462$).

	HS patients
Age in years	
(Mean \pm SD)	38.8 \pm 10.9
(Range)	18.0–78.4
Sex	
Females (%)	60.2
Males (%)	39.8
BMI	
(Mean \pm SD)	26.9 \pm 5.9
(Range)	17.2–52.6
Smoking habits	
Smoker (%)	66.5
Ex-smoker (%)	18.7
Never smoker (%)	14.8
Disease duration, years	
(Mean \pm SD)	13.4 \pm 9.8
(Range)	0.1–52.9
Sartorius score	
(Mean \pm SD)	49.2 \pm 34.7
(Range)	0–216
Hurley score	
(Mean \pm SD)	1.64 \pm 0.89
(Range)	0–3
Family history of HS	
Positive (%)	33.8
Negative (%)	66.2

BMI, body mass index; HS, hidradenitis suppurativa; SD, standard deviation.

important demographic and clinical characteristics are included in **Table 1**.

Dermatology Life Quality Index

DLQI is a self-administered questionnaire that was developed to assess QoL of patients suffering from skin diseases. The questionnaire consists of 10 questions covering six various aspects of life: symptoms and feelings, daily activities, leisure, job and school, personal relationships, and treatment of the disease. Each question is scored from 0 to 3, and the sum of the individual values provides the total score used for evaluation: 0 to 1 = no effect on patient's life, 2–5 = small effect, 6–10 = moderate effect, 11–20 = very large effect, and 21–30 = extremely large effect.

Statistical Analysis

Statistical calculations were performed using SPSS software (IBM, Ehningen, Germany). Continuous variables were described as means \pm standard deviation (SD) or standard error of the mean (SEM). The Mann-Whitey-U-test (two-tailed) was used to compare means. Discontinuous variables were described using percentages of each modality and were analyzed using the Chi-square test. Correlation analyses were performed by means of Spearman's rank correlation test. Statistical significance was achieved if $P < 0.05$ (* $P < 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$).

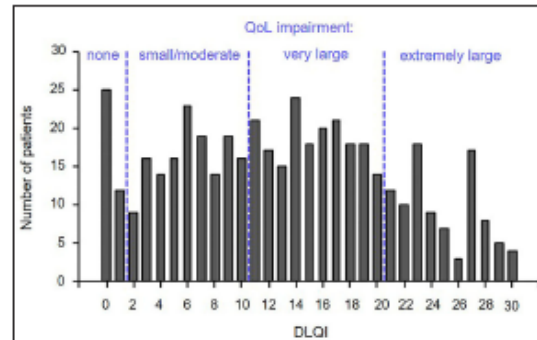


FIGURE 2 | More than half of the patients with HS showed a severe QoL impairment. QoL was assessed by means of the DLQI questionnaire in 462 patients with HS. The numbers of patients scoring a certain DLQI value is indicated. DLQI category: 0–1 = no effect on patient's life, 2–10 = small/moderate effect, 11–20 = very large effect, and 21–30 = extremely large effect. DLQI, Dermatology Life Quality Index; QoL, quality of life.

RESULTS

QoL Impairment

HS is a very complex disease that has a relevant genetic component and involves a physical as well as a psychological level of suffering with a significant mutual influence. To gain a deeper insight into these interactions, we first investigated the impact of HS on the QoL in a German patient cohort comprised of 500 HS patients (**Figure 1**).

The detected mean (\pm SEM) DLQI score of all evaluated HS patients ($n = 462$) was 13.18 (± 0.37), indicating that HS has a profound effect on the lives of patients. A very large (DLQI >10 and ≤ 20) impairment in QoL was noted in 40.3% of patients, whereas 20.1% of patients had an extremely large (DLQI > 20) impairment (**Figure 2**). Highest disturbances in patients' QoL were noted in the context of symptoms and feelings (**Table 2**). In fact, questions focusing on the presence of symptoms like pain, soreness, stinging, or itching (1.56 ± 0.04) and embarrassment or restrictions in self-consciousness (1.57 ± 0.05) achieved the highest score value, indicating the largest impairment.

QoL Impairment Correlates With Severity of HS

Next, we aimed to determine whether there is an association between the clinical manifestation of the disease and QoL. As assumed, the extent of impairment of QoL positively correlated with disease severity, as assessed by the Sartorius score ($r_s = 0.307$; $P = 0.000$) and the Hurley score ($r_s = 0.273$; $P = 0.000$; **Table 3**). Accordingly, we found a significant difference in disease severity between patients with small/moderate (DLQI ≤ 10) vs. very/extremely large (DLQI > 10) QoL impairment (**Figure 3A**). In more detailed analyses, we included information about the potential involvement of right and left axillary, inguinal, and gluteal areas as well as pilonidal sinus. These analyses revealed that DLQI was significantly associated with

TABLE 2 | Mean scores for each DLQI question.

	DLQI question	Mean \pm SEM
1	How itchy, sore, painful or stinging has your skin condition been?	1.56 \pm 0.04
2	How embarrassed or self-conscious have you been because of your skin?	1.57 \pm 0.05
3	How much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden?	1.28 \pm 0.05
4	How much has your skin influenced the clothes you wear?	1.53 \pm 0.05
5	How much has your skin affected your social or leisure activities?	1.21 \pm 0.05
6	How much has your skin made it difficult for you to do any sport?	1.38 \pm 0.06
7	Has your skin prevented you from working or studying?	1.22 \pm 0.06
8	How much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives?	0.90 \pm 0.05
9	How much has your skin caused any sexual difficulties?	1.29 \pm 0.06
10	How much of a problem has the treatment for your skin been?	1.26 \pm 0.05

DLQI, Dermatology Life Quality Index; SEM, standard error of the mean.

TABLE 3 | Correlations between DLQI and selected clinical data.

	Correlation with DLQI
Sartorius score	0.307 (0.000)
Hurley score	0.273 (0.000)
Number of involved regions	0.253 (0.000)
Blood leukocyte count	0.274 (0.000)
Age at onset (years)	-0.007 (0.888)
Age (years)	0.044 (0.345)
BMI	0.167 (0.000)
Waist circumference	0.158 (0.002)

BMI, body mass index; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

The data were tested for correlation using the Spearman's rank correlation analysis. For each field, the Spearman's rank correlation coefficients (and *P*-values) are indicated. Significant *P*-values (*P* < 0.050) are in boldface.

the number of affected body regions ($r_s = 0.253$; $P = 0.000$; **Table 3**). Furthermore, there was also a significant difference in the number of these regions containing nodules or fistulas (but not scars) between patients with small/moderate vs. large QoL impairment (**Figure 3B**).

Localization of Lesions Influences QoL Impairment

We further examined whether there were any differences in the QoL impairment in relation to body sites of clinical manifestation. Interestingly, patients with more profound reduction in QoL had significantly more frequent HS skin alterations at inguinal and gluteal sites (**Figure 4**). Conversely, no significant differences for axillary site or pilonidal sinus involvement were determined between patients with small/moderate ($DLQI \leq 10$) vs. very/extremely large ($DLQI > 10$) QoL impairment (**Figure 4**).

Impairment of QoL and HS Comorbidities

In the second part of our study, we investigated whether there are further characteristics of HS patients that are associated with a QoL impairment. The patients' age and HS disease duration seem to have no actual impact on QoL, as no difference in

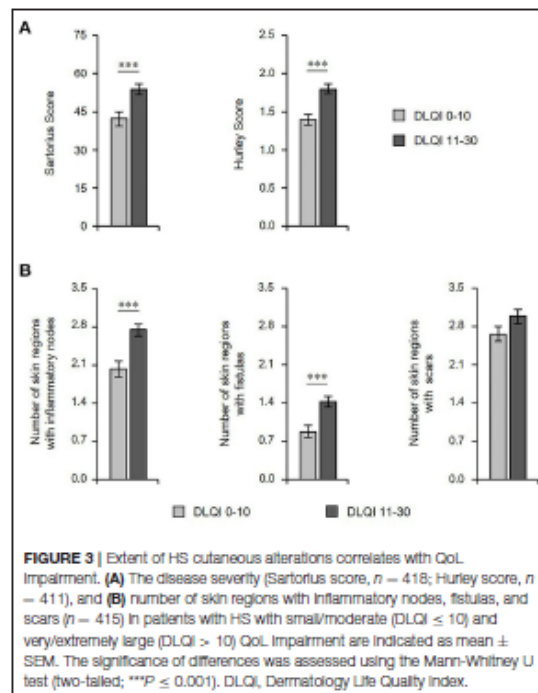
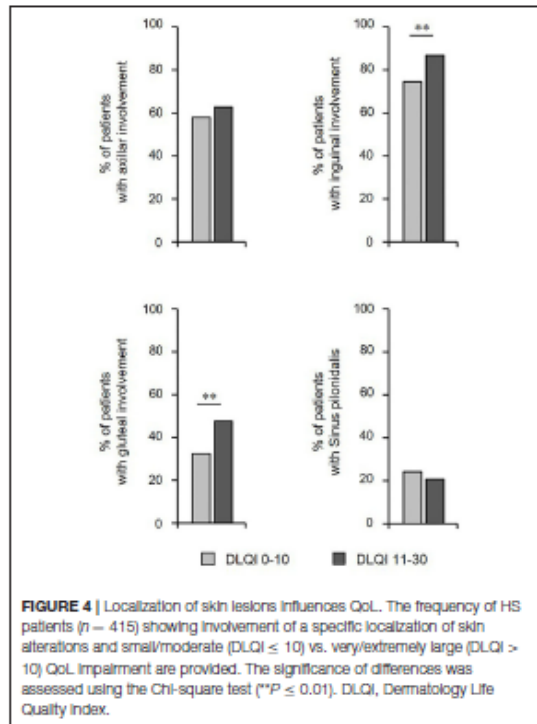


FIGURE 3 | Extent of HS cutaneous alterations correlates with QoL impairment. **(A)** The disease severity (Sartorius score, $n = 418$; Hurley score, $n = 411$), and **(B)** number of skin regions with inflammatory nodes, fistulas, and scars ($n = 415$) in patients with HS with small/moderate ($DLQI \leq 10$) and very/extremely large ($DLQI > 10$) QoL impairment are indicated as mean \pm SEM. The significance of differences was assessed using the Mann-Whitney U test (two-tailed; *** $P \leq 0.001$). DLQI, Dermatology Life Quality Index.

these parameters between patients with small/moderate ($DLQI \leq 10$) vs. very/extremely large ($DLQI > 10$) QoL impairment was detected (**Figure 5A**). Moreover, there were no differences in DLQI scores between patients with vs. those without positive family history for HS or between female and male HS patients (**Figure 5B**).

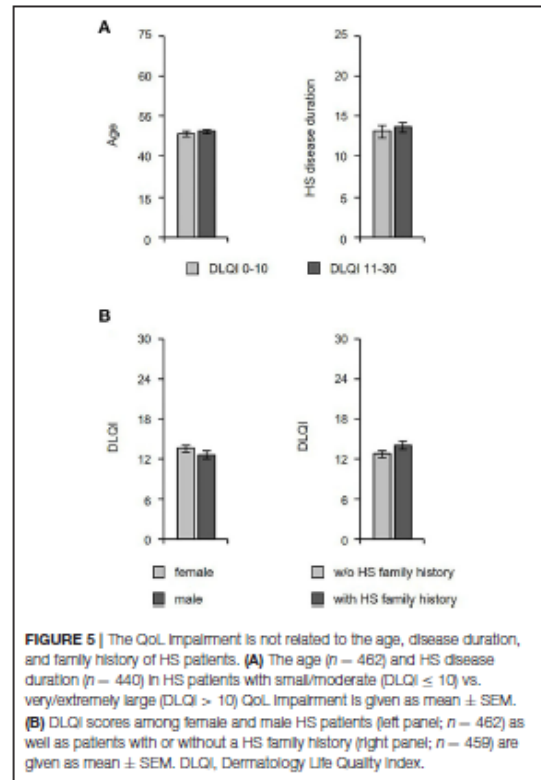
However, our analyses revealed a significant association between QoL and BMI ($r_s = 0.167$; $P = 0.000$), as well as between QoL and waist circumference ($r_s = 0.158$; $P = 0.002$; **Table 3**). We found a larger waist circumference (for women



95.2 ± 2.0 vs. 101.2 ± 1.4 ; $P = 0.023$ / for men 100.3 ± 1.6 vs. 105.8 ± 2.2 ; $P = 0.066$) and a higher BMI (Figure 6A) in patients with very/extremely large vs. small/moderate QoL impairment. Accordingly, a significant difference in DLQI score between patients with BMI < 25 and BMI ≥ 30 (11.61 ± 0.71 vs. 14.98 ± 0.62 ; $P = 0.000$) was detected. Furthermore, we discovered that HS patients with very frequent/permanent back pain had larger QoL impairment (Figure 6B). On the other side, the frequency of patients with very frequent/permanent back pain was significantly higher among patients with very/extremely large compared to those with small/moderate QoL impairment (Figure 6C). Interestingly, when considering the location of back pain, the patients with very/extremely large QoL impairment suffered more frequently from lower back pain (Figure 6D).

DLQI and Treatment

We were also interested in determining whether the prescribed therapeutic regimen had any implications on QoL. Surprisingly, there were no significant differences in terms of the proportion of patients that had previously undergone abscess lancing, resection surgery, or antibiotic treatment between patients with small/moderate vs. very/extremely large QoL impairment (Figure 7A). Accordingly, there were no significant differences in DLQI scores between patients who had vs. those who had not undergone resection surgery and between patients who have been



prescribed antibiotic treatment vs. those who were left without those treatments (Figure 7B). Interestingly, our analyses even showed that the QoL impairment was even larger in the group undergone abscess lancing in the past (Figure 7B).

DISCUSSION

Hidradenitis suppurativa is a common chronic disease affecting the intertriginous skin areas. Previously, the Jemec group and the Szepietowski group indicated that HS has a negative impact on QoL (20, 22). Our results, based on a larger number of patients, suggest that now, 10–20 years later, HS still leads to a profound impairment in the QoL of individuals afflicted with the disease. In fact, HS has a large or extremely large negative effect on QoL in $\sim 60\%$ of patients. Importantly, patients with HS have a significantly lower QoL compared to patients with other chronic skin diseases (Table 4), including alopecia areata (27, 28), acne vulgaris (29, 30), vitiligo (31, 32), atopic eczema (33, 34), psoriasis vulgaris (35, 36), and non-melanoma skin cancer (37, 38).

Jemec *et al.* noted that the highest proportion of physical disability resulted from the soreness and pain induced by HS (20). In fact, the presence of pain but not odor seems to be a crucial contributor to QoL impairment (39, 40), and pain

severity correlated significantly with DLQI (41, 42). Moreover, embarrassment and diminished self-consciousness led to a considerable extent of QoL impairment in our patient cohort. Furthermore, the restriction in the choice of clothing due to skin inflammation appears to be another relevant problem. That, in turn might have a negative impact on self-realization and thereby self-consciousness.

Jemec *et al.* and Matusiak *et al.* also determined that QoL impairment clearly correlates with the severity of skin alterations including the number of lesions (20, 22), a fact that was confirmed by further studies (43–45) and was also observed in our study involving a large patient cohort. In this context, a very recently published study showed a positive correlation of QoL impairment with IHS4 (42). Moreover, we also found that anogenital localization of HS skin alterations has a substantial negative impact on QoL, an observation that was very recently published by Jørgensen *et al.* (45). This localization may have a profound effect not only on the psychological comfort of patients with HS, but also on common aspects of physical impairment (e.g., profound pain, malodorous secretion, and limited mobility). Our detailed analyses of the association between QoL impairment and disease severity revealed that

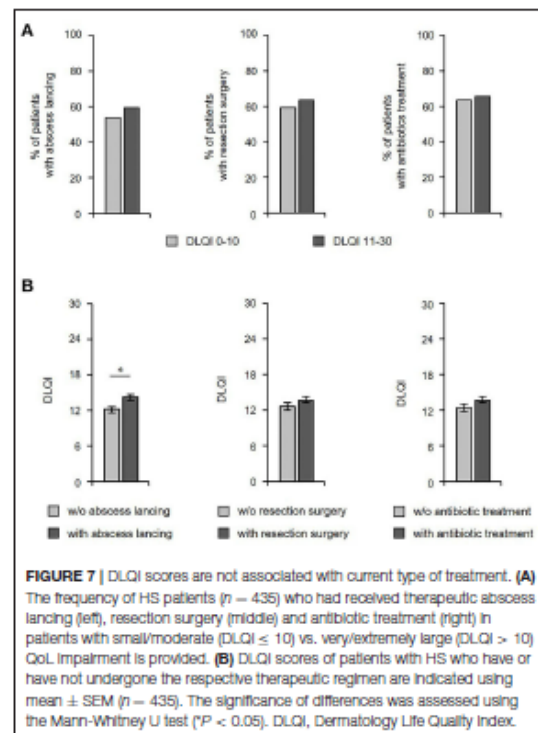
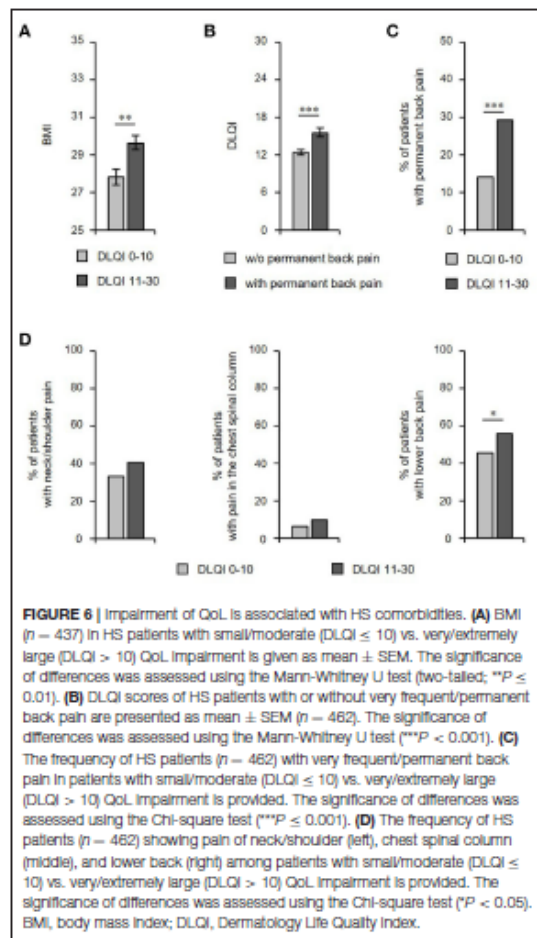


TABLE 4 | DLQI scores reported for different skin disorders.

Disease	HS	Alopecia areata	Acne vulgaris	Vitiligo	Atopic eczema	Psoriasis vulgaris	NMSC
DLQI score (mean \pm SD)	13.18 \pm 7.99	6.3 \pm 6.3 7.9 \pm 7.6	5.1 \pm 4.2 8.2 \pm 4.8	4.3 \pm 4.9 5.2 \pm 5.4	6.6 \pm 5.4 8.3 \pm 5.9	6.9 \pm 6.3 10.8 \pm 7.1	2.4 \pm 2.7 4.1 \pm 4.3
References	Current study	(27, 28)	(29, 30)	(31, 32)	(33, 34)	(35, 36)	(37, 38)

DLQI, Dermatology Life Quality Index; HS, hidradenitis suppurativa; NMSC, non-melanoma skin cancer; SD, standard deviation.

nodules or fistulas, but not scars, have a large negative impact on QoL.

Our study indicates that there is an association between QoL impairment and HS comorbidities. In fact, we did not only detect a positive correlation between DLQI score and BMI as well as waist circumference, but we also found a higher BMI in patients with a large QoL impairment. Furthermore, we detected a significant difference with regards to back pain between patients with small/moderate vs. large QoL reduction. These results were related to lower back pain, in particular. It should be noted that there was no association between QoL impairment and patients' age or a positive family history for HS.

Interestingly, there were no differences between patients with small/moderate vs. large QoL impairment with regards to classical therapeutic procedures (resection surgery, antibiotic treatment) in our study. These data suggest that classical treatment options for HS do not lead to a long-lasting improvement in the patient's QoL. This highlights the necessity of a consequent implementation of the recently approved HS therapy, which is anti-TNF- α antibody. In fact, adalimumab and its biosimilars are approved for the treatment of moderate to severe HS and adalimumab has been shown to improve QoL in clinical studies as well as in clinical practice (46). Moreover, further research in HS is needed to develop new treatments that provide more effective relief for patients with this distressing, extremely debilitating disease. In this context, we firmly believe that offering psychological guidance to these patients may help improve acceptance of the skin condition and ameliorate therapeutic results.

In summary, our study revealed that HS causes profound impairment in patients' QoL. The degree of this impairment correlated with the severity of skin alterations, in particular, with the number of affected regions, anogenital localization, and the presence of nodules and fistulas. Furthermore, QoL reduction was associated with elevated BMI and back pain. In view of the extent of QoL impairment in patients with

HS, we recommend implementing the DLQI instrument when deciding on the appropriate treatment strategy and in assessing the therapeutic response.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The main data are presented within tables and figures of the article. Further data will be made available upon request according to the legal possibilities by the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the clinical institutional review board (Ethikkommission) of Charité University Hospital, Berlin, Germany. Written informed consent was obtained from all participants.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SS-B: design of the study, conceptual idea of the manuscript, data collection and analysis, and drafting of the manuscript. AT: data collection and analysis and drafting of the manuscript. SB, JH-M, and BF: conceptual idea of the manuscript and revision of the manuscript. KW: contribution to data curation, revision of the manuscript, and editing of manuscript. KW: visualization of the results and revision of the manuscript. RS: conceptual idea of the manuscript, statistical analysis, and revision of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge Anne Schulze, Brigitte Ketel, Beate Pust, and Julia Triebus for technical support at the Charité, Berlin.

REFERENCES

- Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. (2020) 6:18. doi: 10.1038/s41572-020-0149-1
- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. (1996) 35:191-4. doi: 10.1016/S0190-9622(96)90321-7
- Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. (2020) 183:990-8. doi: 10.1111/bjd.19435
- Sachdeva M, Shah M, Alavi A. Race-specific prevalence of hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg*. (2021) 25:177-87. doi: 10.1177/1203475420972348
- Schneider-Burrus S, Lux G, van der Linde K, Barbus S, Huss-Marx J, Tsaousi A, et al. Hidradenitis suppurativa - prevalence analyses of German statutory health insurance data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2021) 35:e32-5. doi: 10.1111/jdv.16783
- Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. (2020) 183:999-1010. doi: 10.1111/bjd.19556
- Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nistico SP. Cytokine pathways and investigational target therapies in hidradenitis suppurativa. *Int J Mol Sci*. (2020) 21:8436. doi: 10.3390/ijms21228436
- 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. *Exp Dermatol*. (2010) 19:533-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00915.x
- Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol*. (2011) 186:1228-39. doi: 10.4049/jimmunol.0903907
- Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Ruddle I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol*. (2018) 178:761-7. doi: 10.1111/bjd.16019
- Scala E, Di Caprio R, Cacciapuoti S, Caiazzo G, Fusco A, Tortorella E, et al. A new T helper 17 cytokine in hidradenitis suppurativa: antimicrobial and proinflammatory role of interleukin-26. *Br J Dermatol*. (2019) 181:1038-45. doi: 10.1111/bjd.17854
- Wolk K, Brembach TC, Simaitė D, Bartnik E, Cacinotta S, Pokrzywka A, et al. Activity and components of the G-CSF pathway in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. (2021). doi: 10.1111/bjd.19795. [Epub ahead of print].

13. Witte-Handel E, Wolk K, Tsaousi A, Irmer MI, Mossner R, Shomroni O, et al. The IL-1 pathway is hyperactive in hidradenitis suppurativa and contributes to skin infiltration and destruction. *J Invest Dermatol.* (2019) 139:1294–305. doi: 10.1016/j.jid.2018.11.018
14. Matusiak L, Szczech J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepletowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76:670–5. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.042
15. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, Witte-Handel E, Babel N, Zelenak C, et al. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2017) 177:1385–93. doi: 10.1111/bjd.15424
16. Schneider-Burrus S, Witte-Haendel E, Christou D, Rigoni B, Sabat R, Diederichs G. High prevalence of back pain and axial spondyloarthritis in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* (2016) 232:606–12. doi: 10.1159/000448838
17. Rondags A, van Straalen KR, Arends S, van der Zee HH, Prens EP, Spoorenberg A, et al. High prevalence of clinical spondyloarthritis features in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80:551–4 e551. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.028
18. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS ONE.* (2012) 7:e31810. doi: 10.1371/journal.pone.0031810
19. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Substantially reduced life expectancy in patients with hidradenitis suppurativa: a finnish nationwide registry study. *Br J Dermatol.* (2019) 180:1543–4. doi: 10.1111/bjd.17578
20. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2001) 144:809–13. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04137.x
21. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of Life Group of the French Society of D. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol.* (2007) 56:621–3. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.061
22. Matusiak L, Bieniek A, Szepletowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* (2010) 90:264–8. doi: 10.2340/00015555-0866
23. Kurek A, Peters EM, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 67:422–8, 428 e421. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.024
24. Kurek A, Johanne Peters EM, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2013) 11:743–9, 743–50. doi: 10.1111/ddg.12067
25. Matusiak L. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *Br J Dermatol.* (2020) 183:e171–7. doi: 10.1111/bjd.16603
26. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHSS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* (2017) 177:1401–9. doi: 10.1111/bjd.15748
27. Zhang M, Zhang N. Quality of life assessment in patients with alopecia areata and androgenetic alopecia in the People's Republic of China. *Patient Prefer Adherence.* (2017) 11:151–5. doi: 10.2147/PPA.S121218
28. Abedini R, Hallaji Z, Lajevardi V, Nasimi M, Karimi Khaledi M, Tohidini HR. Quality of life in mild and severe alopecia areata patients. *Int J Womens Dermatol.* (2018) 4:91–4. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.07.001
29. Richter C, Trojahn C, Hillmann K, Dobos G, Kanti V, Vogt A, et al. Sensitivity to change of the Dermatology Life Quality Index in adult females with facial acne vulgaris: a validation study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31:169–74. doi: 10.1111/jdv.13757
30. Ghaderi R, Saadatjoo A, Ghaderi F. Evaluating of life quality in patients with acne vulgaris using generic and specific questionnaires. *Dermatol Res Pract.* (2013) 2013:108624. doi: 10.1155/2013/108624
31. Ingordo V, Cazzaniga S, Medri M, Raone B, Diggiuseppe MD, Musumeci ML, et al. To what extent is quality of life impaired in vitiligo? A multicenter study on Italian patients using the dermatology life quality index. *Dermatology.* (2014) 229:240–7. doi: 10.1159/000363407
32. Morales-Sanchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero MI, Olguin-García MG, Jurado-Santa Cruz F. Impact of vitiligo on quality of life. *Actas Dermosifiliogr.* (2017) 108:637–42. doi: 10.1016/j.adengl.2017.06.001
33. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrease in health-related quality of life. *Int J Dermatol.* (2002) 41:151–8. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01436.x
34. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Te Wildt B, Dieris B, et al. Suicidal ideation in adult patients with atopic dermatitis: a German cross-sectional study. *Acta Derm Venereol.* (2017) 97:1189–95. doi: 10.2340/00015555-2741
35. Augustin M, Langenbruch A, Gutknecht M, Reich K, Korber A, Maassen D, et al. Definition of psoriasis severity in routine clinical care: current guidelines fail to capture the complexity of long-term psoriasis management. *Br J Dermatol.* (2018) 179:1385–91. doi: 10.1111/bjd.17128
36. Schmitt J, Kuster D. Correlation between Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores and Work Limitations Questionnaire (WLQ) allows the calculation of percent work productivity loss in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* (2015) 307:451–3. doi: 10.1007/s00403-015-1567-x
37. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg.* (2004) 30:525–9. doi: 10.1097/00042728-200404000-00013
38. Abedini R, Nasimi M, Noormohammad Pour P, Moghtadaie A, Tohidini HR. Quality of life in patients with non-melanoma skin cancer: implications for healthcare education services and supports. *J Cancer Educ.* (2019) 34:755–9. doi: 10.1007/s13187-018-1368-y
39. Matusiak L, Szczech J, Kaaz K, Lelonek E, Szepletowski JC. Clinical characteristics of pruritus and pain in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* (2018) 98:191–4. doi: 10.2340/00015555-2815
40. Alavi A, Farzanfar D, Lee RK, Almutairi D. The contribution of malodour in quality of life of patients with hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg.* (2018) 22:166–74. doi: 10.1177/1203475417745826
41. 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. doi: 10.1684/ejd.2019.3552
42. Krajewski PK, Matusiak L, von Stebut E, Schultheis M, Kirschner U, Nikolakis G, et al. Quality-of-life impairment among patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study of 1795 patients. *Life.* (2021) 11:34. doi: 10.3390/life11010034
43. Alavi A, Anoshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. *Am J Clin Dermatol.* (2015) 16:61–5. doi: 10.1007/s40257-014-0105-5
44. Kluger N, Ranta M, Serlachius M. The burden of hidradenitis suppurativa in a cohort of patients in Southern Finland: a pilot study. *Skin Appendage Disord.* (2017) 3:20–7. doi: 10.1159/000455236
45. Jorgensen AR, Holm JG, Ghazanfar MN, Yao Y, Ring HC, Thomsen SF. Factors affecting quality of life in patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* (2020) 312:427–36. doi: 10.1007/s00403-019-02025-5
46. Fotiadou C, Vakilis E, Ioannides D. Spotlight on adalimumab in the treatment of active moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* (2016) 9:367–72. doi: 10.2147/CCID.S93619

Conflict of Interest: SS-B has received research grants, or honoraria for participation in advisory boards, clinical trials or as speaker for one or more of the following: AbbVie, Biogen IDEC, La Roche-Posay, Novartis Pharma, Parexel, and UCB Pharma. SB and JH-M were employees of AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG at the time of publication development, may own AbbVie stock, and are currently employed at Sanofi Aventis Deutschland GmbH. KWo has received research grants, travel grants, consulting honoraria or lecturer's honoraria from AbbVie, Biogen IDEC, Celgene, Charité Research Organisation, Dr. Willmar Schwabe, Flexopharm, Janssen-Cilag, Novartis Pharma, Pfizer, Sanofi-Aventis, TFS Trial Form Support, and UCB Pharma. BF is an employee of AbbVie and may own AbbVie stock. RS has received research grants, scientific awards, or honoraria for participation in advisory boards, clinical trials or as speaker for one or more of the following: AbbVie, AMGEN, Bayer, Biogen IDEC, Boehringer Ingelheim Pharma, Celgene, Charité Research Organisation, CSL Behring, Dr. Willmar Schwabe, Flexopharm, Janssen-Cilag, La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique, Novartis Pharma, Parexel, Pfizer, Sanofi-Aventis, TFS Trial Form Support, and UCB Pharma. The evaluation of patient data was partly supported

by AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG contributed in writing, reviewing, and approval of the final version. No honoraria or payments were made for authorship.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Schneider-Burrus, Tsaousi, Barbus, Huss-Marp, Witte, Wolk, Fritz and Sabat. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

4.2. Publikation 2

Wolk K, Wenzel J, **Tsaousi A**, Witte-Händel E, Babel N, Zelenak C, Volk HD, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R. *Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol. 2017 Nov; 177(5):1385-1393. doi: 10.1111/bjd.15424

Impact Factor: 6,13 (2017)

DOI-Link zur Veröffentlichung:

<https://doi.org/10.1111/bjd.15424>

4.3. Publikation 3

Tsaousi A, Witte E, Witte K, Röwert-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 Inflamm.* 2016; 2016:4097574. doi: 10.1155/2016/4097574

Impact Factor: 3,23 (2016)

Research Article

MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations

Athanasia Tsaousi,^{1,2} Ellen Witte,^{1,2} Katrin Witte,^{1,3}
Hans-Joachim Röwert-Huber,⁴ Hans-Dieter Volk,^{3,5} Wolfram Sterry,⁴ Kerstin Wolk,^{1,2,3}
Sylke Schneider-Burrus,⁴ and Robert Sabat^{1,2,6}

¹Interdisciplinary Group of Molecular Immunopathology, Dermatology/Medical Immunology, University Hospital Charité, Berlin, Germany

²Psoriasis Research and Treatment Center, University Hospital Charité, Berlin, Germany

³Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, University Hospital Charité, Berlin, Germany

⁴Department of Dermatology and Allergy, University Hospital Charité, Berlin, Germany

⁵Institute of Medical Immunology, University Hospital Charité, Berlin, Germany

⁶Research Center Immunosciences, University Hospital Charité, Berlin, Germany

Correspondence should be addressed to Robert Sabat; robert.sabat@charite.de

Received 25 May 2016; Accepted 4 September 2016

Academic Editor: Giuseppe Valacchi

Copyright © 2016 Athanasia Tsaousi et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Acne inversa (AI; also designated as hidradenitis suppurativa) is a chronic inflammatory disease with still unknown pathogenesis that affects the intertriginous skin of perianal, inguinal, and axillary sites. It leads to painful nodules, abscesses, and fistulas with malodorous secretion and is frequently associated with metabolic alterations. Here, we demonstrate that one of the most highly upregulated molecules in AI lesions is matrix metalloproteinase 8 (MMP8), an enzyme specialized in the degradation of extracellular matrix components and the HDL component apolipoprotein A-I. Granulocytes, which were present in AI lesions, secreted high amounts of MMP8 especially after TNF- α stimulation. Furthermore, activated fibroblasts but not keratinocytes were found to express MMP8. The high lesional MMP8 levels were accompanied by elevated blood levels that positively correlated with TNF- α blood levels and disease severity assessed by Sartorius score, especially with the number of regions with inflammatory nodules/abscesses and fistulas. Additionally, we found a negative correlation between blood MMP8 and HDL-cholesterol levels, suggesting a contributory role of MMP8 in metabolic alterations in AI. In summary, we demonstrate elevated MMP8 levels in AI lesions, suggest their role in skin destruction and metabolic alterations, and recommend the use of MMP8 as blood biomarker for AI disease activity assessment.

1. Introduction

Acne inversa (AI, also referred to as hidradenitis suppurativa) is a chronic inflammatory skin disease with common onset in the second or third decade of life [1, 2]. Estimates of the prevalence of AI have varied, ranging from less than 1 percent to 4 percent [3, 4]. AI primarily occurs on intertriginous skin. The axilla and the inguinal, gluteal, and perianal area are the most common affected sites. The inner thighs, perineal

areas, sub- and inframammary skin, and gluteal cleft are additional sites for involvement [1, 2]. The clinical manifestation progresses from nodules and inflamed lesions with deep abscesses to chronic, draining sinus tracts and bands of severe scar formation. The associated pain, large amount of purulent exudate, malodor, and disfigurement contribute to a profound psychosocial impact of the disease on affected patients [3, 5, 6]. Additionally, AI is frequently associated with metabolic alterations that might increase the risk of

cardiovascular disorders and reduce the life expectancy [7, 8]. An early and accurate diagnosis would allow the initiation of a treatment plan aimed at minimizing the risk of progression to disabling, end-stage disease. However, as of today, on average 12 years pass between first symptoms and accurate diagnosis [9].

The pathogenesis of AI is still widely unknown. The current model implies that the follicular occlusion of the pilosebaceous unit by infundibular hyperkeratosis leads to dilatation and rupture of the unit as initial steps [1]. At very early stages of the disease, there is already a slight perifollicular infiltration of immune cells [10]. Chronic AI lesions feature immune cell infiltration and strong expression of numerous proinflammatory cytokines like TNF- α and IL-17A [11]. The inflammation seems to increase the destruction of skin architecture and the development of deep fistulating sinuses [12].

Currently, the disease severity of AI can be assessed by using two clinical scores. The Hurley classification is a simple system that divides AI into three severity grades for each area involved [13]. Originally, the score was designed to help decide if surgery is indicated. However, it is static and not suitable for the assessment of inflammatory aspects of the disease. Secondly, the Sartorius score [14] with its modified versions [15, 16] is a dynamic score that takes into account numerous parameters including the number of affected regions, the type of cutaneous alteration, lesion diameters, and the presence of healthy skin between lesions. The Sartorius score yields a count between zero (inactive disease) and about 250. It requires some experience and its alterations may result from changes in various aspects of the disease. Furthermore, to a certain extent both scores lack objectivity, with the final evaluation being dependent on the examiner's interpretation of the physical findings. In our study we aimed to investigate the possible suitability of MMP8 as blood biomarker that could be exactly and easily quantified and help to assess disease activity in AI. Furthermore, we wanted to explore the cellular source of MMP8 as well as its role in AI pathogenesis.

2. Materials and Methods

2.1. Patients. Skin biopsies for gene expression analyses by means of polymerase chain reaction on reversely transcribed RNA (RT-qPCR) were obtained from 8 control participants, 10 patients with AI, and 10 patients with psoriasis. The skin biopsies of AI patients were taken from surgically excised skin areas and such biopsies were also used for immunohistochemistry (IHC). Blood plasma and serum were obtained from 20 control participants [27 to 57 years old (mean \pm SD: 39.0 \pm 9.3 years), 25% male] and from 21 patients with AI [22 to 56 years old (mean \pm SD: 41.7 \pm 11.6 years), 10% male, Sartorius score: 52.9 \pm 40.9 (mean \pm SD)]. There were no significant differences in age or sex distribution between control participants and AI patients. All skin and blood samples were approved by the clinical institutional review board of the Charité university hospital, Berlin, and written consent was obtained from all participants. The study

was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

2.2. Cell Culture. Human blood was diluted 1 to 5 with RPMI medium and stimulated or not (control) with 10 ng/mL IFN- γ , 5 ng/mL TNF- α , 5 ng/mL IL-1 β , 10 ng/mL IL-6, 10 ng/mL IL-17A, or 20 ng/mL IL-22 for 4 h to activate neutrophilic granulocytes. Primary dermal fibroblasts (Lonza/Life Technologies/Promocell) and primary human keratinocytes (Lonza) were cultured in FGM-2 medium and KGM-Gold medium, respectively (both from Lonza), according to the suppliers instructions and as previously described [17, 18]. Fibroblasts were stimulated or not (control) with 10 ng/mL IFN- γ , 5 ng/mL TNF- α , 10 ng/mL IL-17A, 50 ng/mL IL-19, or 20 ng/mL IL-24 for 24 h. Keratinocytes were stimulated or not (control) with 10 ng/mL TNF- α , 10 ng/mL IL-17A, 10 ng/mL IL-22, or indicated combinations thereof for 6 h. All cytokines mentioned above were purchased from R&D Systems.

2.3. RT-qPCR. Tissue homogenization, isolation of total cellular RNA, mRNA reverse transcription, and qPCR analysis were done as previously described [19, 20]. Detection systems using fluorescent probes were purchased from Applied Biosystems. Expression values were normalized to abundance of mRNA transcripts of the house-keeping gene human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase 1 (HPRT).

2.4. ELISA. Detection of human MMP8 (lithium heparin plasma), TIMP-4 (lithium heparin plasma), TNF- α (serum), and resistin (EDTA plasma) was performed using Quantikine systems from R&D Systems. Quantification of plasma lipids was carried out using Cobas 8000 modular analyzer series, Roche Diagnostics GmbH.

2.5. IHC. Skin biopsies were fixed in 10% neutral buffered formalin, embedded in paraffin, routinely processed, sectioned at 5 μ m, and stained with antibodies (Ab) recognizing myeloperoxidase (Dako). Detection of primary Ab binding was performed using biotinylated polyclonal rabbit anti-rat IgG, streptavidin horseradish peroxidase and AEC+ substrate (all from DAKO), or the LSAB2 System-HRP kit (DAKO); counterstaining was done with hematoxylin.

2.6. Statistical Analysis. Data are presented as the mean \pm SEM. For further analyses, SPSS 19.0 software (IBM) was used. Results from patients/control participants were analyzed using the Mann-Whitney *U* test (two-tailed). Correlations were analyzed based on Spearman's rank correlation test. Results on primary cell cultures were tested using the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test (two-tailed).

3. Results

3.1. MMP8 Is Strongly Expressed in Lesional AI Skin. The mechanisms associated with the development and progression of AI lesions (Figure 1(a)) are still enigmatic. To identify potential key players in these processes, we first individually quantified the expression of a broad range of immune

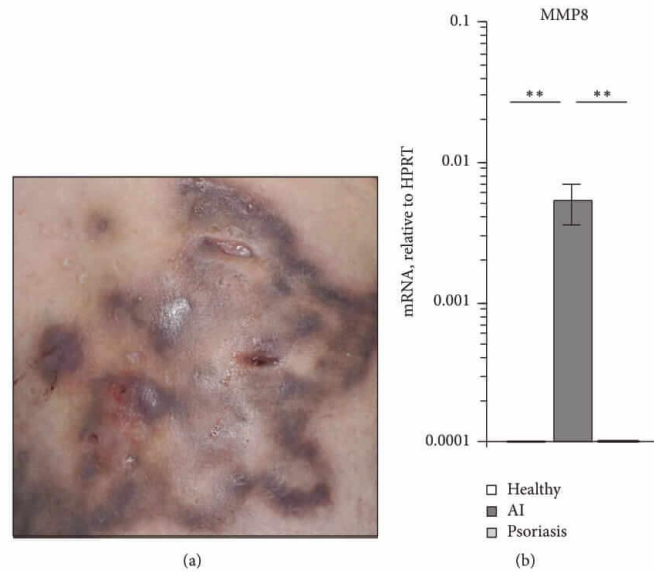


FIGURE 1: MMP8 expression is elevated in lesional skin of AI patients. (a) Picture of affected gluteal skin of a 53-year-old patient suffering from AI with inflammatory lesions and fistulas. (b) MMP8 expression was analyzed in biopsies from skin of 8 healthy control donors and the lesional skin of 10 AI and 10 psoriasis patients by RT-qPCR. Mean data \pm SEM are shown. Significance of differences was analyzed using the Mann-Whitney U test (two-tailed; ** $P < 0.01$).

parameters in affected skin of AI patients and skin from control participants. From 25 investigated mediators [IL-4, IL-6, IL-13, IL-20, IL-25, IL-33, IL-34, IL-12 p35, IL-23 p19, p40, IFN- γ , GM-CSF, CCL2, CCL8, CCL17, CCL20, CCL22, CCL26, CXCL2, CXCL9, CXCL10, CXCL11, β -defensin (BD)-1, BD3, metalloproteinase (MMP) 8, and CD54], MMP8 was the parameter with the highest upregulation in AI lesion compared to skin from control participants. MMP8 (also referred to as collagenase 2) is an enzyme specialized in the degradation of extracellular matrix components [21]. The elevated expression of MMP8 in lesional AI skin may therefore be involved in the development of draining sinus tracts and the destructive character of this disease. Interestingly, increased MMP8 expression was specific for AI lesions and not observed in affected skin of patients with psoriasis, a chronic inflammatory skin disease without sinus tract development (Figure 1(b)).

3.2. TNF- α Is a Strong MMP8 Inducer. Next, we focussed on MMP8 production. MMP8 is known to be stored in secondary granules within neutrophilic granulocytes and secreted in its active form [21]. Because marked presence of neutrophilic granulocytes was found in AI lesions (Figure 2(a)), we firstly investigated different AI-relevant cytokines for their ability to induce MMP8 secretion from neutrophilic granulocytes. As demonstrated in Figure 2(b), it was predominantly TNF- α and, to a lesser extent, IL-1 β that raised the release of MMP8 in whole blood assay. This TNF- α effect could not be amplified by IL-17A. Also,

we investigated whether TNF- α can as well induce MMP8 expression in skin-resident tissue cells. Interestingly, dermal fibroblasts but not epidermal keratinocytes showed MMP8 expression after TNF- α stimulation (Figures 3(a) and 3(b)). Activation of keratinocytes with a mix of TNF- α , IL-17, and IL-22, a very potent activator for these cells [22], did not result in significant MMP8 mRNA expression either (Figure 3(b)).

3.3. MMP8 Levels Are Markedly Increased in the Blood of AI Patients. Then, we asked whether the high MMP8 levels in lesional AI skin were accompanied by elevated systemic levels. The analyses of blood samples from 21 AI patients and 20 control participants disclosed a significant increase of MMP8 in the blood plasma of AI patients (Figure 4). Interestingly, there were no differences in the blood levels of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) 4 between AI patients and control participants (Figure 4).

3.4. MMP8 Blood Levels Positively Correlate with AI Severity. The analysis of potential relationships of MMP8 blood levels with clinical symptoms revealed that MMP8 blood levels positively and significantly correlated with AI severity assessed by Sartorius score (Table 1). Further analyses revealed an association between MMP8 blood levels and the number of regions with inflammatory nodules and fistulas, but not with scars (Table 1). There was no correlation between MMP8 blood levels and duration of illness, age at AI onset, or patient age (Table 1 and data not shown), suggesting that MMP8

TABLE 1: MMP8 blood levels positively correlate with AI activity.

	Sartorius score	Number of affected areas with infl. nodes	Number of affected areas with fistulas	Number of affected areas with scars	Duration of AI
Spearman's correlation coefficient	0.454	0.514	0.486	-0.025	0.103
<i>P</i> value	0.039	0.017	0.026	0.913	0.666

MMP8 levels were quantified by ELISA in blood from 21 AI patients and were correlated with disease activity measures and duration of AI collected from the same patients. The correlation coefficients and *P* values from Spearman's correlation analysis are given.

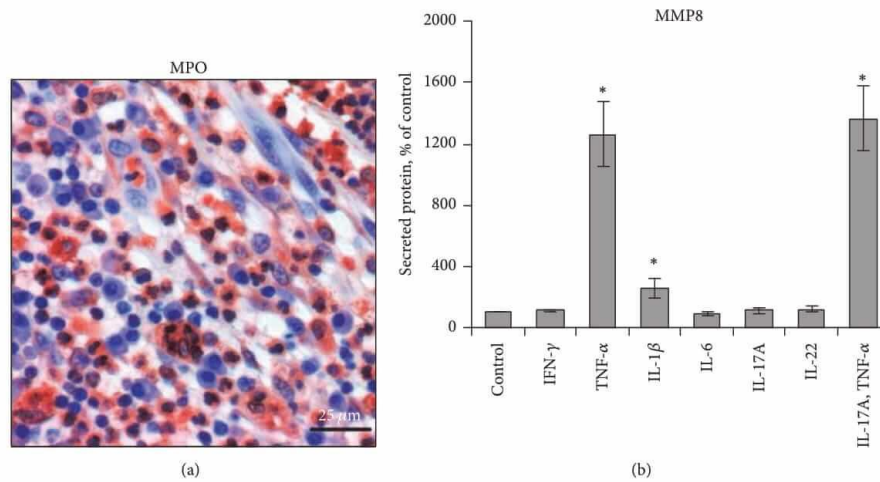


FIGURE 2: TNF- α stimulates the release of MMP8 from neutrophilic granulocytes. (a) Biopsies from AI lesions were analyzed by IHC. Staining of myeloperoxidase, an enzyme abundantly expressed in neutrophilic granulocytes, in skin sections counterstained with hematoxylin is shown. Scale bar = 25 μ m. (b) Human blood cultures were stimulated with the indicated AI-relevant cytokines or were left unstimulated (control) for 4 h. MMP8 concentrations in cell-free supernatants were quantified by ELISA and demonstrated as percent of control. Data from 5 experiments are shown (mean \pm SEM). Significance of differences between control versus stimulation groups was analyzed using the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test (two-tailed; * $P < 0.05$).

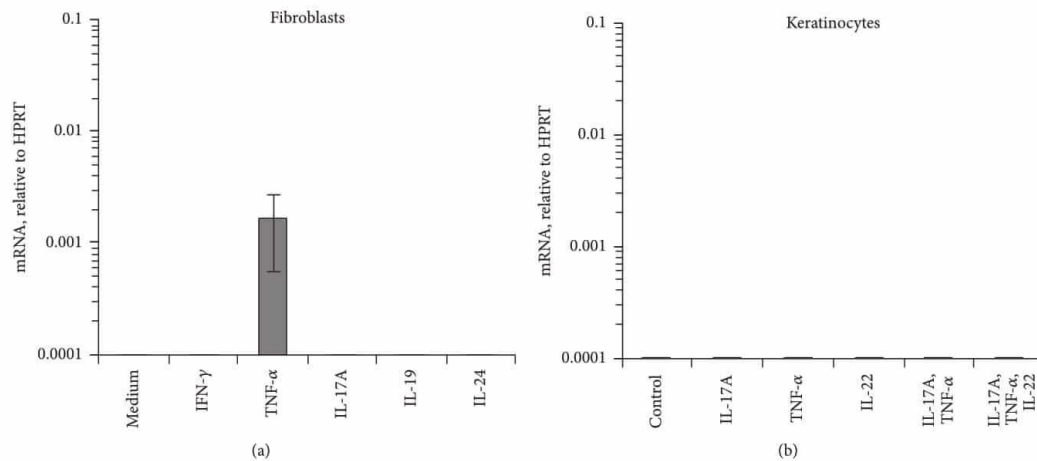


FIGURE 3: Activated fibroblasts but not keratinocytes express MMP8. Primary human dermal fibroblasts (a) and keratinocytes (b) were treated with AI-relevant cytokines as indicated or were left unstimulated (control). Expression was analyzed by RT-qPCR. Data from 3 experiments are shown (mean \pm SEM).

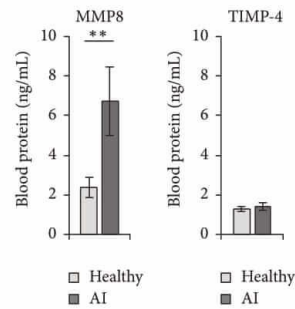


FIGURE 4: MMP8 levels are markedly increased in the blood of AI patients. MMP8 and TIMP-4 blood plasma levels of 20 healthy control donors and 21 AI patients were analyzed by ELISA. Mean data \pm SEM are shown. Significance of differences was analyzed using the Mann-Whitney U test (two-tailed; ** $P < 0.01$).

levels are associated with the inflammatory activity in this disease.

3.5. MMP8 Blood Levels Are Associated with Metabolic Alterations. To get hints for further roles of MMP8 in AI, we analyzed levels of several mediators in blood of AI patients and correlated them with MMP8 blood levels. As demonstrated in Figure 5(a), a clear positive association between MMP8 and TNF- α blood levels was observed, matching very well our results showing TNF- α as key MMP8 inducer (Figures 2(b) and 3(a)). Interestingly, we also found a specific negative correlation between MMP8 and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol blood levels (Figure 5(b)). Furthermore, there was a positive association between levels of MMP8 and resistin (Figure 5(c)), a cysteine-rich adipose tissue-derived peptide hormone that accelerates the accumulation of LDL in artery walls. Overall, the last data suggest a pathogenetic role of MMP8 in the metabolic alterations of AI patients.

4. Discussion

AI is a disease with still unknown pathogenesis and inadequate therapeutic options. It destructs axillary, inguinal, gluteal, and perianal regions of very young people, causing profound pain, large amounts of purulent and malodorous exudate, and metabolic alterations, and results in reduced quality of life, social isolation, and diminished life expectancy. Evidence for pathogenetically relevant molecules that at the same time are useful as blood biomarkers for more exact quantification of AI disease severity may facilitate the development of novel therapies for these patients. The results demonstrated in this manuscript suggest that MMP8 is such a molecule.

We show a strong upregulation of MMP8 in AI lesion compared to skin from healthy controls and psoriasis patients. MMP8 is mainly produced by neutrophilic granulocytes [21] and this very well matches the observed strong dermal infiltration of AI lesions by neutrophils and the large

purulent exudates in these patients. In contrast, neutrophilic infiltration is limited to epidermal Munro's microabscesses in psoriasis, and purulence exudates are absent in this disease. Regarding MMP8 production, we additionally demonstrated that TNF- α is a potent inducer of MMP8 in neutrophilic granulocytes and, moreover, exerts this effect also on fibroblasts. Accordingly, there was a strong positive correlation between MMP8 and TNF- α blood levels. It is possible that bacterial products induce TNF- α production in lesional monocytes, macrophages, and neutrophilic granulocytes and contribute to elevated MMP8 expression.

The major substrate of MMP8 is the collagen type 1 that forms large collagen fibers in most connective tissues, including the dermis, giving these tissues rigidity and elasticity [21, 23]. We assume that degradation of this extracellular matrix component by MMP8 in AI lesions might lead to the development of skin cavities (abscesses and draining sinus tracts), as very recently demonstrated for cavities developing in lung tissue during human pulmonary tuberculosis [24]. Due to the lack of cutaneous MMP8 expression in psoriatic lesions, abscesses and draining sinus tracts are absent in psoriasis.

In the last part of our study we demonstrated that the high lesional MMP8 levels in AI were accompanied by elevated MMP8 blood levels. Importantly, these levels positively correlated with disease activity, in particular with their inflammatory components. We suggest that MMP8 blood quantification should be incorporated in future clinical trials. The currently used methods for evaluating the disease activity are often time-consuming (especially with Sartorius' grading system) and undoubtedly subjective; deviations commonly occur when assessment is conducted by different physicians and centers. What is currently needed are laboratory parameters useful for accurate AI staging, for decision of the therapeutic regimen, and for assessment of treatment efficacy.

Interestingly, our study also revealed an association between MMP8 and metabolic alterations in AI patients. In fact, MMP8 blood levels negatively correlated with HDL-cholesterol, an antiatherogenic lipid. Accordingly, Salminen et al. described that MMP8 affects the structure and antiatherogenic function of apolipoprotein (apo)A-I, the main protein component of HDL particles [25]. Proteolytic modification of apoA-I by MMP8 has been found to impair the first steps of reverse cholesterol transport, leading to increased accumulation of cholesterol in blood vessel walls [25]. Furthermore, we observed a strong positive correlation between MMP8 and resistin blood levels. There is quite clear evidence that resistin plays an important role in atherosclerosis. It stimulates proinflammatory cytokine expression in human monocytic cells [26] and increases adhesion molecule expression and chemokine production by endothelial cells [27, 28], leading to immune cell extravasation and development of atherosclerotic plaques.

In summary, our results demonstrate the strong presence of MMP8 in skin lesions and blood of AI patients and suggest the pathogenetic involvement of this molecule in skin and systemic alterations observed in AI patients. Moreover, we propose the use of MMP8 as biomarker for AI disease activity.

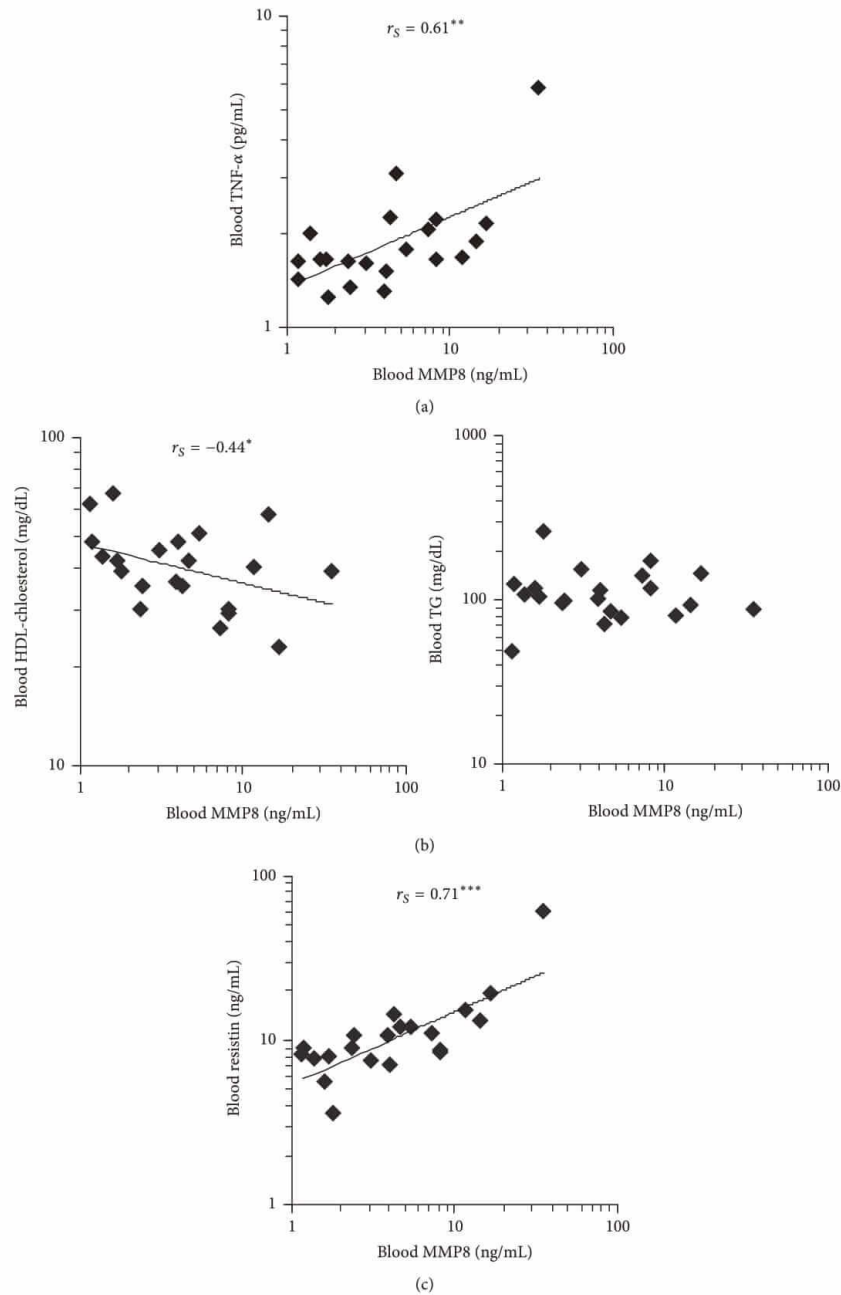


FIGURE 5: MMP8 blood levels correlate with metabolic alterations in AI patients. Concentrations of MMP8, TNF- α , HDL-cholesterol, triglycerides (TG), and resistin were quantified in blood from 21 AI patients. Data were subjected to Spearman's rank correlation analysis. r_s (Spearman's rank correlation coefficient) is indicated (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$).

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' Contributions

Sylke Schneider-Burrus and Robert Sabat contributed equally to this work and are co-last authors.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Brigitte Ketel, Annette Buss, and Anne Schulze for excellent technical assistance. Support of the blood biomarker study was received from the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, <https://www.bmbf.de/>) (Grant 01ZX1312A to Kerstin Wolk and Robert Sabat). Furthermore, the work was partly supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft (Grant SFB 650 TP Z2 to Hans-Dieter Volk).

References

- [1] G. B. E. Jemec, "Clinical practice. Hidradenitis suppurativa," *The New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 2, pp. 158–164, 2012.
- [2] H. H. van der Zee, J. D. Laman, J. Boer, and E. P. Prens, "Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments," *Experimental Dermatology*, vol. 21, no. 10, pp. 735–739, 2012.
- [3] Ł. Matusiak, A. Bieniek, and J. C. Szepietowski, "Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 62, no. 4, pp. 706–708.e1, 2010.
- [4] B. G. Vazquez, A. Alikhan, A. L. Weaver, D. A. Wetter, and M. D. Davis, "Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 133, no. 1, pp. 97–103, 2013.
- [5] A. Kurek, E. M. J. Peters, R. Sabat, W. Sterry, and S. Schneider-Burrus, "Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa," *Journal of the German Society of Dermatology*, vol. 11, no. 8, pp. 743–750, 2013.
- [6] A. Kurek, E. M. J. Peters, A. Chanwangpong, R. Sabat, W. Sterry, and S. Schneider-Burrus, "Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 67, no. 3, pp. 422–e1, 2012.
- [7] R. Sabat, A. Chanwangpong, S. Schneider-Burrus et al., "Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 2, Article ID e31810, 2012.
- [8] T. Tzellos, C. C. Zouboulis, W. Gulliver, A. D. Cohen, P. Wolkenstein, and G. B. E. Jemec, "Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies," *British Journal of Dermatology*, vol. 173, no. 5, pp. 1142–1155, 2016.
- [9] G. B. E. Jemec and A. B. Kimball, "Hidradenitis suppurativa: epidemiology and scope of the problem," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 73, no. 5, supplement 1, pp. S4–S7, 2015.
- [10] M. V. Laffert, P. Helmbold, J. Wohlrab, E. Fiedler, V. Stadie, and W. C. Marsch, "Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis," *Experimental Dermatology*, vol. 19, no. 6, pp. 533–537, 2010.
- [11] K. Wolk, K. Warszawska, C. Hoeflich et al., "Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa," *The Journal of Immunology*, vol. 186, no. 2, pp. 1228–1239, 2011.
- [12] J. Kryczka and J. Boncela, "Leukocytes: the double-edged sword in fibrosis," *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 652035, 10 pages, 2015.
- [13] H. J. Hurley, "Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus," in *Dermatologic Surgery*, R. H. Roegnick and H. H. Roegnick, Eds., pp. 717–743, Marcel Dekker, New York, NY, USA, 1989.
- [14] K. Sartorius, J. Lapins, L. Emtestam, and G. B. E. Jemec, "Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa," *British Journal of Dermatology*, vol. 149, no. 1, pp. 211–213, 2003.
- [15] J. Revuz, "Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis," *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, vol. 134, no. 2, pp. 173–174, 2007.
- [16] K. Sartorius, L. Emtestam, G. B. E. Jemec, and J. Lapins, "Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity," *British Journal of Dermatology*, vol. 161, no. 4, pp. 831–839, 2009.
- [17] K. Wolk, S. Kunz, E. Witte, M. Friedrich, K. Asadullah, and R. Sabat, "IL-22 increases the innate immunity of tissues," *Immunity*, vol. 21, no. 2, pp. 241–254, 2004.
- [18] K. Wolk, K. Witte, E. Witte et al., "IL-29 is produced by T(H)17 cells and mediates the cutaneous antiviral competence in psoriasis," *Science Translational Medicine*, vol. 5, no. 204, Article ID 204ral29, 2013.
- [19] E. Witte, G. Kokolakis, K. Witte et al., "Interleukin-29 induces epithelial production of CXCR3A ligands and T-cell infiltration," *Journal of Molecular Medicine*, vol. 94, no. 4, pp. 391–400, 2016.
- [20] K. Wolk, H. Mitsui, K. Witte et al., "Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function," *Clinical Cancer Research*, vol. 20, no. 21, pp. 5507–5516, 2014.
- [21] E. Dejonckheere, R. E. Vandenbroucke, and C. Libert, "Matrix metalloproteinase8 has a central role in inflammatory disorders and cancer progression," *Cytokine and Growth Factor Reviews*, vol. 22, no. 2, pp. 73–81, 2011.
- [22] E. Witte, G. Kokolakis, K. Witte et al., "IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 134, no. 11, pp. 2757–2767, 2014.
- [23] R. Khokha, A. Murthy, and A. Weiss, "Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity," *Nature Reviews Immunology*, vol. 13, no. 9, pp. 649–665, 2013.
- [24] C. W. M. Ong, P. T. Elkington, S. Brilha et al., "Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis," *PLoS Pathogens*, vol. 11, no. 5, Article ID e1004917, 2015.
- [25] A. Salminen, P. Åström, J. Metso et al., "Matrix metalloproteinase 8 degrades apolipoprotein A-I and reduces its cholesterol efflux capacity," *The FASEB Journal*, vol. 29, no. 4, pp. 1435–1445, 2015.

- [26] N. Silswal, A. K. Singh, B. Aruna, S. Mukhopadhyay, S. Ghosh, and N. Z. Ehtesham, "Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 334, no. 4, pp. 1092–1101, 2005.
- [27] Y. Cho, S.-E. Lee, H.-C. Lee et al., "Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 1, pp. 99–109, 2010.
- [28] S. Parolini, A. Santoro, E. Marcenaro et al., "The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues," *Blood*, vol. 109, no. 9, pp. 3625–3632, 2007.

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. Publikationsliste

1. *Features associated with quality of life impairment in hidradenitis suppurativa patients.* Schneider-Burrus S*, **Tsaousi A***, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, Fritz B, Sabat R. *Front. Med.* (2021) 8:676241. doi: 10.3389/fmed.2021.676241

* These authors share first authorship

IF: 3,90 (2019)

2. *Hidradenitis suppurativa - prevalence analyses of German statutory health insurance data.* Schneider-Burrus S, Lux G, van der Linde K, Barbus S, Huss-Marp J, **Tsaousi A**, Wasem J, Wolff B, Sabat R. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan;35(1):e32-e35. doi: 10.1111/jdv.16783

IF: 5,248 (2019)

3. *The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction.* Witte-Händel E, Wolk K, **Tsaousi A**, Irmer ML, Mößner R, Shomroni O, Lingner T, Witte K, Kunkel D, Salinas G, Jodl S, Schmidt N, Sterry W, Volk HD, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pokrywka A, Döcke WD, Schneider-Burrus S, Sabat R. *J Invest Dermatol.* 2019 Jun;139(6):1294-1305. doi: 10.1016/j.jid.2018.11.018

IF: 7,143

4. *Acne inversa/hidradenitis suppurativa: An update.* Sabat R, **Tsaousi A**, Rossbacher J, Kurzen H, Fadaï T, Schwichtenberg U, Schneider-Burrus S, Kokolakis G, Wolk K. *Hautarzt.* 2017 Dec;68(12):999-1006. doi: 10.1007/s00105-017-4082-5

IF: 0,663

5. *Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa.* Wolk K, Wenzel J, **Tsaousi A**, Witte-Händel E, Babel N, Zelenak C, Volk HD, Sterry W, Schneider-Burrus S, Sabat R. *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1385-1393. doi: 10.1111/bjd.15424

IF: 6,13

6. *MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations.* **Tsaousi A**, Witte E, Witte K, Röwert-Huber HJ, Volk HD, Sterry W, Wolk K, Schneider-Burrus S, Sabat R. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:4097574. doi: 10.1155/2016/4097574

IF: 3,23

7. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Robert Sabat möchte ich zunächst für die Überlassung des Themas, sowie die damit verbundene Möglichkeit der Anfertigung meiner Promotionsarbeit in der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Molekulare Immunpathologie und an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin, danken. Herr Dr. med. Robert Sabat führte mich nicht nur an das Thema, sondern auch an die Denkart der wissenschaftlichen Arbeit heran und ist stets Vorbild durch sein Fachwissen, Engagement und seinen großartigen Charakter. Ich bedanke mich auch ganz herzlich für die allseits exzellente und vielfältige Unterstützung und Betreuung durch immerwährende Diskussionsbereitschaft, Anregungen, sowie die durchgehend interessanten und lehrreichen Gespräche.

Prof. Dr. Hans-Dieter Volk möchte ich an dieser Stelle für seine Bereitschaft, die Betreuung dieser Arbeit von Seiten der Humboldt-Universität zu übernehmen und die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit, sehr danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Sylke Schneider-Burrus für ihre engagierte und herzliche Betreuung und wertvolle Diskussionen während der Promotion. Ihre konstruktive Kritik und ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft waren mir bei der Erstellung und dem erfolgreichen Gelingen der Publikationen und der Zusammenfassung eine sehr große Hilfe.

Ein herzliches Dankeschön gilt Frau Dr. rer. nat. Katrin Witte Frau und Dr. rer. nat. Ellen Witte-Händel für die fachlich hervorragenden Diskussionen, die wertvollen Ratschläge, Denkanstöße und hochwertigen Tipps oder Anmerkungen bei der Erstellung der Manuskripte und Zusammenfassung und die Hilfe beim Korrekturlesen.

Für die wertvolle Hilfe bezüglich methodischer Erläuterung, Demonstration und Durchführung bedanke ich mich recht herzlich bei Annette Buss (Genexpressionsanalysen) sowie bei Beate Pust, Brigitte Ketel und Anne Schulze (ELISA-Messungen).

Ich bedanke mich für die Unterstützung im Projekt bei PD Dr. Kerstin Wolk, welche die Grundlagenforschung und Methodenetablierung betreut.

Meinen besonderen Dank möchte ich Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi und Herrn Prof. Dr. med. Torsten Zuberbier für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Promotionsarbeit an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité- Universitätsmedizin Berlin und das große Interesse an meiner Arbeit aussprechen.

Weiterhin möchte ich meinen ärztlichen Kollegen, insbesondere Herrn Dr. med. Georgios Kokolakis, Leiter der Klinischen Forschung und Patientenversorgung (Acne inversa und Psoriasis) für die wertvollen Empfehlungen, die tolle Zusammenarbeit und die schöne Arbeitsstimmung insbesondere bei den Forschungstätigkeiten und Mitbetreuung der Acne inversa-Sprechstunde danken. Allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe danke ich für die Unterstützung.

Mein großer Dank gilt vor allem meiner Familie und meinen Freunden, die alle auf Ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Meinem Ehemann und meiner Tochter, meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für ihre immerwährende Unterstützung, ihr Vertrauen und für ihren unerschütterlichen Glauben an mich und ihre Liebe, die mich während der ganzen Zeit begleitet haben.

Abschließend möchte allen Patienten und Kontrollprobanden danken, die diese Arbeit erstmöglich gemacht haben.