

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars E. French

EINFLUSS VON EXPOSOMFAKTOREN
AUF AKNE UND ROSAZEA



Kumulative Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Dermatologie

vorgelegt von

Dr. med. Anne Gürtler

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Fachmentorat: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Lars E. French (geschäftsführender Mentor)
Herr Prof. Dr. Dr. med. Markus Reinholz
Herr Prof. Dr. med. Thilo Schenck

Inhaltsverzeichnis

<u>EINLEITENDE ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>4</u>
<u>FRAGESTELLUNGEN UND SYNOPSSEN DER EINZELPUBLIKATIONEN</u>	<u>8</u>
AKNE.....	8
ROSAZEA	19
<u>AUSBLICK.....</u>	<u>30</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>31</u>
<u>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS</u>	<u>35</u>
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>42</u>
<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>43</u>

Einleitende Zusammenfassung

Der Begriff Exposom setzt sich aus den englischen Wörtern *exposure* und *genome* zusammen. Er wurde erstmals 2005 von Christopher Wild, dem emeritierten Direktor der International Agency for Research on Cancer (IARC), verwendet.¹ Er definierte das Exposom als die Summe aller Umwelteinflüsse, denen ein Individuum im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist. Miller und Jones definierten den Begriff 2014 als kumulatives Maß aller Umwelteinflüsse und der damit verbundenen biologischen Reaktionen im menschlichen Körper während der gesamten Lebensspanne, einschließlich der Einflüsse von Ernährung und Lebensstil.² (Abbildung 1)

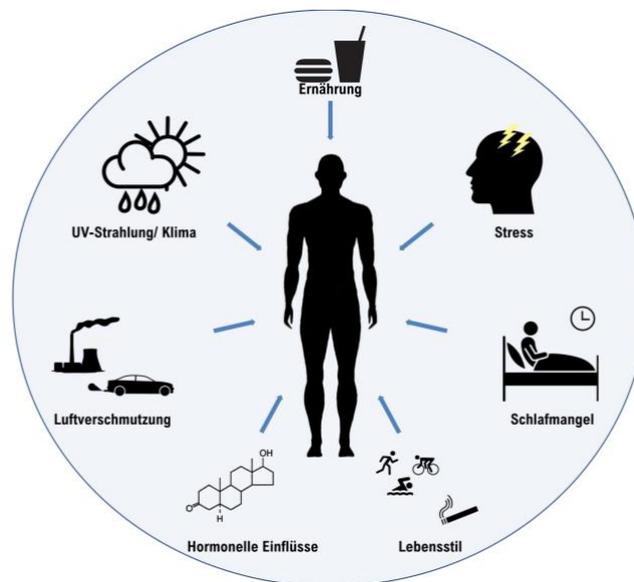


Abbildung 1: Einfluss von Exposomfaktoren auf den menschlichen Körper.

Gürtler A. Akne und Ernährung, *State of the Art, Kompendium Dermatologie 2021*; 35–41 | © 2021. Thieme.

Bei der Entstehung von Erkrankungen spielen Umweltfaktoren in bis zu 70% - 90% eine Rolle.³ Die Haut als Grenzorgan ist zahlreichen dieser Einflüsse ausgesetzt. Erst seit kurzem wird die Rolle von Exposomfaktoren in der Dermatologie untersucht. Krutmann et al. konzentrierten sich 2017 auf den Einfluss des Exposoms bei der Hautalterung und identifizierten folgende Faktoren als relevant: ultraviolette (UV) Strahlung, sichtbares Licht/Infrarotlicht, Luftverschmutzung, Rauchen, Ernährung, Hautpflege.⁴ Dieses Konzept wurde 2018 auf entzündliche Hauterkrankungen übertragen. Drenó et al. definierten ein „Akne-Exposom“, die

Summe aller Umweltfaktoren, die das Auftreten, die Dauer, und den Schweregrad von Akne beeinflussen. Sechs Hauptkategorien wurden hierbei identifiziert: Ernährung, Hautpflege, Medikamente, Umweltverschmutzung/Schadstoffe, Klima/UV-Strahlung und psychische Faktoren/Stress.⁵

Insbesondere Fragen zum Lebensstil, vor allem zu den Themen Ernährung und Hautpflege, prägen die täglichen Gespräche mit Patienten mit entzündlichen Gesichtsdermatosen.^{6,7} Viele dieser Fragen können jedoch aufgrund fehlender Evidenz oft nur unzureichend beantwortet werden. Die vorliegende Habilitationsschrift thematisiert den Einfluss ausgewählter Exposomfaktoren bei Patienten mit Akne und Rosazea, mit dem Ziel, deren Versorgung im klinischen Alltag durch die gewonnenen Erkenntnisse zu verbessern.

Für beide Patientenkollektive konnten zentrale Aspekte mit klinischer Relevanz herausgearbeitet werden. Die Mehrheit einer Akne- (n=120) und Rosazea- (n=105) Kohorte gab an, dass Ernährung ein subjektiver Einflussfaktor auf die jeweilige Hauterkrankung darstellt (80,8% Akne; 70,0% Rosazea).⁸ Beide Kollektive konnten dabei subjektive Ernährungstrigger eindeutiger als hautgesundheitsfördernde Nahrungsmittel benennen. Dies veranlasste weiterführende klinische Studien bei Aknepatienten, um mögliche Nahrungsmittel mit positivem Einfluss auf den klinischen Schweregrad zu identifizieren. Nach einer ausgiebigen Literaturrecherche lag der thematische Fokus auf Omega-3-Fettsäuren aufgrund ihrer vielfältigen gesundheitsfördernden Wirkungen und insbesondere aufgrund ihres anti-entzündlichen Potentials.⁹ In einer großen Querschnittsstudie konnte erstmals gezeigt werden, dass Akne-Patienten einen signifikanten laborchemischen Mangel an Omega-3-Fettsäuren aufweisen.¹⁰ Eine daraufhin durchgeführte Interventionsstudie mit diätetischen Empfehlungen zu einer mediterranen Kost und Fokus auf eine erhöhte Omega-3-Fettsäure-Aufnahme mit oraler Supplementierung konnte bei Aknepatienten einen initial bestehenden laborchemischen

Mangel an Omega-3-Fettsäuren nach 16 Wochen in den Zielbereich anheben. Verschreibungspflichtige Therapien waren während der Studienzeit nicht erlaubt. Klinisch nahm die mittlere Anzahl an entzündlichen Hautveränderungen im Gesicht über 16 Wochen signifikant ab.¹¹

Bei Rosazea Patienten konnte eine deutschlandweite epidemiologische Studie zeigen, dass die subjektiven Symptome der Betroffenen wie Brennen, Spannungsgefühl und Juckreiz der Haut von den Behandlern oft zu spät als krankheitsrelevant erkannt werden und viele Jahre bis zur Diagnosestellung und Therapieeinleitung vergehen.¹² Als relevanteste Trigger der Rosazea wurden Temperaturschwankungen und UV-Strahlung definiert. Diese Studie wurde unter anderem in der aktuellen deutschen Rosazea Leitlinie zitiert.¹³ Die Lebensqualität der betroffenen Patienten korrelierte nicht nur mit dem Schweregrad der Erkrankung, sondern interessanterweise auch mit der Anzahl der verordneten Präparate. All diese Aspekte sollten im klinischen Alltag berücksichtigt werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass 45% von 777 untersuchten Rosazea-Patienten okuläre Begleitsymptome aufwiesen.¹⁴ Augenbeschwerden können hierbei der Diagnosestellung einer Rosazea voran gehen oder erst im Laufe von kutanen Beschwerden auftreten. Die Erhebung von okulären Beschwerden findet sich auch in der aktualisierten Schweregraddefinition der Rosazea wieder.¹⁵

Ein zentraler Aspekt jedes Therapieplans bei Rosazea Patienten sind Empfehlungen zur Hautpflege.¹⁶ Im Rahmen klinischer Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass eine auf den Hauttyp abgestimmte Pflegeroutine, bestehend aus Mizellenwasser, Pflegecreme mit Lichtschutzfaktor, zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptome der Rosazea führen kann. Objektive Messmethoden zeigten zudem eine signifikante Reduktion des Gesichtserythems.¹⁷ Eine weitere klinische, kontrollierte Studie konnte unterstreichen, dass allein eine an die Rosazea-Haut angepasste Galenik den Hautbefund verbessern kann.¹⁷

Neben den bereits beschriebenen okulären Beschwerden haben Rosazea-Patienten im Vergleich zu Hautgesunden häufiger gastrointestinale Symptome.¹⁸ Haut- und Darmgesundheit scheinen im Sinne der Darm-Haut Achse eng miteinander verknüpft zu sein.^{19,20,21} Um das Darmmikrobiom von Rosazea-Patienten näher zu charakterisieren, wurden Stuhlproben von Patienten sequenziert. Diese, erstmalig in einer westlichen Rosazea-Kohorte durchgeführte Querschnittsstudie zeigte, dass Rosazea-Patienten im Vergleich zu einer hautgesunden Kontrollgruppe, signifikant reduzierte Diversitätsparameter aufwiesen.²²

Die vorgestellten praxisrelevanten Erkenntnisse tragen dazu bei, einige der häufigsten Fragen im klinischen Alltag bei der Behandlung von Patienten mit Akne und Rosacea besser beantworten zu können. Weitere Studien können auf den vorgestellten Erkenntnissen aufbauen, um die Versorgung der Betroffenen weiter zu verbessern.

Fragestellungen und Synopsen der Einzelpublikationen

Akne

Die Akne vulgaris ist die weltweit häufigste Dermatose mit einer besonders hohen Prävalenz bei Jugendlichen in den westlichen Industrienationen von bis zu 95%.^{23,24} Akne ist eine entzündliche Erkrankung der so genannten Talgdrüsen-Haarfollikel, die sich im Gesicht, am Dekolleté und am oberen Rücken manifestiert.²⁵

Pathophysiologisch besteht ein komplexes, multifaktorielles Zusammenspiel aus erblicher Prädisposition, androgen gesteigerter Talgdrüsenaktivität, verstärkter Hyperkeratose und gestörter Differenzierung der Follikelostien, Freisetzung von Entzündungsmediatoren und eine kutane Dysbalance durch Proliferation von *Cutibacterium (C.) acnes*.²⁶

Je nach vorherrschender Effloreszenz werden drei Ausprägungsformen unterschieden: Acne comedonica, Acne papulopustulosa, Acne conglobata. Die Diagnosestellung erfolgt klinisch.²⁷ Bei speziellen Fragestellungen können weiterführende Untersuchungen ergänzt werden. Eine Ganzkörperinspektion und eine umfassende Anamnese sollten immer erfolgen, da sich eine Akne vulgaris auch als Teilsymptom seltener z.B. autoinflammatorischer Erkrankungen, wie PAPA/PASH, manifestieren kann.²⁸

Die Akne vulgaris führt bei den Betroffenen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und zu einem gehäuften Auftreten von psychiatrischen Komorbiditäten wie Depressionen und Angststörungen.²⁹ Daher sollte frühzeitig eine adäquate Therapie eingeleitet werden. In Abhängigkeit von klinischem Schweregrad, Alter, Vorerkrankungen, Geschlecht, Lebensplanung und Therapieerwartung wird ein individueller Behandlungsplan erstellt. Dabei werden verschiedene Therapiestufen unterschieden: Basistherapie, topische Therapie und systemische Therapie. Stets sollte betont werden, dass es sich bei der Aknetherapie um eine

Langzeittherapie handelt und sich Therapieerfolge oft erst nach Wochen bis Monaten einstellen.²⁶

Insbesondere für leichte und mittelschwere Akneformen steht eine große Auswahl an topischen, verschreibungspflichtigen Therapien zur Verfügung. Hier können folgende Substanzgruppen, oft auch in Kombination, eingesetzt werden: Vitamin-A-Säure-Derivate (u. a. Adapalen, Tretinoin, Trifaroten), Antiseptika (u. a. Benzoylperoxid), Antibiotika (u. a. Clindamycin, Erythromycin). Bei schweren Akneformen ist eine Systemtherapie für einen definierten Zeitraum indiziert und muss frühzeitig begonnen werden.³⁰ Eine systemische Therapie kann allein oder begleitend zu einer topischen Therapie erfolgen. Ein wichtiges Ziel ist die Verhinderung von Narbenbildung. Folgende Substanzgruppen können eingesetzt werden: Vitamin-A-Säure-Derivate (Isotretinoin), Antibiotika (u. a. Doxycyclin, Minocyclin). Die Maximalvariante der Akne, die Akne fulminans, sollte initial zudem mit systemischen Steroiden behandelt werden.^{31,32}

Neben der medikamentösen Therapie sollte jede Aknetherapie im Rahmen der Basistherapie auch Empfehlungen zum Lebensstil beinhalten.^{7,33} Die klinische Erfahrung zeigt: Je besser die Patienten über ihre Erkrankung informiert sind, desto größer ist ihre Selbstwirksamkeit im Umgang mit der Erkrankung, desto höher ist ihre Lebensqualität und desto geringer sind die Nebenwirkungen einer verschreibungspflichtigen Therapie.³⁴ All dies kann zu einem schnelleren, besseren und nachhaltigeren Therapieerfolg beitragen.³⁵

Gürtler A, Laurenz S.

The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Feb;20(2):185-202. doi: 10.1111/ddg.14683. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088524.

Der Einfluss der Ernährung auf die Akne vulgaris wurde jahrzehntelang kontrovers diskutiert. Mittlerweile belegt eine solide Evidenz, dass bestimmte Lebensmittelgruppen die Erkrankung verschlimmern können.^{36,37} Melnik et al. zählen die Akne sogar zu den großen Zivilisationserkrankung, neben der Adipositas per magna und der koronaren Herzkrankheit.³⁶ Pathogenetisch wird dem sogenannten westlichen Ernährungsstil eine wichtige Rolle zugeschrieben. (Abbildung 2) Dieser ist geprägt von einem hohen Konsum an Saccharose, oft versteckt in industriell gefertigten Produkten, dem Verzehr von hochverarbeiteten Getreideprodukten, großen Mengen an Molke/Milchprodukten sowie gesättigten Fetten.³⁸ Diese Nahrungsbestandteile führen unter anderem zu einer Freisetzung des Wachstumsfaktors Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1).³⁹

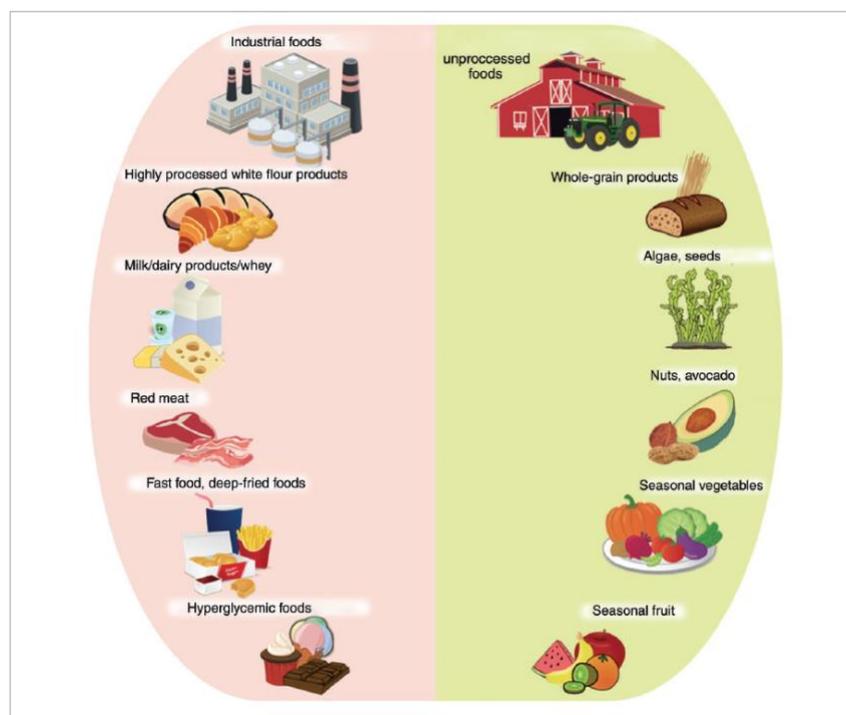


Abbildung 2: Der westliche Ernährungsstil gilt bei Akne als krankheitsfördernd (links, roter Hintergrund). Die Ernährung mit unverarbeiteten, frischen saisonalen und pflanzlichen Grundnahrungsmitteln fördert hingegen die Hautgesundheit (rechts, grüner Hintergrund).

Gürtler A, Laurenz S., *The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Feb;20(2):185-202. doi: 10.1111/ddg.14683. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088524.

IGF-1 wird in der Leber gebildet und stimuliert über membranständige IGF-Rezeptoren anabole Signalwege. Im Kontext der Akne-Erkrankung beeinflussen erhöhte IGF-1-Spiegel auf zellulärer Ebene die Expression der Proteinkinase mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1). (Abbildung 3) mTORC1 ist eine nährstoffsensitive Kinase und gilt als Hauptregulator des Zellwachstums eukaryotischer Zellen und reguliert Stoffwechselvorgänge wie die Lipidbiosynthese. Dies erfolgt durch eine Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors sterol response element binding protein-1 (SREBP-1). SREBP-1 ist ein regulatorisches Protein, welches für die Sebozyten-Differenzierung entscheidend ist. Über diesen Mechanismus induzieren erhöhte IGF-1-Werte direkt eine Seborrhoe, eine der pathogenetischen Säulen der Akne-Erkrankung.⁴⁰

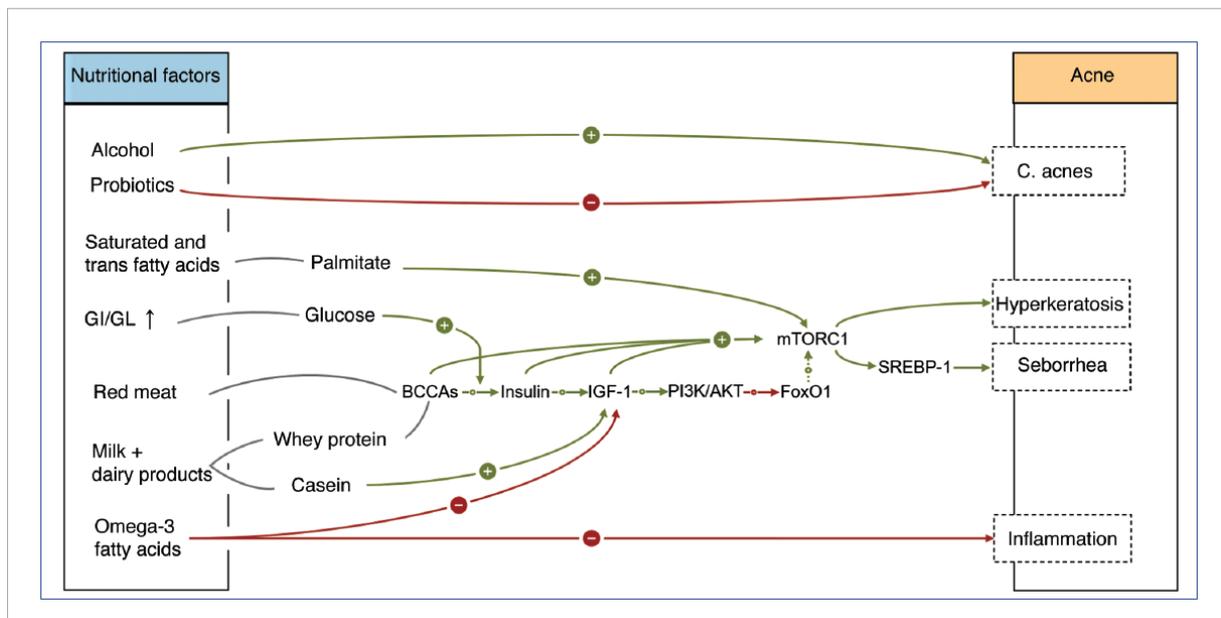


Abbildung 3: Der Einfluss verschiedener Nahrungsmittel auf die Pathogenese der Akne vulgaris. (GI, glykämischer Index; GL, glykämische Last; BCAAs, branched-chain-amino acid; IGF-1, insulin like growth factor 1; PI3K/AKT, Phosphoinositol-3 Kinase/Akt-Signalwegs; FoxO1, forkhead box protein O1; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; SREBP-1, sterol response element binding protein-1; C. acnes, Cutibacterium acnes)

Gürtler A, Laurenz S., The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Feb;20(2):185-202. doi: 10.1111/ddg.14683. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088524.

Neben einer direkten Induktion von mTORC1 führen erhöhte Insulin- und IGF-1-Spiegel auch zu einer indirekten Steigerung der mTORC1-Expression. Über Aktivierung des Phosphoinositol-3-Kinase/Akt-Signalwegs (PI3K/AKT) kommt es durch Phosphorylierung zu einem nukleären Export des Transkriptionsfaktors forkhead box protein O1 (FoxO1).⁴¹ Fox-Proteine binden im Zellkern DNA-Sequenzen von Genen, die für die Zellproliferation und Differenzierung essenziell sind, und regulieren hierdurch ihre Transkription. Durch den nukleären Export von FoxO1 wird die inhibierende Funktion auf mTORC1 aufgehoben und dadurch eine indirekte Aktivierung der Proteinkinase erzielt. Wie zuvor beschrieben, kommt es zu einer Zunahme der Seborrhoe.^{42,43} (Abbildung 3)

Guertler A, Volsky A, Eijkenboom Q, Fiedler T, French LE, Reinholz M. Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. *Nutrients*. 2023 Oct 17;15(20):4405. doi: 10.3390/nu15204405. PMID: 37892480; PMCID: PMC10609993.

Die Untersuchung eines großen Akne-Kollektivs zeigte, dass 80,8% der befragten Patienten der Ernährung einen Einfluss auf das Hautbild zuschrieben. Schokolade, frittierte Speisen, zuckerhaltige und hoch verarbeitete Lebensmittel sowie Milch wurden als Trigger definiert. Im Gegensatz dazu wurden Gemüse, Obst, Nüsse, Vollkornprodukte, Tee und Fisch als der Hautgesundheit zuträglich beschrieben. Insgesamt konnten diätetische Trigger der Akne klarer definiert werden als die der Hautgesundheit zuträglichen Nahrungsmittel. (Abbildung 4)

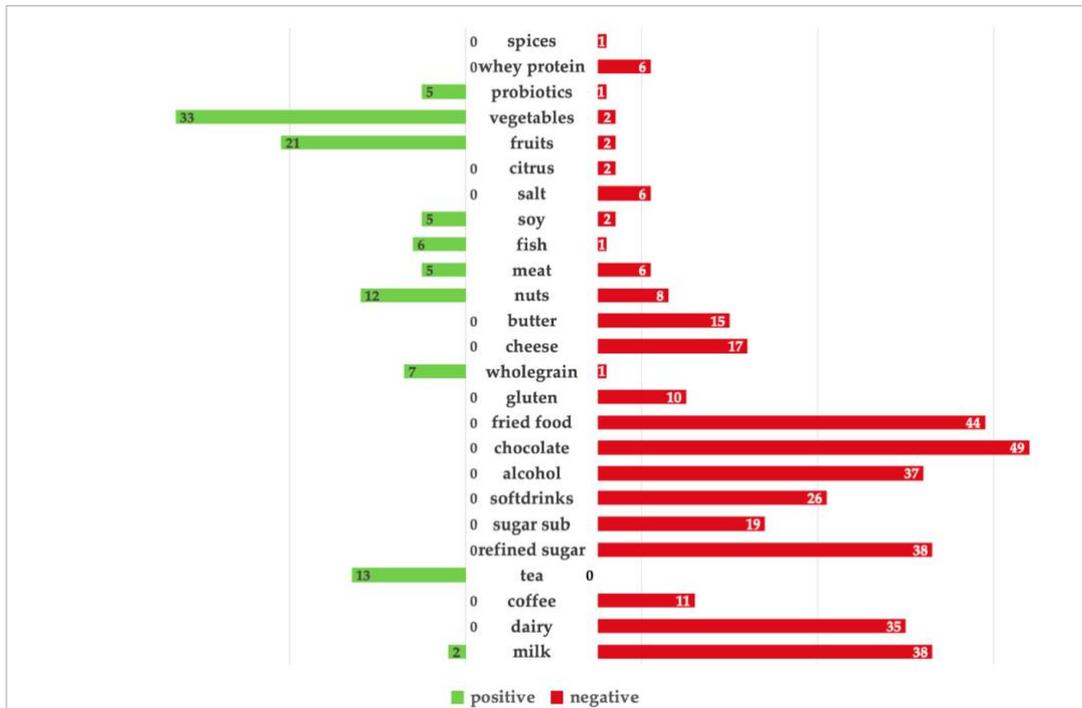


Abbildung 4: Subjektive Bewertung von Aknepatienten (n=120) bezüglich Nahrungsmittel mit negativem (rot) und positivem (grün) Einfluss auf eine Akne. (Zahlenangaben in %)

Guertler A, Volsky A, Eijkenboom Q, Fiedler T, French LE, Reinholz M., Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. Nutrients. 2023 Oct 17;15(20):4405. doi: 10.3390/nu15204405. PMID: 37892480; PMCID: PMC10609993

Der Vergleich von Ernährungsmustern bei Aknepatienten und einer hautgesunden Kontrollkohorte ermöglichte mittels standardisierter Ernährungsfragebögen die Ausarbeitung eines „Acne Nutrition Score“, der eine Risikostratifizierung für Akne auf Basis individueller Ernährungsmuster vorschlägt. (Abbildung 5) So konnten Patienten mit einem erhöhten Akne-Risiko anhand ihres Ernährungsmusters identifiziert und entsprechende (diätetische) Maßnahmen eingeleitet werden.⁸ Hierbei wurden die als Hautgesundheit förderliche diätetische Empfehlungen als mediterrane Diät zusammengefasst werden.⁴⁴

(a)				
ANS—QUESTIONS	CRITERIA	YES	NO	
1. Do you drink water .	≥5x/day			
2. Do you eat fresh fruit .	≥2x/day			
3. Do you drink coffee .	≥1x/day			
4. Do you eat vegetables .	≥5x/week			
5. Do you drink unsweetened tea .	≥5x/week			
6. Do you eat cheese .	≥3x/week			
7. Do you eat bread .	≥1x/week			
8. Do you eat whole-grain pasta .	≥1x/week			
9. Do you eat oats .	≥3x/month			
10. Do you eat dairy products .	≥3x/month			
11. Do you eat cooked fruits .	≥1x/month			
12. Do you drink wine .	≥1x/month			
13. Do you eat ham .	≤3x/month			
TOTAL SCORE (total number of "yes" answers)				
(b)				
Score	AG, n (%)	ACG, n (%)	OR	p-VALUE
≤7 points	102 (91.9)	9 (8.1)	14.48	<0.001
≥8 points	18 (43.9)	23 (56.1)		
(n = number, green = daily frequencies, blue = weekly frequencies, red = monthly frequencies); ≤7 points → Increased risk; ≥8 points → Decreased risk.				

Abbildung 5: Inhaltliche Zusammensetzung des Akne-Nutrition-Score (ANS) (a). Höhere Werte korrelieren mit einem verminderten Risiko einer Akne (b). (AG, Akne Gruppe; ACG, Akne Control Gruppe; n, number; OR, Odds Ratio)

Guertler A, Volsky A, Eijkenboom Q, Fiedler T, French LE, Reinholz M., *Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. Nutrients.* 2023 Oct 17;15(20):4405. doi: 10.3390/nu15204405. PMID: 37892480; PMCID: PMC10609993

Eine der häufigsten Fragen von Seiten Betroffener ist, welche Nahrungsmittel aktiv verzehrt werden können, um das Hautbild einer Akne zu verbessern. Hierbei müssen Patienten zunächst darüber aufgeklärt werden, dass einzelne Nahrungsmittel nie eine sonst ungesunde Diät ausgleichen können und daher stets die Gesamtheit aller verzehrten Nahrungsbestandteile betrachtet werden muss. Dennoch gibt es Nährstoffe, die auf Grund ihrer physiologischen entzündungshemmenden und vielfältigen gesundheitsfördernden Funktionen positiven Einfluss auf die Hautgesundheit haben können.⁴⁵ Hierbei wurden Omega-3-Fettsäuren (ω -3 FA) als besonders vielversprechend identifiziert.⁴⁶

Die ω -3 FA Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) gehören zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Sie sind Substrate für die Synthese von antiinflammatorischen Leukotrienen der Gruppe 5 und Prostaglandinen der Gruppe 3 und können zu einer Reduktion von IGF-1 beitragen.⁹ (Abbildung 6)

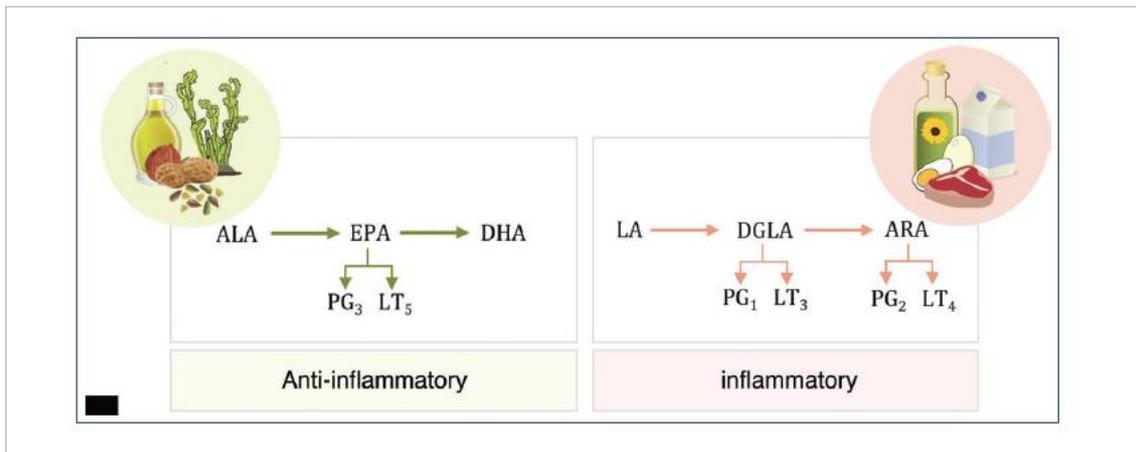


Abbildung 6: Der westliche Ernährungsstil führt zu einem Ungleichgewicht von pro-inflammatorischen gesättigten Omega-6-Fettsäuren und anti-inflammatorischen Omega-3-Fettsäuren, mit einer Ratio von durchschnittlich 20 : 1. Ein optimales Verhältnis sollte bei unter 5 : 1 liegen.⁴⁷ (ALA, Alpha-Linolensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; PG, Prostaglandine; LT, Leukotrien; LA, Linolensäure; DGLA, Dihomogammalinolensäure; ARA, Arachidonsäure)

Abbildung 6 aus Gürtler A, Laurenz S., The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Feb;20(2):185-202. doi: 10.1111/ddg.14683. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088524.

Entsprechend der oben beschriebenen Signalwege könnten ω -3 FA direkten Einfluss auf die Pathophysiologie der Akne haben, indem sie die Entzündungskaskaden und die Seborrhoe beeinflussen. (Abbildung 3) Neuste Studien haben zudem einen modulierenden Einfluss von ω -3 FA auf das Darmmikrobiom bei Patienten mit Akne gezeigt.⁴⁸ ω -3 FA können durch den Verzehr von Leinöl, Rapsöl, Walnüssen, Algen und Samen, insbesondere Chia-, Hanf- und geschroteten Leinsamen, aufgenommen werden. Die in Algen enthaltenen ω -3 FA werden über die Nahrungskette auch an Meeresfische weitergegeben.⁴⁹

Guertler A, Neu K, Fiedler T, Kuna AC, Kämmerer T, Lill D, French LE, Reinholz M. Clinical effects of omega-3 fatty acids on acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Jul;20(7):1023-1027. doi: 10.1111/ddg.14779. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798259.

Die Übersichtsarbeit identifizierte bis dato lediglich drei Interventionsstudien, in denen der klinische Schweregrad der Akne unter oraler ω -3 FA Supplementation untersucht wurde.⁹ (Abbildung 7)

Title	Authors	Year of publication	Form of intervention	Supplements and origin	Daily Dosage	Time period of intervention	Study Visits	Number (n) and gender of patients	Age range (years)	Conditions during intervention	Primary study endpoint	Secondary study endpoints	Randomization?	Control group?	Evaluation of ω -3 FA level?
Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases.	Rubin MG, K Kim and A Logan	2008	Oral Supplementation	EPA (sardines, anchovies) Epigallocatechin gallate (EGCG, green tea extract) Zinc gluconate Selenium Chromium	250 mg 50 mg 3.75 mg 50 µg 50 µg	8 weeks	n = 2 (week 0, 8)	n = 5 3 males 2 females	18–23	No prescribed acne treatments No other supplements or lifestyle changes	Lesion count	Mental health status via Arizona Integrative Outcomes Scale (AIOS)	No	None	No
Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne.	Khayef G et al.	2012	Oral Supplementation	EPA (fish oil) DHA (fish oil) DPA (fish oil)	930 mg 720 mg 174 mg	12 weeks	n = 3 (week 0, 6, 12)	n = 13 13 males	18–40	No "intense" acne treatment No additional intake of ω -3 FA-rich foods	Lesion count	Skin redness (L*a*b*color system; Commission Internationale de L'Eclairage)	No	None	No
Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomized, double-blind, controlled trial	Jung JY et al.	2014	Oral Supplementation	Group 1: EPA (fish oil) DHA (fish oil) Group 2: GLA (borage oil) Group 3: No supplementation	1000 mg 1000 mg 400 mg	10 weeks	n = 10 (week 0, 2, 5, 10)	n = 45 36 males 9 females Group 1: n = 15 Group 2: n = 15 Group 3: n = 15	18–33	No prescribed acne treatment No other supplements No previous systemic acne treatment	Lesion count	Severity grading of facial inflammation based on color photographs (Cunliffe rating system) Patient self-assessment via visual analog scale (VAS) Staining intensity of Interleukin 8 (IL-8) and transforming growth factor (TGF) beta-1	Yes	Yes, but no placebo	No

Abbildung 7: Übersicht der eingeschlossenen prospektiven, interventionellen Studien mit klinischer Evaluation des Schweregrads der Akne. (EPA, Eicosapentaensäure; EGCG, Epigallocatechingallat (Grünteeextrakt); DHA, Docosahexaensäure; DPA, Docosapentaensäure; GLA, Gamma-Linolensäure; w, Wochen; n, Anzahl; ω -3 FS, Omega-3 Fettsäure)

Guertler A, Neu K, Fiedler T, Kuna AC, Kämmerer T, Lill D, French LE, Reinholz M., *Clinical effects of omega-3 fatty acids on acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Jul;20(7):1023-1027. doi: 10.1111/ddg.14779. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798259.

Jung et al. führten die qualitativ hochwertigste Studie durch. In einem randomisierten, kontrollierten Interventionsdesign erhielten 45 Patienten über einen Zeitraum von zehn Wochen 1 g/d EPA und 1 g/d DHA aus Fischöl. Sowohl objektiv als auch subjektiv trat ein Rückgang der entzündlichen Hauteffloreszenzen ein. Zusätzlich konnte eine Abnahme von Entzündungsmediatoren in entnommenen Hautbiopsien der Patienten gezeigt werden.^{50,51}

Aufgrund der dargestellten eingeschränkten Datenlage können bisher keine Empfehlungen zur oralen Supplementation mit ω -3 FA bei Akne ausgesprochen werden, so dass weitere

klinische Studien erforderlich sind. Im Zuge dessen wurden die Limitationen der bisher publizierten Studien herausgearbeitet und die fehlende Spiegelbestimmung von ω -3 FA als ein zentraler Aspekt identifiziert. (Abbildung 7) Spiegelbestimmungen sind wichtig, um festzustellen, ob Aknepatienten überhaupt einen Mangel an ω -3 FA aufweisen. Denn wie bei Mikronährstoffen (Vitamine, Spurenelemente) ist eine Supplementierung führend bei einem bestehenden Defizit bis zu einem Zielbereich indiziert.⁵²

Guertler A, Fiedler T, Lill D, Kuna AC, Volsky A, Wallmichrath J, Kämmerer T, French LE, Reinholz M.,
Deficit of Omega-3 Fatty Acids in Acne Patients-A Cross-Sectional Pilot Study in a German Cohort. *Life (Basel)*. 2024 Apr 17;14(4):519. doi: 10.3390/life14040519. PMID: 38672789; PMCID: PMC11050840.

Ein Kollektiv mit 100 Aknepatienten wurden untersucht und wies laborchemisch mit einem Mittelwert von 5,15% des sogenannten HS-Omega-3 Index® ein Defizit an ω -3 FA auf (Zielbereich 8-11% HS-Omega-3 Index®).¹⁰ Ein schweres Defizit, definiert als ein HS-Omega-3 Index® <4%, wurde signifikant häufiger bei Frauen beobachtet. Höhere Werte wurden bei Patienten mit regelmäßigem Verzehr von Hülsenfrüchten und oraler Supplementierung mit ω -3 FA detektiert. Diese Arbeit zeigte somit erstmals, dass Aknepatienten ein signifikantes Defizit an ω -3 FA aufweisen und dass durch eine gezielte Supplementierung höhere Werte erreicht werden können.¹⁰ Dies legte die Basis für eine weiterführende prospektive Interventionsstudie.

Guertler A, Neu K, Lill D, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M
Exploring the potential of omega-3 fatty acids in acne patients: a prospective intervention study. *J Cosmet Dermatol*. 2024 *in press*

Über einen Zeitraum von 16 Wochen wurde der Einfluss einer mediterranen Diät mit Fokus auf eine erhöhte Aufnahme von ω -3 FA bei 60 Patienten mit milder Akne ohne begleitende medikamentöse Therapie untersucht. Den Patienten wurde empfohlen, pflanzliche ω -3 FA in

Kapselform einzunehmen (tägliche Einnahme von 600mg DHA/300mg EPA Woche 1-8; tägliche Einnahme von 800mg DHA/400mg EPA Woche 8-16). Als primäres Studienziel wurde ein mittlerer HS-Omega-3 Index® im definierten Zielbereich von 8-11% nach 16 Wochen definiert. Neben einer dermatologischen Untersuchung mit klinischer Schweregradbestimmung wurden Fragebögen zur Erfassung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten sowie laborchemische Untersuchungen einschließlich der Bestimmung des HS-Omega-3 Index® zu vier Studienzeitpunkten durchgeführt. Zu Beginn wiesen 98,3% der eingeschlossenen Patienten ein Defizit an ω -3 FA auf (HS-Omega-3 Index® Mittelwert 4,9%). Der primäre Studienendpunkt wurde nach 16 Wochen mit einem HS-Omega-3 Index® Mittelwert von 8,3% erreicht. Objektiv wurde eine signifikante Abnahme der Anzahl von Komedonen und entzündlichen Läsionen beobachtet. Die diätetischen Maßnahmen wurden als sicher und wirksam definiert.¹¹

Rosazea

Die Rosazea ist eine chronisch-entzündliche Dermatose des Gesichtes und eine der wichtigsten Differentialdiagnosen zur Akne vulgaris. Im Gegensatz zur Akne manifestiert sich die Rosazea meist erst im mittleren Erwachsenenalter und unterscheidet sich klinisch durch das Fehlen von Komedonen.¹³ Pathophysiologisch liegt der Rosazea ein komplexes Zusammenspiel genetischer Faktoren, vaskuläre und neuronale Dysregulation, eine Dysbiose des Hautmikrobioms mit vermehrter Proliferation von Demodexmilben und eine gestörte Regulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems zugrunde.^{53,54} Die Betroffenen zeigen ein breites klinisches Spektrum mit persistierenden bis anfallsartig auftretenden Erythemen, entzündlichen Läsionen (Papeln, Pusteln) und phymatischen Veränderungen, z.B. an Nase und Kinn. Darüber hinaus berichten die Patienten über Brennen, Juckreiz, Missempfindung und Wärmegefühl der Haut.¹⁵

Zierl S*, Guertler A*, Hildebrand JA, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M.
A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany. Eur J Dermatol. 2021 Dec 1;31(6):744-751. doi: 10.1684/ejd.2021.4165. PMID: 34935620.
**equal contribution*

Die in der aktuellen Rosazea Leitlinie zitierte deutschlandweite epidemiologische Studie hat gezeigt, dass subjektive Symptome der Haut bei Rosazea-Patienten von den Behandlern oft zu spät als krankheitsrelevant erkannt werden.^{12,13} So vergehen zwischen den ersten Anzeichen der Erkrankung und der Diagnosestellung mit Therapieeinleitung meist viele Jahre. Als relevante Trigger der Rosazea wurden insbesondere Temperaturunterschiede und UV-Strahlung definiert. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten korrelierte nicht nur mit dem Schweregrad der Erkrankung, sondern interessanterweise auch mit der Anzahl der verordneten Präparate. Für den klinischen Alltag lässt sich daraus ableiten, dass das Therapieregime möglichst einfach gehalten werden sollte, insbesondere um die Compliance zu stärken. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich zudem, dass vor allem Frauen unter einer starken

Einschränkung ihrer Lebensqualität durch die Rosazea leiden. All diese Aspekte gilt es im klinischen Alltag zu berücksichtigen und im Patientengespräch zu thematisieren.

Zierl S, Hildebrand JA, Guertler A, Dietrich C, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M. Clinical clues to identify patients with ocular rosacea - a Germany-wide epidemiologic analysis. *Int J Dermatol.* 2022 Jul;61(7):880-885. doi: 10.1111/ijd.16235. Epub 2022 May 17. PMID: 35579395.

Neben den Hautveränderungen leiden laut der Studie mit 777 untersuchten Rosazea-Patienten 45% unter okulären Symptomen. Beschwerden zeigten sich führend als ziliare Injektion, Trockenheitsgefühl der Augen, Juckreiz und Fremdkörpergefühl. Die okulären Beschwerden hatten einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität.¹⁴ Rosazea Patienten sollten demnach stets nach Augenbeschwerden gefragt und bei Bedarf augenärztlich vorgestellt werden. Die Erfassung okulärer Beschwerden ist auch für die aktualisierte Schweregradbestimmung erforderlich. Nach der aktuellen Leitlinie wird zwischen Diagnostischen-, Major-, und Minorkriterien unterschieden.¹⁵ (Abbildung 8) Die diagnostischen Symptome erlauben bereits die Diagnose einer Rosazea. Die klassische, dreistufige Einteilung in Rosacea erythemato-teleangiectatica, Rosacea papulopustulosa und Rosacea glandula-hyperplastica wurde in der aktuellen Leitlinie ersetzt.¹³

Tab. 1 Symptomgruppen der Einteilung nach Phänotypen		
Diagnostische Symptome	Major-Symptome	Minor-Symptome
Phymatöse Veränderungen	Flushing/transientes Erythem	Brennen
Persistierendes Erythem	Papeln und Pusteln	Stechen
-	Teleangiektasien	Trockenheitsgefühl
-	-	Ödem/Schwellung

Abbildung 8: Aktualisierte Phänotypen-basierte Einteilung der Rosazea nach ROSCO (ROSacea COnsensus Panel, 2017)

Kuna AC, Flaig MJ, Guertler A. Rosazea – die neue S2k-Leitlinie [Rosacea-the updated S2k guideline]. *Dermatologie (Heidelb).* 2023 Sep;74(9):715-724. German. doi: 10.1007/s00105-023-05197-4. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37594512.

Auch die Rosazea sollte ganzheitlich behandelt werden. Wie bei der Akne unterscheidet man zwischen Basistherapie, sowie topischen und systemischen verschreibungspflichtigen

Therapeutika.¹³ Hinzu kommen chirurgische Verfahren und Lasertherapien bei Phym-Bildungen und vaskulären Veränderungen.⁵⁵ Bei entzündlichen Formen kann eine topische Therapie mit Ivermectin, Metronidazol-haltigen Externa und/oder Azelainsäure empfohlen werden. Eine Systemtherapie mit Antibiotika (Doxycyclin) über einen bestimmten Zeitraum kann ergänzt werden. Die Behandlung der Maximalvariante, der Rosazea fulminans, erfordert eine kurzzeitige Systemtherapie mit Kortikosteroiden und eine Off-Label Behandlung mit der Vitamin-A-Säure Isotretinoin.¹³

Die klinische Erfahrung zeigt, dass neben der medikamentösen Therapie die Basistherapie entscheidend für den Therapieerfolg ist. Diese umfasst, wie bei der Akne-Erkrankung, Patientenschulung und die Vermittlung diagnoserelevanter Aspekte. Insbesondere der Bedarf für praxisrelevante Empfehlungen zu Lebensstil, Hautpflege und Ernährung, ist bei Rosazea Patienten hoch.^{56,57}

Viele Rosazea-Patienten leiden an empfindlicher Gesichtshaut, die auf viele äußere Reize mit Rötung, Flushing, Brennen und Missempfinden reagiert.⁵⁸

Guertler A, Jøntvedt NM, Clanner-Engelshofen BM, Cappello C, Sager A, Reinholz M. Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Oct;19(10):2627-2633. doi: 10.1111/jocd.13591. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32623833.

Wie in dieser klinischen, kontrollierten Interventionsstudie nachgewiesen wurde, kann die Anwendung einer auf den Hauttyp abgestimmten Pflegeroutine, bestehend aus Mizellenwasser, Pflegecreme mit Lichtschutzfaktor und Serum, zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptome der Rosazea führen. Objektive Messmethoden zeigten so etwa eine signifikante Abnahme des Gesichtserythems. (Abbildung 9)

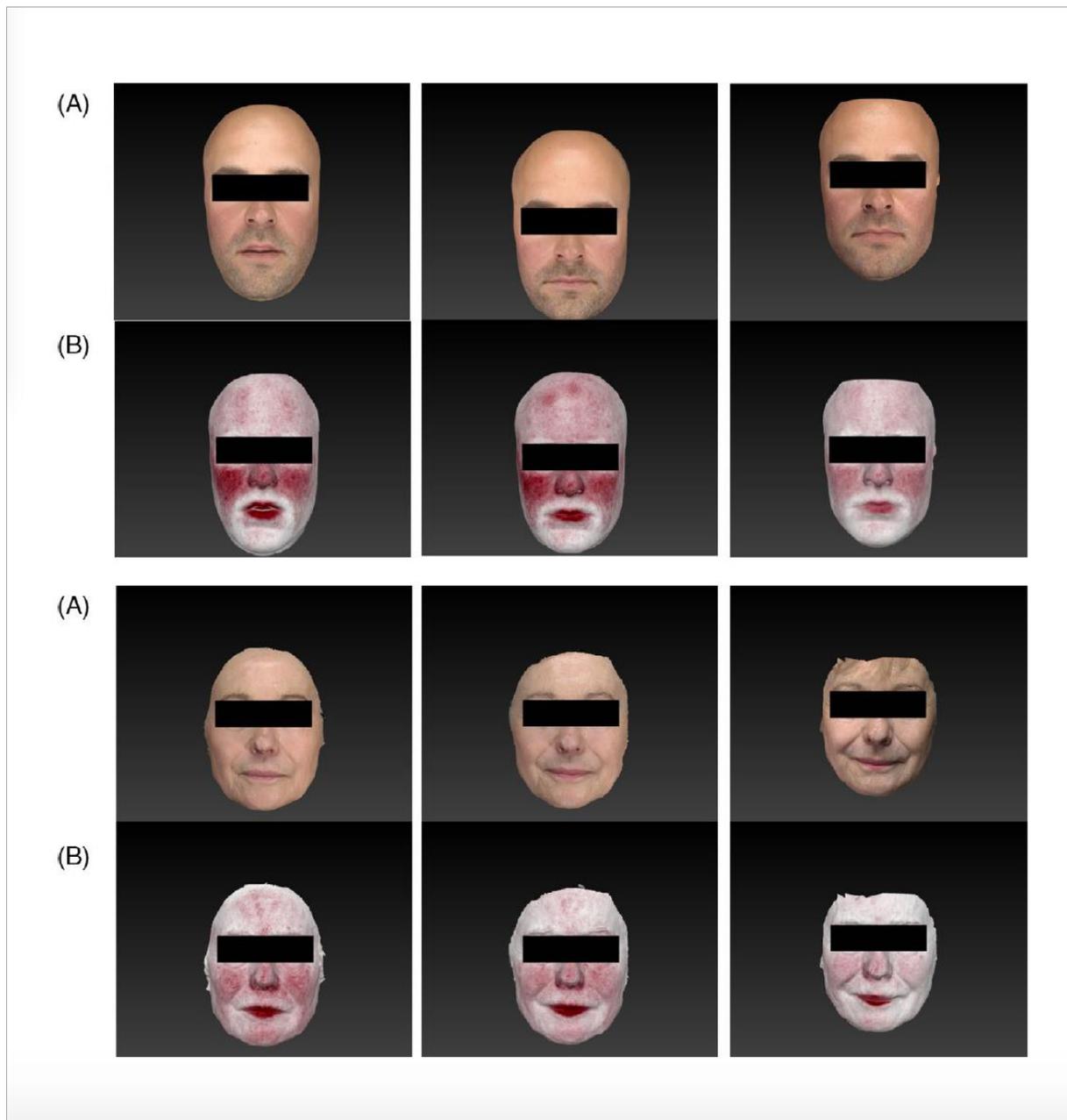


Abbildung 9: Zwei Patientenbeispiele der Interventionsgruppe zu Beginn der Studie (links), nach 4 Wochen (mittig) und nach 8 Wochen (rechts) in der Übersichtsdarstellung (A) und im Gefäßfilter (B) des VECTRA Imaging Systems.

Guertler A, Jøntvedt NM, Clanner-Engelshofen BM, Cappello C, Sager A, Reinholz M. Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. J Cosmet Dermatol. 2020 Oct;19(10):2627-2633. doi: 10.1111/jocd.13591. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32623833.

Auch subjektive Hautbeschwerden wie Juckreiz, Spannungsgefühl, Wärmegefühl und Trockenheit verbesserten sich in der Interventionsgruppe um 57%. Dies spiegelte sich auch in einer verbesserten Lebensqualität der Betroffenen wider.⁵⁹ Die Erkenntnisse der Studie sind in die aktuelle Rosazea Leitlinie eingeflossen.¹³

Guertler A, Niesert AC, Wilhelm KP, Knuhr K, Brandt M, French LE, Reinholz M.
Efficacy and tolerability of a detergent and care component for rosacea patients: A split-face, vehicle-controlled, randomized trial. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Feb;21(2):689-697. doi: 10.1111/jocd.14130. Epub 2021 May 1. PMID: 33825333.

In einer weiteren randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden ein pH-neutraler Reinigungsschaum und eine milde Öl-in-Wasser-Creme mit Lichtschutzfaktor an einer Kohorte von Rosazea-Patienten hinsichtlich des Einflusses der Galenik im Vergleich zu zugesetzten pflanzlichen Wirkstoffen in sogenannten Cosmeceuticals untersucht. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Verum mit pflanzlichen Wirkstoffen und Vehikel hinsichtlich der Besserung des Gesichtserythem oder der subjektiven Beschwerden erzielt werden. Überraschenderweise besserten sich die klinischen Beschwerden in beiden Kohorten im Studienverlauf. Da in der vorliegenden Studie kein zusätzlicher Effekt durch aktive Wirkstoffe erzielt wurde, unterstreichen die Ergebnisse den positiven Einfluss einer an die Rosazea-Haut angepassten Galenik auf den Hautbefund.¹⁷ Zusammenfassend sollte jedem Rosazea-Patienten im Rahmen der Basistherapie eine für Rosazea-Haut abgestimmte milde Reinigung sowie eine Pflegecreme und ein Lichtschutzfaktor empfohlen werden.¹³

UV-Strahlung, scharfe Speisen, Alkohol, und Demodex-Milben gelten als klassische Trigger einer Rosazea.^{54,60} Sie können über so genannte TRP-Kanäle, die von Keratinozyten und perivaskulären sensorischen Neuronen der Dermis exprimiert werden, zu einer Freisetzung von Substanz P und Neuropeptid Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) führen, was eine Vasodilatation und überschießende Entzündungsreaktion in der Haut bedingt.⁶¹ (Abbildung 10)

Diätetische Empfehlungen für Rosazea-Patienten beschränken sich meist ausschließlich auf die Vermeidung von scharfem Essen und Alkohol, obwohl die klinische Praxis zeigt, dass eine differenziertere Evaluation potenzieller Trigger notwendig ist.^{62,63}

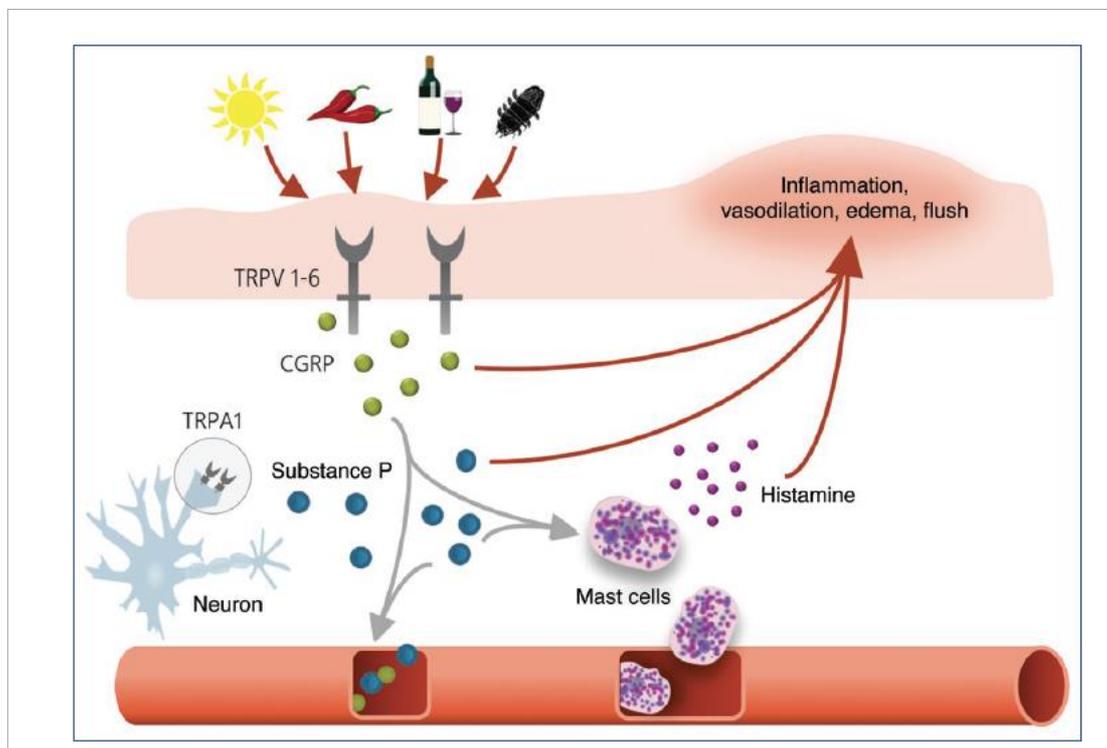


Abbildung 10: Der Einfluss einzelner Exposomfaktoren auf die Pathogenese der Rosazea. (TRPV, transient receptor potential vanilloid; TRPA, transient receptor potential ankyrin; CGRP, Calcitonin Gene-related Peptide)

Gürtler A, Laurenz S., *The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Feb;20(2):185-202. doi: 10.1111/ddg.14683. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088524.

Guertler A, Volsky A, Eijkenboom Q, Fiedler T, French LE, Reinholz M.
 Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis.
 Nutrients. 2023 Oct 17;15(20):4405. doi: 10.3390/nu15204405. PMID: 37892480; PMCID:
 PMC10609993.

70% der in dieser kontrollierten Querschnitt-Studie untersuchten Rosazea-Patienten gaben an, dass die Ernährung einen signifikanten Einfluss auf ihr Hautbild hat. Die Analyse von Ernährungstriggern und hautgesundheits-förderlichen Nahrungsmittel zeigte eine überraschend große Varianz, bei der Ernährungstrigger eindeutiger als hautgesundheitsfördernde Nahrungsmittel definiert wurden.⁸ (Abbildung 11)

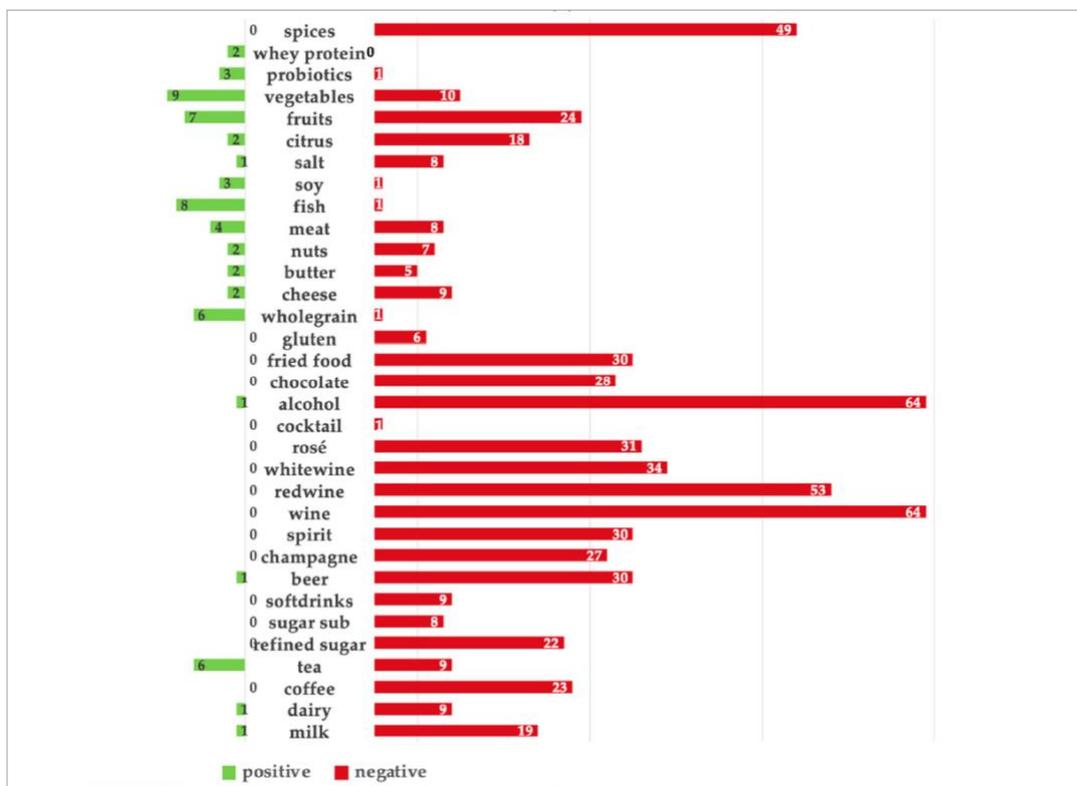


Abbildung 11: Subjektive Bewertung durch Patienten mit Rosazea (n=105) von Nahrungsmitteln mit negativem (rot) und positivem (grün) Einfluss auf eine Rosazea. (Zahlenangaben in %)

Guertler A, Volsky A, Eijkenboom Q, Fiedler T, French LE, Reinholz M., Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. Nutrients. 2023 Oct 17;15(20):4405. doi: 10.3390/nu15204405. PMID: 37892480; PMCID: PMC10609993

Für den klinischen Alltag lassen sich somit eine Vielzahl verschiedener Ernährungstrigger ableiten. Es scheint hier eine hohe Individualität zu geben, sodass auch individuelle Empfehlungen bzgl. der potenziellen Vermeidung dieser ausgesprochen werden sollten. Die

Analyse der Ernährungsmuster von Rosazea-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte ermöglichte analog zur Akne-Kohorte die Entwicklung eines „Rosacea Nutrition Score“, mit dem eine Risikostratifizierung für Rosazea anhand der Beantwortung von Fragen zum Ernährungsmuster möglich war. Dieser Score erwies sich jedoch mit weniger inkludierten Items und geringere Odds Ratio im Vergleich zur Beginn darstellten Aknekohorte als weniger sensitiv, was die Notwendigkeit der Durchführung weiterer klinischer Studien in diesem Bereich unterstreicht.⁸ (Abbildung 12)

RNS—QUESTIONS		CRITERIA	YES	NO
1.	Do you drink coffee .	≥3/week		
2.	Do you eat nuts .	≥3/week		
3.	Do you eat honey/jam .	≤1x/month		
4.	Do you eat ham .	≤1x/month		
5.	Do you eat meat .	≤1x/month		
6.	Do you eat fried potatoes .	≤1x/month		
7.	Do you eat burger/kebab .	never		
TOTAL SCORE (total number of “yes” answers)				
(b)				
Score	RG, n (%)	RCG, n (%)	OR	p-VALUE
≤4 points	77 (85.6)	13 (14.4)	5.5	<0.001
≥5 points	28 (51.90)	39 (27.1)		

(n = number, blue = weekly frequencies, red = monthly frequencies, yellow = abstinence); ≤ 4 points → Increased risk; ≥ 5 points → Decreased risk.

Abbildung 12: Inhaltliche Zusammensetzung des Rosazea-Nutrition-Score (RNS) (a). Höhere Werte korrelieren mit einem verminderten Risiko einer Rosazea (b). (RG, Rosazea Gruppe; RCG, Rosazea Control Gruppe; n, number; OR, Odds Ratio)

Guertler A, Volsky A, Eijkenboom Q, Fiedler T, French LE, Reinholz M., *Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. Nutrients.* 2023 Oct 17;15(20):4405. doi: 10.3390/nu15204405. PMID: 37892480; PMCID: PMC10609993

Neben den zuvor beschriebenen okulären Beschwerden leiden einige Rosazea-Patienten auch an gastrointestinalen Symptomen.⁶⁴ Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, *Helicobacter pylori* Infektionen, Reizdarmsyndrom und Dünndarmfehlbesiedelung (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) bei Rosazea Patienten signifikant höher ist als bei Hautgesunden.¹⁸ Haut- und Darmgesundheit scheinen im Sinne der Darm-Haut Achse eng miteinander verknüpft zu sein.^{19,20,21} Insbesondere die Forschung des letzten Jahrzehnts hat die Bedeutung des Mikrobioms für die Gesundheit, vor allem des Darmmikrobioms, eindrucksvoll unterstrichen.⁶⁵ Das Mikrobiom, definiert als die Gesamtheit aller Mikroorganismen und ihrer Gene, allen voran Bakterien, aber auch Viren, Pilze und Protozoen, ist ein dynamisches System, das sich an ständig wechselnde Umwelteinflüsse anpasst und von diesen beeinflusst wird. Die Ernährung ist dabei einer der wichtigsten Regulatoren des Darmmikrobioms.⁶⁶ Eine abwechslungsreiche, pflanzenfokussierte und ballaststoffreiche Diät ist für ein vielfältiges und ausgeglichenes Darmmikrobiom entscheidend.⁶⁷ Eine Störung des Gleichgewichts kann einen erheblichen Einfluss auf das Immunsystem des Wirts und damit auf die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten haben.⁶⁸

Guertler A, Hering P, Pacífico C, Gasche N, Sladek B, Irimi M, French LE, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M.
Characteristics of Gut Microbiota in Rosacea Patients-A Cross-Sectional, Controlled Pilot Study. *Life* (Basel). 2024 May 1;14(5):585. doi: 10.3390/life14050585. PMID: 38792606; PMCID: PMC11122217.

Um das Darmmikrobioms von Rosazea Patienten zu charakterisieren und um Erkenntnisse für weitere Studien abzuleiten, wurden erstmalig Stuhlproben einer westlichen Rosazea Kohorte mittels 16S rRNA-Sequenzierung untersucht. Im Vergleich zu einer hautgesunden Kontrollgruppe wiesen Rosazea-Patienten dabei signifikant reduzierte Diversitätsparameter auf.²² (Abbildung 13)

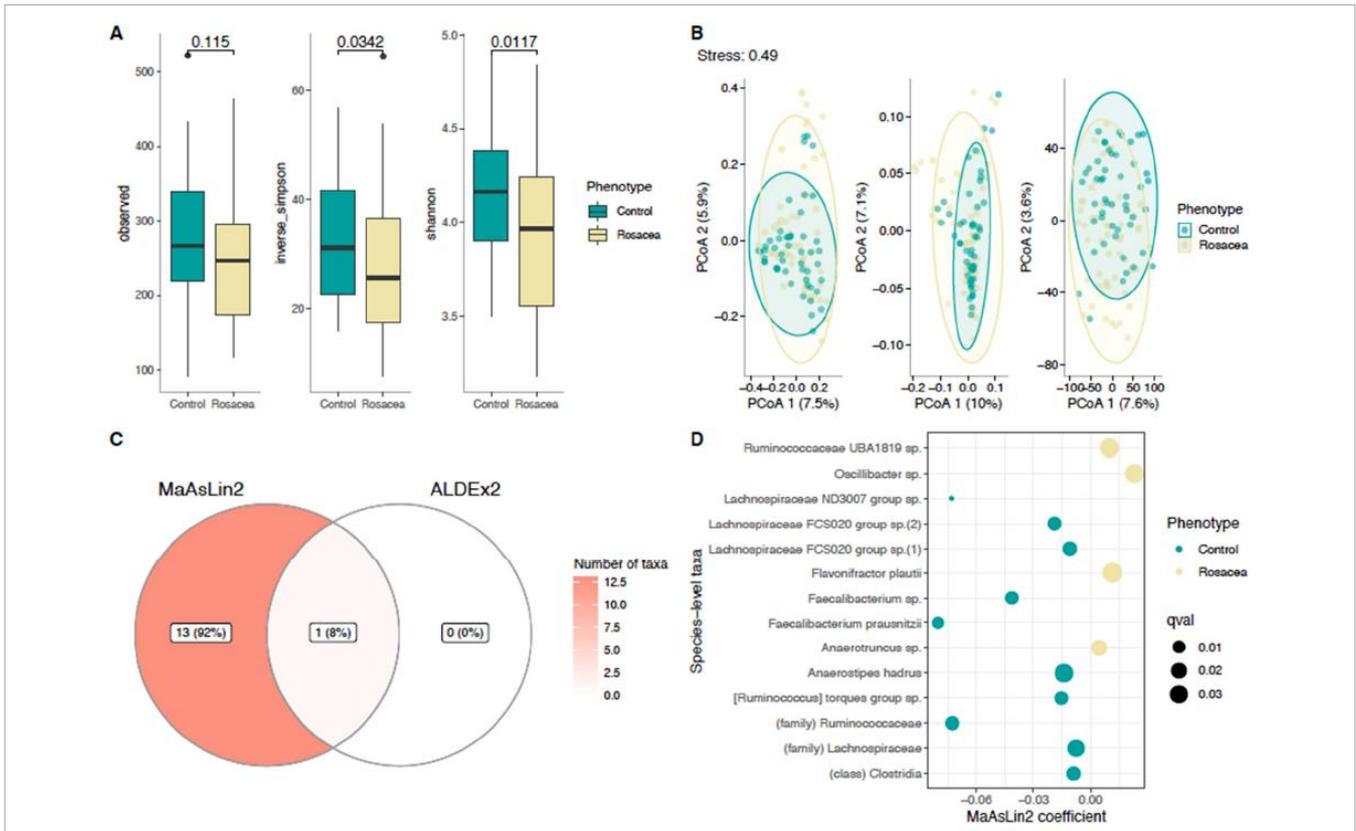


Abbildung 13: (A) Mikrobielles Reichtum (Anzahl der beobachteten taxonomischen Einheiten [ASVs] (linke Spalte)) und Alpha-Diversitätsmaße (Invers Simpson (mittlere Spalte), Shannon-Index (rechte Spalte)) der intestinalen Mikrobiota bei Rosazea-Patienten und der Kontrollgruppe. (B) Die Plots der Hauptkoordinatenanalyse (PCoA) zeigen den Prozentsatz der erklärten Varianz. Bei der PCoA mit nicht-euklidischen Abständen werden Unähnlichkeiten zunächst in Ähnlichkeiten in einem euklidischen Raum projiziert (mit einem gewissen Informationsverlust, d. h. Stress) und dann auf die Achsen der maximalen Varianz projiziert. Das bedeutet, dass die Achsen mit maximaler Varianz nicht notwendigerweise die Übereinstimmung der projizierten Abstände mit den ursprünglichen Abständen widerspiegeln, weshalb hier die klassische Stressfunktion (die die quadrierten Unterschiede summiert und sie auf die quadrierte Summe der ursprünglichen Unterschiede skaliert) entlang der PCoA-Plots angegeben wird. Der Stress variiert zwischen 0 und 1, wobei kleinere Stresswerte eine bessere Skalierung bedeuten. (C) Differenzielle Abundanzanalyse (DAA) mit den statistischen Methoden ALDEx2 und MaAsLin2. Die Taxa wurden auf Artniveau analysiert. Es wurden nur statistisch signifikante Assoziationen gezeigt. (D) DAA unter Verwendung von MaAsLin2 zwischen Rosazea-Patienten und Kontrolle.

Guertler, A.; Hering, P.; Pacifico, C.; Gasche, N.; Sladek, B.; Irimi, M.; French, L.E.; Clanner-Engelshofen, B.M.; Reinholz, M. Characteristics of Gut Microbiota in Rosacea Patients—A Cross-Sectional, Controlled Pilot Study. *Life* 2024, 14, 585.

Bei Rosazea-Patienten konnten spezifische Taxa, wie *Faecalibacterium prausnitzii*, signifikant seltener nachgewiesen werden als bei Hautgesunden. (Abbildung 13) Diese grampositiven Bakterien aus dem Stamm der Firmicutes gelten als Bioindikatoren für die menschliche Gesundheit.⁶⁹ Ihre Stoffwechselprodukte, unter anderem die kurzkettige Fettsäure Butyrat, können die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine hemmen. So korreliert beispielsweise die Zellzahl von *Faecalibacterium prausnitzii* invers mit der Aktivität entzündlicher

Darmerkrankungen.⁷⁰ Die hier vorgestellte Studie beschreibt somit erstmalig Charakteristika des Darmmikrobioms einer westlichen Rosazea Kohorte, was potenziell in der Zukunft neue therapeutische Wege eröffnen könnte, einschließlich einer orale Supplementation von Probiotika.⁷¹

Ausblick

Das Bedürfnis der Patienten, den Verlauf der eigenen Erkrankung durch eine bewusste Lebensführung aktiv positiv zu beeinflussen, nimmt in einer zunehmend gesundheitsbewussten Bevölkerung spürbar zu. Therapiekonzepte, die nicht nur ein Symptom, sondern die auf den menschlichen Körper einwirkenden Exposomfaktoren berücksichtigen und adressieren, werden daher in Zukunft einen noch größeren Stellenwert in der modernen Medizin einnehmen. Bereits jetzt ist in der Dermatologie zu beobachten, dass immer mehr Patienten, insbesondere junge Patienten mit entzündlichen Gesichtsdermatosen wie Akne und Rosazea, evidenzbasierte Empfehlungen zu Faktoren wie Hautpflege und Ernährung einfordern. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien haben daher eine hohe klinische Relevanz. Basierend auf den dargestellten Erkenntnissen werden zukünftige Studien die Empfehlungen zur Basistherapie für Patienten mit Akne und Rosacea weiter konkretisieren und damit Millionen Betroffenen weltweit helfen.

Literaturverzeichnis

1. Wild, C.P. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 1847-1850 (2005).
2. Miller, G.W. & Jones, D.P. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci* **137**, 1-2 (2014).
3. Buck Louis, G.M. & Sundaram, R. Exposome: time for transformative research. *Stat Med* **31**, 2569-2575 (2012).
4. Krutmann, J., Bouloc, A., Sore, G., Bernard, B.A. & Passeron, T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci* **85**, 152-161 (2017).
5. Dreno, B., Bettoli, V., Araviiskaia, E., Sanchez Viera, M. & Bouloc, A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **32**, 812-819 (2018).
6. Goh, C.L., *et al.* Expert consensus on holistic skin care routine: Focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. *J Cosmet Dermatol* **22**, 45-54 (2023).
7. Dreno, B., *et al.* Nonprescription acne vulgaris treatments: Their role in our treatment armamentarium-An international panel discussion. *J Cosmet Dermatol* **19**, 2201-2211 (2020).
8. Guertler, A., *et al.* Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. *Nutrients* **15**(2023).
9. Guertler, A., *et al.* Clinical effects of omega-3 fatty acids on acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* (2022).
10. Guertler, A., *et al.* Deficit of Omega-3 Fatty Acids in Acne Patients-A Cross-Sectional Pilot Study in a German Cohort. *Life (Basel)* **14**(2024).
11. Guertler, A.N., K. Lill, D. Clanner-Engelshofen, B.M. French, LE. Reinholz, M. Exploring the potential of omega-3 fatty acids in acne patients: a prospective intervention study. *J Cosmet Dermatol*. (2024).
12. Zierl, S., *et al.* A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany. *Eur J Dermatol* **31**, 744-751 (2021).
13. Clanner-Engelshofen, B.M., *et al.* S2k guideline: Rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* **20**, 1147-1165 (2022).
14. Zierl, S., *et al.* Clinical clues to identify patients with ocular rosacea - a Germany-wide epidemiologic analysis. *Int J Dermatol* **61**, 880-885 (2022).
15. Schaller, M., *et al.* Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* **176**, 465-471 (2017).
16. Thiboutot, D., *et al.* Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* **82**, 1501-1510 (2020).
17. Guertler, A., *et al.* Efficacy and tolerability of a detergent and care component for rosacea patients: A split-face, vehicle-controlled, randomized trial. *J Cosmet Dermatol* **21**, 689-697 (2022).
18. Wang, F.Y. & Chi, C.C. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther* **38**, 1415-1424 (2021).
19. Bowe, W.P. & Logan, A.C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog* **3**, 1 (2011).
20. Tutka, K., Zychowska, M. & Reich, A. Diversity and Composition of the Skin, Blood and Gut Microbiome in Rosacea-A Systematic Review of the Literature. *Microorganisms* **8**(2020).
21. Mahmud, M.R., *et al.* Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes* **14**, 2096995 (2022).

22. Guertler, A., *et al.* Characteristics of Gut Microbiota in Rosacea Patients-A Cross-Sectional, Controlled Pilot Study. *Life (Basel)* **14**(2024).
23. Reynolds, R.V., *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* **90**, 1006 e1001-1006 e1030 (2024).
24. Zouboulis, C.C. & Bettoli, V. Management of severe acne. *Br J Dermatol* **172 Suppl 1**, 27-36 (2015).
25. Tan, J.K. & Bhate, K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* **172 Suppl 1**, 3-12 (2015).
26. Eichenfield, D.Z., Sprague, J. & Eichenfield, L.F. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA* **326**, 2055-2067 (2021).
27. Reynolds, R.V., *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* (2024).
28. Cugno, M., Borghi, A. & Marzano, A.V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol* **18**, 555-562 (2017).
29. Samuels, D.V., Rosenthal, R., Lin, R., Chaudhari, S. & Natsuaki, M.N. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol* **83**, 532-541 (2020).
30. Harper, J.C. Acne vulgaris: What's new in our 40th year. *J Am Acad Dermatol* **82**, 526-527 (2020).
31. Landis, M.N. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol* **21**, 411-419 (2020).
32. Zaenglein, A.L., *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* **74**, 945-973 e933 (2016).
33. Dessinioti, C. & Dreno, B. Acne treatments: future trajectories. *Clin Exp Dermatol* **45**, 955-961 (2020).
34. Dessinioti, C., *et al.* A cross-sectional study of the perceptions about triggering factors in acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **32**, e137-e139 (2018).
35. Tan, J., *et al.* The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int* **5**, 101-111 (2021).
36. Melnik, B.C. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol* **36**, 29-40 (2018).
37. Baldwin, H. & Tan, J. Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *Am J Clin Dermatol* **22**, 55-65 (2021).
38. Garcia-Montero, C., *et al.* Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients* **13**(2021).
39. Aktas Karabay, E., Saltik, Z.A. & Unay Demirel, O. Evaluation of serum FoxO1, mTORC1, IGF-1, IGFBP-3 levels, and metabolic syndrome components in patients with acne vulgaris: A prospective case-control study. *Dermatol Ther* **33**, e13887 (2020).
40. Agamia, N.F., Abdallah, D.M., Sorour, O., Mourad, B. & Younan, D.N. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol* **174**, 1299-1307 (2016).
41. Mirdamadi, Y., *et al.* Insulin and Insulin-like growth factor-1 can activate the phosphoinositide-3-kinase /Akt/FoxO1 pathway in T cells in vitro. *Dermatoendocrinol* **9**, e1356518 (2017).
42. Melnik, B.C. & Zouboulis, C.C. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* **22**, 311-315 (2013).

43. Burris, J., Shikany, J.M., Rietkerk, W. & Woolf, K. A Low Glycemic Index and Glycemic Load Diet Decreases Insulin-like Growth Factor-1 among Adults with Moderate and Severe Acne: A Short-Duration, 2-Week Randomized Controlled Trial. *J Acad Nutr Diet* **118**, 1874-1885 (2018).
44. Kiani, A.K., *et al.* Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg* **63**, E36-E43 (2022).
45. Lin, J.Y., Ma, L.J., Yuan, J.P., Yu, P. & Bai, B.X. Causal effects of fatty acids on atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *Front Nutr* **10**, 1083455 (2023).
46. Thomsen, B.J., Chow, E.Y. & Sapijaszko, M.J. The Potential Uses of Omega-3 Fatty Acids in Dermatology: A Review. *J Cutan Med Surg* **24**, 481-494 (2020).
47. Simopoulos, A.P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* **8**, 128 (2016).
48. Huang, Y., *et al.* The adjuvant treatment role of omega-3 fatty acids by regulating gut microbiota positively in the acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* **35**, 2299107 (2024).
49. Cholewski, M., Tomczykowa, M. & Tomczyk, M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients* **10**(2018).
50. Jung, J.Y., *et al.* Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol* **94**, 521-525 (2014).
51. Gurtler, A. & Schmitt, L. [Not Available]. *J Dtsch Dermatol Ges* **20**, 185-204 (2022).
52. von Schacky, C., Kuipers, R.S., Pijl, H., Muskiet, F.A.J. & Grobbee, D.E. Omega-3 fatty acids in heart disease-why accurately measured levels matter. *Neth Heart J* **31**, 415-423 (2023).
53. van Zuuren, E.J. Rosacea. *N Engl J Med* **377**, 1754-1764 (2017).
54. Clanner-Engelshofen, B.M., *et al.* First ex vivo cultivation of human Demodex mites and evaluation of different drugs on mite proliferation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2022).
55. van Zuuren, E.J., *et al.* Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* **181**, 65-79 (2019).
56. Zhang, H., Tang, K., Wang, Y., Fang, R. & Sun, Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)* **11**, 13-24 (2021).
57. Schaller, M., *et al.* Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol* **182**, 1269-1276 (2020).
58. Addor, F.A. Skin barrier in rosacea. *An Bras Dermatol* **91**, 59-63 (2016).
59. Guertler, A., *et al.* Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. *J Cosmet Dermatol* **19**, 2627-2633 (2020).
60. Liu, L., *et al.* Alcohol consumption and the risk of rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* **21**, 2954-2961 (2022).
61. Lee, S.G., *et al.* Cutaneous neurogenic inflammation mediated by TRPV1-NGF-TRKA pathway activation in rosacea is exacerbated by the presence of Demodex mites. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **37**, 2589-2600 (2023).
62. Alia, E. & Feng, H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol* **40**, 122-127 (2022).
63. Searle, T., Ali, F.R., Carolides, S. & Al-Niaimi, F. Rosacea and Diet: What is New in 2021? *J Clin Aesthet Dermatol* **14**, 49-54 (2021).
64. Egeberg, A., Weinstock, L.B., Thyssen, E.P., Gislason, G.H. & Thyssen, J.P. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* **176**, 100-106 (2017).

65. Gentile, C.L. & Weir, T.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* **362**, 776-780 (2018).
66. Mills, S., Stanton, C., Lane, J.A., Smith, G.J. & Ross, R.P. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients* **11**(2019).
67. David, L.A., *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* **505**, 559-563 (2014).
68. Hooper, L.V., Littman, D.R. & Macpherson, A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* **336**, 1268-1273 (2012).
69. Leylabadlo, H.E., *et al.* The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb Pathog* **149**, 104344 (2020).
70. Ferreira-Halder, C.V., Faria, A.V.S. & Andrade, S.S. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **31**, 643-648 (2017).
71. Sanchez-Pellicer, P., *et al.* Rosacea, microbiome and probiotics: the gut-skin axis. *Front Microbiol* **14**, 1323644 (2023).

Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erstautorin

1.

Guertler A, Neu K, Lill D, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M
Exploring the potential of omega-3 fatty acids in acne patients: a prospective intervention study.
J Cosmet Dermatol. 2024 *accepted for publication 11.06.2024*
JIF: 2.4

2.

Guertler A, Hering P, Pacifico C, Gasche N, Sladek B, Irimi M, French LE, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M.
Characteristics of Gut Microbiota in Rosacea Patients-A Cross-Sectional, Controlled Pilot Study. Life (Basel). 2024 May 1;14(5):585. doi: 10.3390/life14050585. PMID: 38792606; PMCID: PMC11122217.
JIF: 3.2

3.

Guertler A, Fiedler T, Lill D, Kuna AC, Volsky A, Wallmichrath J, Kämmerer T, French LE, Reinholz M.
Deficit of Omega-3 Fatty Acids in Acne Patients-A Cross-Sectional Pilot Study in a German Cohort. Life (Basel). 2024 Apr 17;14(4):519. doi: 10.3390/life14040519. PMID: 38672789; PMCID: PMC11050840.
JIF: 3.2

4.

Guertler A, Volsky A, Eijkenboom Q, Fiedler T, French LE, Reinholz M.
Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis. Nutrients. 2023 Oct 17;15(20):4405. doi: 10.3390/nu15204405. PMID: 37892480; PMCID: PMC10609993.
JIF: 5.9

5.

Zierl S*, **Guertler A***, Hildebrand JA, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M.
A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany. Eur J Dermatol. 2021 Dec 1;31(6):744-751. doi: 10.1684/ejd.2021.4165. PMID: 34935620.
*equal contribution
JIF: 2.5

6.

Guertler A, Niesert AC, Wilhelm KP, Knuhr K, Brandt M, French LE, Reinholz M.
Efficacy and tolerability of a detergent and care component for rosacea patients: A split-face, vehicle-controlled, randomized trial. J Cosmet Dermatol. 2022 Feb;21(2):689-697. doi: 10.1111/jocd.14130. Epub 2021 May 1. PMID: 33825333.
JIF: 2.3

7.

Kendziora B*, **Guertler A***, Ständer L, Frey S, French LE, Wollenberg A, Reinholz M.
Evaluation of hand hygiene and onset of hand eczema after the outbreak of SARS-CoV-2 in

Munich. *Eur J Dermatol*. 2020 Dec 1;30(6):668-673. doi: 10.1684/ejd.2020.3923. PMID: 33289485; PMCID: PMC7880653.

*equal contribution

JIF: 3.3

8.

Guertler A, Jøntvedt NM, Clanner-Engelshofen BM, Cappello C, Sager A, Reinholz M. Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Oct;19(10):2627-2633. doi: 10.1111/jocd.13591. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32623833.

JIF: 2.1

9.

Guertler A, Schwaiger H, Poetschke J, Steckmeier S, Gauglitz G.

Objective evaluation of an occlusive overnight intensive patch containing onion extract and allantoin for hypertrophic scars. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Sep;19(9):2415-2420. doi: 10.1111/jocd.13561. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32573095.

JIF: 2.6

10.

Guertler A*, Moellhoff N*, Schenck TL, Hagen CS, Kendziora B, Giunta RE, French LE, Reinholz M.

Onset of occupational hand eczema among healthcare workers during the SARS-CoV-2 pandemic: Comparing a single surgical site with a COVID-19 intensive care unit. *Contact Dermatitis*. 2020 Aug;83(2):108-114. doi: 10.1111/cod.13618. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32452036; PMCID: PMC7283680.

*equal contribution

JIF: 6.6

11.

Reinholz M*, **Guertler A***, Schwaiger H, Poetschke J, Gauglitz GG.

Treatment of keloids using 5-fluorouracil in combination with crystalline triamcinolone acetonide suspension: evaluating therapeutic effects by using non-invasive objective measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):2436-2444. doi: 10.1111/jdv.16354. Epub 2020 May 6. PMID: 32170979.

*equal contribution

JIF: 6.1

12.

Guertler A*, Reinholz M*, Steckmeier S, Gauglitz GG.

Evaluation of a non-ablative, fractional 1565 nm laser for the improvement of striae distensae albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):220-226. doi: 10.1111/jdv.15228. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30169914.

*equal contribution

JIF: 5.2

13.

Guertler A, Reinholz M, Poetschke J, Steckmeier S, Schwaiger H, Gauglitz GG.

Objective evaluation of the efficacy of a non-ablative fractional 1565 nm laser for the treatment of deliberate self-harm scars. *Lasers Med Sci*. 2018 Feb;33(2):241-250. doi: 10.1007/s10103-017-2348-x. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29080008.

JIF: 2.0

Originalarbeiten als Koautorin

1.

Eijkenboom QL, Daxenberger F, Gust C, Hartmann D, **Guertler A**, Steckmeier S, Deussing M, French LE, Welzel J, Schuh S, Sattler EC.

Konfokale Line-Field optische Kohärenztomographie, ein innovatives nichtinvasives Instrument zur Diagnose der Onychomykose: Line-field confocal optical coherence tomography, a novel non-invasive tool for the diagnosis of onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024 Mar;22(3):367-376. doi: 10.1111/ddg.15310_g. PMID: 38450988.

JIF: 3.9

2.

Eijkenboom QL, Daxenberger F, Gust C, Hartmann D, **Guertler A**, Steckmeier S, Deussing M, French LE, Welzel J, Schuh S, Sattler EC.

Line-field confocal optical coherence tomography, a novel non-invasive tool for the diagnosis of onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024 Mar;22(3):367-375. doi: 10.1111/ddg.15310. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38279541.

JIF: 3.9

3.

Eijkenboom QL, Daxenberger F, **Guertler A**, Steckmeier S, French LE, Sattler EC.

Line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT) for the in vivo examination of nails: Analysis of typical features for the differentiation of nail disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Dec 7. doi: 10.1111/jdv.19641. Epub ahead of print. PMID: 38059388.

JIF: 9.2

4.

Kaemmerer T, **Guertler A**, Clanner-Engelshofen BM, Fuchs C, French LE, Reinholz M. Cutaneous T-cell Lymphomas: A Single-center Retrospective Analysis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2023 Dec;31(4):184-190. PMID: 38651844.

JIF: 0.6

5.

Srouf J, Marsela E, Fiocco Z, Kendziora B, **Gürtler A**, French LE, Reinholz M.

Serum levels of serum amyloid A, interleukin-6 and C-reactive protein correlate with severity of hidradenitis suppurativa. *Ital J Dermatol Venerol.* 2023 Aug;158(4):341-346. doi: 10.23736/S2784-8671.23.07442-X. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37404192.

JIF: 1.9

6.

Mönch S, Heimer MM, Winkelmann M, **Guertler A**, Schlaak M, Tufman A, Ben Khaled N, de Toni E, Westphalen CB, von Bergwelt-Baildon M, Dinkel J, Kazmierczak PM, Ingrisich M, Mansour N, Unterrainer M, Heinzerling L, Ricke J, Kunz WG.

Patterns of pseudoprogression across different cancer entities treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Imaging.* 2023 Jun 8;23(1):58. doi: 10.1186/s40644-023-00580-9. PMID: 37291665; PMCID: PMC10249323.

JIF: 4.9

7.

Calomeni M, Bravo BSF, Schelke LW, Velthuis PJ, Schalet G, Frank K, **Guertler A**, Alfertshofer M, Cotofana S, Moellhoff N.

Precision of Soft-Tissue Filler Injections: An Ultrasound-Based Verification Study. *Aesthet Surg J*. 2023 Feb 21;43(3):353-361. doi: 10.1093/asj/sjac272. PMID: 36281772.

JIF: 3.1

8.

Cartun Z, Kunz WG, Heinzerling L, Tomsitz D, **Guertler A**, Westphalen CB, Ricke J, Weir W, Unterrainer M, Mehrens D.

Cost-effectiveness of Response-Adapted De-escalation of Immunotherapy in Advanced Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2022 Dec 1;158(12):1387-1393. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.4556. PMID: 36260321; PMCID: PMC9582967.

JIF: 10.9

9.

Clanner-Engelshofen BM, Ständer LM, Steegmüller T, Kämmerer T, Frommherz LH, Stadler PC, **Gürtler A**, Reinholz M.

First ex vivo cultivation of human Demodex mites and evaluation of different drugs on mite proliferation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Dec;36(12):2499-2503. doi:

10.1111/jdv.18468. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35881081.

JIF: 9.2

10.

Frommherz L, Reinholz M, **Gürtler A**, Stadler PC, Kaemmerer T, French L, Clanner-Engelshofen BM.

High-frequency devices effect in vitro: promising approach in the treatment of acne vulgaris? *An Bras Dermatol*. 2022 Nov-Dec;97(6):729-734. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.015. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36109271; PMCID: PMC9582870.

JIF: 1.7

11.

Leibrock LB, Hofmann DM, Fuchs B, Birt A, Reinholz M, **Guertler A**, Frank K, Giunta RE, Egaña JT, Nickelsen J, Schenck TL, Moellhoff N.

In vitro and in vivo detection of microbial gene expression in bioactivated scaffolds seeded with cyanobacteria. *Lett Appl Microbiol*. 2022 Aug;75(2):401-409. doi: 10.1111/lam.13740.

Epub 2022 May 31. PMID: 35587396.

JIF: 2.4

12.

Zierl S, Hildebrand JA, **Guertler A**, Dietrich C, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M.

Clinical clues to identify patients with ocular rosacea - a Germany-wide epidemiologic analysis. *Int J Dermatol*. 2022 Jul;61(7):880-885. doi: 10.1111/ijd.16235. Epub 2022 May 17. PMID: 35579395.

JIF: 3.6

13.

Cotofana S, Lowrey N, Frank K, Ziebart R, **Guertler A**, Freytag L, Helm S, Alfertshofer MG, Moellhoff N.

Vascular Safe Zones for Facial Soft Tissue Filler Injections. *Plast Aesthet Nurs (Phila)*. 2022 Apr-Jun 01;42(2):80-87. doi: 10.1097/PSN.0000000000000430. PMID: 36450087.
JIF: 0.28

14.

Niesert AC, **Guertler A**, Reinholz M.

Short contact therapy with adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel for maintenance after systemic isotretinoin treatment. *Dermatol Ther*. 2022 Apr;35(4):e15318. doi: 10.1111/dth.15318. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35019193.

JIF: 3.6

15.

Moellhoff N, Staiger TJ, Ehrl D, Kohler LH, **Guertler A**, Giunta RE, Cotofana S, Frank K. Identifying the most attractive umbilical position - an eye tracking- and survey-based investigation. *J Plast Surg Hand Surg*. 2022 Dec;56(6):369-375. doi: 10.1080/2000656X.2021.2017946. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34935586.

JIF: 1.2

16.

Moellhoff N, Kandelhardt C, Ehrl D, Kohler L, Koban K, Giunta RE, **Guertler A**, Mardini S, Cotofana S, Frank K.

The Impact of Breast Symmetry on Eye Movement and Gaze Pattern: An Eye-Tracking Investigation. *Aesthet Surg J*. 2021 Oct 15;41(11):NP1512-NP1518. doi: 10.1093/asj/sjab285. PMID: 34272851.

JIF: 4.4

17.

Kaemmerer T, Stadler PC, Helene Frommherz L, **Guertler A**, Einar French L, Reinholz M. Alitretinoin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma.

Cancer Med. 2021 Oct;10(20):7071-7078. doi: 10.1002/cam4.4237. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34435474; PMCID: PMC8525105.

JIF: 4.7

18.

Clanner-Engelshofen BM, Marsela E, Engelsberger N, **Guertler A**, Schaubert J, French LE, Reinholz M.

Condylomata acuminata: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options. *Heliyon*. 2020 Mar 11;6(3):e03547. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03547. PMID: 32190761; PMCID: PMC7068618.

JIF: 3.7

Kasuistiken/Case Reports

1.

Dorostkar MM, Konnerth D, Niyazi M, Thon N, Schlaak M, Hayani K, **Guertler A**.

Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with epithelioid morphology misdiagnosed and treated as melanoma. *Neurooncol Adv*. 2022 Jan 25;4(1):vdac009. doi: 10.1093/noajnl/vdac009. PMID: 35198980; PMCID: PMC8859830.

JIF: 3.5

2.

Guertler A, Evenschor N, Seegraeber M, French LE, Weiler V, Flaig M, Hartmann D. Lichen Planus Pigmentosus Inversus: A Rare Subvariant of Lichen Planus Pigmentosus. Case Rep Dermatol. 2021 Jul 26;13(2):407-410. doi: 10.1159/000515735. PMID: 34594198; PMCID: PMC8436645.

JIF: 0.9

3.

Niesert AC, **Guertler A**, Schutti O, Engels L, Flaig M, French LE, Schlaak M, Reinholz M. Ulcerated Lichen Planus after Adjuvant Use of Programmed Cell Death-1-Inhibitor: A Case Report and Systematic Review of the Literature. Acta Derm Venereol. 2021 Jun 2;101(6):adv00472. doi: 10.2340/00015555-3840. PMID: 34043014; PMCID: PMC9380279.

JIF: 3.875

4.

Guertler A, Haas C, Sattler E.

Beidseitige Lungenarterienembolie nach oberflächlicher Armvenenthrombose [Bilateral pulmonary embolism after superficial thrombophlebitis of the upper extremity]. Hautarzt. 2020 Jul;71(Suppl 1):24-26. German. doi: 10.1007/s00105-020-04627-x. PMID: 32974708.

JIF: 0.889

5.

Niesert AC, **Gürtler A**, Schlaak M, Flaig MJ.

Urtikarielle Mycosis fungoides [Urticarial mycosis fungoides]. Hautarzt. 2020 Jul;71(Suppl 1):21-23. German. doi: 10.1007/s00105-020-04642-y. PMID: 32974707.

JIF: 0.889

6.

Guertler A, Thomas P, Herzinger T.

Pseudoimplantatallergie [Pseudo allergic reaction to metal implant]. Hautarzt. 2018 Oct;69(Suppl 1):14-15. German. doi: 10.1007/s00105-018-4184-8. PMID: 30264316.

JIF: 0.828

Sonstige Veröffentlichungen (z. B. CME-Artikel/Letter to the Editor/Conference Paper)

1.

Kuna AC, Flaig MJ, **Guertler A**.

Rosazea – die neue S2k-Leitlinie [Rosacea-the updated S2k guideline]. Dermatologie (Heidelb). 2023 Sep;74(9):715-724. German. doi: 10.1007/s00105-023-05197-4. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37594512.

JIF: 0.8

2.

Guertler A, Neu K, Fiedler T, Kuna AC, Kämmerer T, Lill D, French LE, Reinholz M.

Clinical effects of omega-3 fatty acids on acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Jul;20(7):1023-1027. doi: 10.1111/ddg.14779. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798259.

JIF: 3.9

3.

Guertler A, Neu K, Fiedler T, Kuna AC, Kämmerer T, Lill D, French LE, Reinholz M. Klinische Auswirkung oraler Omega-3-Fettsäure-Supplementation bei Akne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Jul;20(7):1023-1027. doi: 10.1111/ddg.14779_g. PMID: 35881089. JIF: 3.9

4.

Gürtler A, Schmitt L.

Der Einfluss der Ernährung bei entzündlichen Gesichtsdermatosen. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Feb;20(2):185-204. German. doi: 10.1111/ddg.14683_g. PMID: 35146875. JIF: 3.9

5.

Gürtler A, Laurenz S.

The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Feb;20(2):185-202. doi: 10.1111/ddg.14683. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088524. JIF: 3.9

Abkürzungsverzeichnis

C. acnes	Cutibacterium acnes
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
DHA	Docosahexaensäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EPA	Eicosapentaensäure
FoxO1	forkhead box protein O1
g	Gramm
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
mTORC1	mammalian target of rapamycin complex 1
n	number (Anzahl)
PAPA	Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne conglobata
PASH	Pyoderma gangraenosum, Akne conglobata, Hidradenitis suppurativa
PI3K/AKT	Phosphoinositol-3-Kinase/Akt
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
SIBO	small intestinal bacterial overgrowth
SREBP-1	sterol response element binding protein-1
TRP	Transient receptor potential
UV	Ultraviolett
ω -3 FA	Omega-3-Fettsäuren

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Fachmentorat für die Begleitung meines Habilitationsverfahrens. Allen voran Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Lars E. French, Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie, für seine Unterstützung, die Bereitstellung der wissenschaftlichen Infrastruktur und seine stets große Offenheit und sein Interesse an meinen gewählten Studienthemen. Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. med. Markus Reinholz, der meine akademische Laufbahn und persönliche Entwicklung seit meiner Doktorarbeit begleitet und sich stets für neue Fragestellungen begeistern konnte und diese immer lösungsorientiert förderte. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thilo Schenck für seine zuverlässige Unterstützung und seinen persönlichen Rat.

Ein großer Dank gilt auch dem gesamten pflegerischen und ärztlichen Team der Klinik für Dermatologie und Allergologie für die stets kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Vielen Dank an die Doktoranden, die ich während zahlreicher Forschungsarbeiten mitbetreuen durfte.

Herzlich danken möchte ich allen Patientinnen und Patienten, die als Studienteilnehmer maßgeblich zum Erfolg der Untersuchungen beigetragen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, auf die ich mich immer verlassen kann und die mich tatkräftig und liebevoll unterstützen.