

Institut für Ernährungsmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Christian Sina

**Vergleichende Analyse des Stuhlmetaboloms sowie der
Glukoseregulation bei Patienten mit *Acne vulgaris* und
hautgesunden Probanden**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Dorian Thaqi
aus Frankfurt am Main
Lübeck 2025

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Sina
Kobetreuer: PD Dr. Niklas Gebauer
2. Berichterstatter: PD Dr. med. Nina van Beek
Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2025
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.12.2025
Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1. Einführung	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Klinik	1
1.3. Klassifikation.....	2
1.4. Pathogenese und Pathophysiologie	4
1.5. Therapie	4
1.6. Psychosozialer Einfluss der Akne	6
1.7. Darmmikrobiom und -metabolom sowie Ernährung	6
2. Fragestellung	10
3. Material und Methoden	11
3.1. Studienpopulation	11
3.2. Einschlusskriterien.....	11
3.3. Ausschlusskriterien.....	12
3.4. <i>Leeds revised acne grading system</i>	12
3.5. Studienablauf.....	15
3.6. Programm zur personalisierten Ernährung.....	16
3.7. Randomisierung	16
3.8. Stuhlproben	17
3.9. NMR-Metabolomics	17
3.9.1. Wässrige Extraktion	17
3.9.2. NMR-Spektroskopie	18
3.10. Datenauswertung.....	19
4. Ergebnisse.....	19
4.1. Demographische Daten.....	19

4.2. Multivariate Datenanalyse	24
4.3. Univariate Datenanalyse	27
4.4. Korrelationsanalyse	31
5. Diskussion	34
6. Zusammenfassung	39
Danksagung	41
Literaturverzeichnis	43
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under curve / Fläche unter der Kurve
BCAA	Branched-chain amino acids / Verzweigtkettige Aminosäuren
BLIS	Bacteriocin-like inhibitory substances/ Bacteriocin-ähnliche hemmende Substanzen
BMI	Body mass index / Körpermasseindex
CCIM	Comprehensive Center for Inflammation Medicine / Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EGF	Epidermal growth faktor / Epidermaler Wachstumsfaktor
FFAR 1	Free fatty acid receptor 1 / freie Fettsäure Rezeptor 1
FFAR 2	Free fatty acid receptor 2 / freie Fettsäure Rezeptor 2
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GPCRs	G-protein-coupled receptors / G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
HAT	Histonacetyltransferasen
HDAC	Histon Deacetylase
IEM	Institut für Ernährungsmedizin
IGF- 1	Insulin like growth factor-1 / insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1
IL	Interleukin
IMBS	Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
LPS	Lipopolysaccharide
Micro RNA	Micro ribonucleic acid / Mikro Ribonukleinsäure
mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1 / Säugetier-Target des Rapamycin-Komplexes 1
NFAT	Nukleärer Faktor für aktivierte T-Zellen
NFC	Near field communication / Nahfeldkommunikation
NFκB	Nukleärer Faktor kappa B
NMR	Nuclear magnetic resonance / Kernspinresonanz
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy / Kern-Overhauser-Effekt Spektroskopie

OR	Odds ratio / Quotenverhältnis
PCA	Principal component analysis / Hauptkomponentenanalyse
PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase
PLS- DA	Partial least-squares discriminant analysis / Partielle kleinste- Quadrate-Diskriminanzanalyse
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
ROC	Receiver operating characteristic / Empfängerbetriebskennlinie
SA	Standardabweichung
SCFA	Short chain fatty acid / kurzkettige Fettsäure
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
U.a.	Unter anderem
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Vgl.	Vergleiche
WHO	World health organisation / Weltgesundheitsorganisation

1. Einführung

Acne vulgaris ist eine sehr häufige Hauterkrankung, jedoch sind die Entstehungsgründe und Pathogenese bis heute nur unzureichend erforscht und aufgeklärt. Neben einer gesteigerten Talgproduktion und vermehrten Entzündungsreaktionen ist auch ein hormonelles Ungleichgewicht von Bedeutung. Ferner spielen Probleme in der Differenzierung der Talgdrüsenfollikel eine Rolle, welche durch eine Immunsystemdysfunktionen begünstigt sind. Neue Studien betonen Einflüsse wie das Mikrobiom und Ernährung (Zouboulis et al., 2022).

1.1. Epidemiologie

Bis zu 95 % der adoleszenten Bevölkerung in Deutschland leiden an einer Form der Akne (Karciauskiene et al., 2014). In vielen Fällen ist ein Rückgang der Erkrankung nach Vollendung der Volljährigkeit zu beobachten (Karoglan und Gollnick, 2021). Bei manchen Individuen treten Akne-bedingte Läsionen im Erwachsenenalter auf. Frauen sind besonders häufig auch mit klinisch ausgeprägteren Akne-Formen betroffen (Dicke und Dirschka, 2021).

1.2. Klinik

Das klinische Bild der Akne kann von nicht entzündeten Komedonen (Mitessern) über einige wenige leicht entzündete Papeln bis zu schweren stark entzündeten klinischen Akne-Formen sehr stark variieren. Neben offenen oder geschlossenen Komedonen können entzündliche Läsionen wie Papeln, Pusteln, Knötchen und Knoten vorhanden sein. Als geschlossenen Komedo bezeichnet man den Verschluss von Talgdrüsenfollikel, in der sich Kerneozyten vermehren und Sebum sezerniert wird. Hier ist eine leicht weißliche Papel zu erkennen („*whiteheads*“). Wenn ein solcher Talgdrüsenfollikel eine Öffnung hat, sieht man einen schwärzlichen Hornpfropf, der durch die Oxidation des oberen Lipidanteils des Talgs entsteht. Diese nennt man offene Komedone („*blackheads*“) Schwere klinische Akne-Formen weisen Abszesse und Zysten auf. Eine solche Akne kann bei inadäquater, später oder fehlender Behandlung nicht selten narbig verheilen. Prädilektionsstellen für die Akne-Verlaufsformen sind besonders die Hautregionen,

die reich an Talgdrüsenfollikeln sind - wie die Gesichtspartie, Schultern, oberer Rücken und Brustbein (Leung et al., 2021; Höger, 2022).

1.3. Klassifikation

Akne wird in verschiedene Formen unterteilt (Abbildung 1).

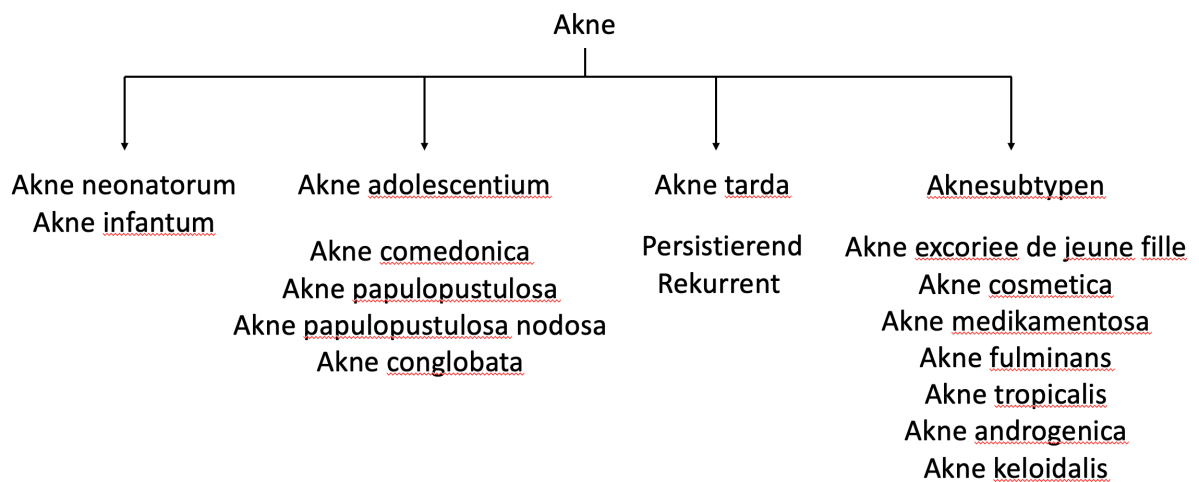


Abbildung 1 Unterschiedliche Akne-Formen (modifiziert nach Karoglan und Gollnick, 2021).

Bei ***Akne comedonica*** (Abbildung 2A) sind die Haupteffloreszenzen Komedonen und bei ***Akne papulo-pustulosa*** (Abbildung 2B) Papel und Pustel. ***Akne conglobata*** (Abbildung 2C) ist die gravierendste Verlaufsform der Akne. Hierbei bilden sich zusätzlich sehr schmerzhafte Abszesse und Fistelgänge. Auch sind hier nicht nur die seborrhoischen Zonen befallen, sondern auch Kapillitium, proximale Extremitäten und Intimbereichen (Höger, 2022).

Neben diesen weit verbreiteten klinischen Bildern sind auch seltenere Formen der Akne bekannt. Die ***Akne fulminans*** betrifft üblicherweise männliche Jugendliche und ist ein schwerer, akuter und auch systemischer Verlauf einer ***Akne conglobata***. Sie zeigt Ulzerationen, Fieber mit stark erhöhten Entzündungsparametern, Hepatosplenomegalie, Arthritiden und Verschlechterung des allgemeinen Zustandes (Dall'oglio et al., 2020). Bei der ***Akne excorieé des jeunes filles*** kommt es zum aggressiven Ausdrücken der Komedonen und Pusteln durch die Betroffenen. Dies rührt meist aus einem psychischen Hintergrund heraus (Höger, 2022.). Eine ***Akne tarda*** bezieht sich auf das späte Auftreten von Akne oder das Anhalten bzw. das Wiederauftreten von Akne in der dritten und vierten

Lebensdekade. Bei erwachsenen Frauen neigt spät einsetzende Akne dazu, eher das Kinn, die Kieferlinie und den Hals zu betreffen, wobei entzündete Papeln und Pusteln überwiegen und vergleichsweise wenige Komedonen vorhanden sind. Bei Frauen wird die *Acne tarda* insbesondere mit den prämenstruellen Schüben in Korrelation gesetzt (Leung et al., 2021). In manchen Berufsgruppen kommt es zu Kontakt mit diversen Stoffen, die eine **Berufsakne** auslösen. Zu den bekannten Triggern dieser Akne-Sonderform gehören Erdöl, Öl, Pech, Teer und Chlor (Altmeyer et al, 2024). Als ***Acne medicamentosa*** wird eine Akne-Form bezeichnet, bei dem die Ätiologie klar mit einem Arzneimittel vereinbar ist. Neben anderen sind für Läsionen Glukokortikoide, brom- und chlorhaltige Arzneien, *epidermal-growth-factor* (EGF) Rezeptor Inhibitoren und Barbiturate ursächlich (Karoglan und Gollnick, 2021). Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus und Stress können Risikofaktoren sein, die die Progression von Akne fördern (Kazandjieva et al., 2017).

A.



B.



C.



Abbildung 2 Beispielhafte Darstellung einzelner Akne-Formen. A. Patient mit *Acne comedonica* B. Patientin mit *Acne papulo-pustulosa* C. Patient mit *Acne conglobata*.

1.4. Pathogenese und Pathophysiologie

Lange Zeit galt eine Überpopulation der Haut mit dem Bakterium *Cutibacterium acnes* (früher *Propionibacterium acnes*) als Hauptursache der Akne. Das anaerobe und lipidreiche Milieu der Talgdrüsenfollikel bietet diesen Bakterien den idealen Nährboden. Diese Keime sorgen für die entzündliche Reaktion durch die Ausschüttung von proinflammatorischen Lipiden und Zytokinen. Aktuell wird der Dysbiose der bakteriellen Flora der Haut sowie des Darms vermehrt eine Rolle beim Erscheinungsbild der Akne zugeschrieben. Bei Patienten mit Akne zeigt sich beispielsweise eine geringere Biodiversität der Hautflora. Dabei dominieren Proteobakterien und Bakteroidetes, während Acinetobakterien und Firmicutes weniger vertreten sind (Dréno et al., 2020).

Es wird postuliert, dass nicht nur die Freisetzung des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1) und die Ausschüttung von Androgenen für das initiale Auftreten der Erkrankung verantwortlich sind, sondern auch eine verstärkte Seborrhö zu einer Hyperplasie der Talgdrüsenfollikel führt, was wiederum zu einer Proliferations- und Differenzierungsstörung der follikulären Keratinozyten führt. Dieser Prozess führt dann dazu, dass sich ein normaler Follikelkanal zu einem Mikrokomedon entwickelt, welches dann weiter zu einem Komedon und schließlich zu einer entzündlichen Läsion führt (Karoglan und Gollnick, 2021; Zouboulis 2022). Auch ein verändertes Lipid-Profil, wie beispielsweise reduzierte Cholesterolsulfat-Level und erhöhte Konzentrationen von freien Fettsäuren, trägt maßgeblich zu inflammatorischen Prozessen bei (Karoglan und Gollnick, 2021).

Androgene wie Dehydroepiandrosteronsulfat sowie Testosteron, das über 5- α -Reduktase Isoenzym 1 zu Dihydrotestosteron konvertiert wird, werden häufig mit der Akne-Pathogenese in Verbindung gebracht (Akamatsu et al., 1993). Hormone dieser Art können durch diverse Medikamente aus der Balance gebracht werden. Nennenswert sind hierbei Metoprolol, Naproxen, Antikonzeptiva, Schilddrüsenmedikamente, Anabolika und auch Kosmetika (Zoubulis, 2020).

1.5. Therapie

Therapeutische Maßnahmen werden an den Schweregrad des Akne-Verlaufes angepasst (Tabelle 1). Zu den Basismaßnahmen gehören tägliches Waschen mit pH-neutralen Seifen und Hautpflege mit nicht komedogenen Topika. Die

medikamentöse Therapie erstreckt sich von topischen zu systemischen Retinoiden, Benzylperoxid und/oder Antibiotika (Nast et al., 2016). Bei den leichteren Akne-Formen ist eine topische Fixkombination meistens ausreichend, wobei die mittelschweren bis schweren Verlaufsformen eher eine systemische Therapie bedürfen.

Tabelle 1 Therapieempfehlung der Akne aus der S3 Leitlinie 2016 (modifiziert aus Nast et al. 2016).

Therapieregime der Akne modifiziert nach S3 Leitlinie			
	Komedonenakne	Milde bis moderate papulopustulöse Akne	Schwere papulopustuläre/moderate noduläre Akne
Hoher Empfehlungsgrad	-	Adapalen + Benzylperoxid oder	Isotretinoin
		Benzylperoxid + Clindamycin	
Mittlerer Empfehlungsgrad	Topisches Retinoid	Azelainsäure oder	Systemisches Antibiotikum + Azelainsäure oder
		Benzylperoxid oder	
		Topisches Retinoid oder	
		Topisches Clindamycin + Tretinoin oder	
		Systemisches Antibiotikum + Adapalen	Systemisches Antibiotikum + Adapalen + Benzylperoxid

1.6. Psychosozialer Einfluss der Akne

Auch wenn es sich bei Akne nicht um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, sorgt sie für die Veränderung des Erscheinungsbildes eines Individuums. Dies hat Einfluss auf den psychosozialen Status, tägliche Aktivitäten, Beziehungen und die Lebensqualität der Akne-Patienten. Patienten mit Akne leiden häufiger unter Depressionen, die sich nicht ausschließlich auf die Zeitspanne der akuten Veränderungen der Hauterscheinungen beschränken. Dabei korreliert der Akne-Score nicht mit dem Schweregrad der Depression.

Diese Erkenntnisse betonen die Notwendigkeit einer ganzheitlichen Herangehensweise bei der Betreuung von Akne-Patienten, die nicht nur auf die dermatologischen Aspekte abzielt, sondern auch die psychosozialen Auswirkungen angemessen berücksichtigt. Es verdeutlicht, dass eine umfassende Unterstützung nicht nur die physische Gesundheit, sondern auch das emotionale Wohlbefinden der Patienten fördern kann (Öztekin C. und Öztekin A., 2020).

1.7. Darmmikrobiom und -metabolom sowie Ernährung

Wie die Haut ist auch der Darm mit Bakterien, Viren, Protozoen und Pilzen besiedelt und bildet ein spezielles Ökosystem (Balato et al., 2018). Die Gesamtheit dieser Mikroorganismen wird als Mikrobiom definiert. Mittels 16s Ribonukleinsäure (RNA)-Sequenzierung können 500-1000 Bakterienspezies in der Darmflora erkannt werden (Ley et al., 2008). Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Lactobacillus und Ruminococcus sind die häufigsten untersuchten Vertreter (Ley et al., 2008). Die Darmflora erfährt im Verlauf des Lebens mehrere Veränderungen. Dies beginnt schon bei der Geburt. Hier haben unter anderem Umwelteinflüsse, Stillart, Geburtsart, Haut-, Darm- und Vaginalflora sowie gesundheitlicher Zustand der Mutter einen Einfluss auf das Mikrobiom (Balato et al., 2018; Chen et al., 2022). Doch auch in späteren Lebensstadien wird das Mikrobiom des Darms durch Nahrung, Umwelteinflüsse, Medikamenteneinnahme, Aktivitätsstatus und Lifestyle moduliert (Balato et al., 2018).

Die Ernährung spielt eine bedeutende Rolle. Die katabolen Endprodukte aus der Fermentation komplexer Kohlenhydrate und anderer unverdauter Nahrungsbestandteile werden durch die Darmmikroorganismen in die kurzkettigen

Fettsäuren (SCFAs) umgewandelt. Daher kann jede Veränderung der Zusammensetzung oder Stoffwechselaktivität der Darmmikrobiota auch den Fettsäurespiegel verändern (Scher et al., 2015; Wen et al., 2017). Die SCFAs (Acetat, Propionat und Butyrat), die durch die Fermentation von Ballaststoffen durch Dickdarmmikroben entstehen, können positive Auswirkungen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen und sogar bei Tumorzellen haben (Feitelson et al., 2023).

Die Fermentation von Präbiotika durch die Darmmikrobiota kann Metaboliten wie SCFAs produzieren, die das Immunsystem und die Entzündungsreaktion modulieren und den Lipid- und Glukosestoffwechsel beeinflussen (Jian et al., 2022). Bei *in vitro*-Studien zeigten Probiotika, die *Streptokokkus salivarius* und *Enterokokkus faecalis* enthielten, einen inhibitorischen Effekt auf das Wachstum von *Cutibacterium acnes* unter anderem durch die Produktion von antibakteriellen Proteinen, wie die *bacteriocin-like inhibitory substances* (BLIS) (Azadeh Goodarzi, 2020).

Umso wichtiger ist es das funktionelle fäkale Metabolom und Mikrobiom der Akne-Patienten zu untersuchen und mit hautgesunden Probanden zu vergleichen.

Im Detail erfüllt das Darmmikrobiom viele metabolisierende und immunmodulatorische Funktionen.

Komplexe Kohlenhydrate, die im gastrointestinalen Trakt nicht abgebaut wurden, werden im Kolon durch Bakterien unter anderem in SCFA metabolisiert. Aus diesen kann der Wirt zusätzlich Energie gewinnen. Zudem wird durch die Fermentation von D-Laktat zu Butyrat die Akkumulation des Ausgangsproduktes negiert. Dies sorgt für einen effizienten Energiegewinn, der über die Nahrung vom Körper aufgenommen werden kann. SCFA besitzen allerdings auch eine Funktion als Signalmolekül. Durch sie kann mittels Aktivierung von spezifischen SCFA-Rezeptoren, den FFAR 2 und FFAR 3 (*free fatty acid receptor 2* und 3), ein positiver Effekt auf die Glukosetoleranz, Gewichtsreduktion und die Komposition der Lipide beobachtet werden (Byrne et al., 2015; Bischoff et al., 2019).

SCFAs, vor allem Butyrat, hemmen die Produktion proinflammatorischer Mediatoren wie TNF- α (Tumornekrosefaktor- α), IL-6 (Interleukin-6) und NO (Stickstoffoxid), die durch Lipopolysaccharide (LPS) und Zytokine stimuliert werden.

Zusätzlich fördert Butyrat die Freisetzung des entzündungshemmenden Zytokins IL-10. Allerdings wurde dieser letzteres nicht in allen Studien beobachtet. Cox et al. (2009) berichteten, dass Monozyten, denen SCFAs zugeführt wurden, keine Zunahme der IL-10-Produktion zeigten, sondern eher eine Reduktion von IL-10 bewirkten. Der hauptsächliche Mechanismus hinter diesen Effekten besteht in der Abschwächung der Enzymaktivität von Histon-Deacetylase (HDAC). Hierbei zeigt Butyrat die stärkste und Acetat die schwächste Auswirkung auf das Enzym. Dieses Enzym kontrolliert zusammen mit den Histonacetyltransferasen (HAT) den Grad der Proteinacetylierung. Durch die Hemmung der HDAC-Aktivität erhöhen SCFAs die Acetylierung von histonen und nicht-histonen Proteinen. Dazu gehören NFκB (Nukleärer Faktor kappa B), MyoD, p53 und N-FAT (Nukleärer Faktor für aktivierte T-Zellen), die eine wichtige Rolle in regulatorischen zellulären Prozessen und somit auch bei der Genexpression spielen (Vinolo et al., 2011). Neuerdings wird auch aus diesem Grund postuliert, dass *Acne vulgaris* einen Magen-Darm-Pathomechanismus aufweist (Deng et al., 2018). Ein Zusammenhang zwischen *Acne vulgaris* und Veränderungen der Darmmikrobiota werden zunehmend berichtet (Yan et al., 2018).

In einer klinischen Studie von Deng et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass sich die Zusammensetzung der Magen-Darm-Mikroben bei Patienten mit Akne deutlich von der bei gesunden Kontrollpersonen unterscheidet. In den Proben von Patienten mit Akne wurde eine verminderte Diversität der Darmmikrobiota festgestellt. In dieser Untersuchung hatten Patienten mit Akne im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine geringere Häufigkeit von Firmicutes, aber mehr Bacteroidetes, was mit dem Enterotyp der westlichen Ernährung übereinstimmt. In dieser Studie waren Clostridien, Clostridiales, Lachnospiraceae und Ruminococcaceae, weniger repräsentiert, was auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. Psoriasis beobachtet wurde (Antharam et al., 2013; Moco et al., 2014; Scher et al., 2015).

Vielmehr häufen sich Hinweise darauf, dass die mit der „westlichen Ernährung“ verbundenen Darmmikrobiota eine wichtige Rolle bei der Entstehung von einigen Hauterkrankungen einnimmt (Palm et al., 2015; Sonnenburg und Bäckhed, 2016). Es wurde berichtet, dass eine fettreiche Ernährung die Menge an Darmmikroben reduziert und die Konzentration von Lipopolysacchariden (LPS) erhöht, die zur

Entwicklung einer systemischen Entzündung beitragen, indem sie die Integrität des Dickdarmepithels und die Barrierefunktion beeinträchtigen und die Dicke der Schleimschicht verringern sowie eine Erhöhung der Sekretion entzündungsfördernder Zytokine hervorrufen (Cani et al., 2008; Martinez-Medina et al., 2014; Morales et al., 2016).

Es wird schon lange eine Verbindung zwischen der Akne und der Aufnahme von Milchprodukten sowie Nahrungsmitteln mit einem hohen glykämischen Index postuliert (Juhl et al., 2018). Eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch die Ernährung, wie sie in einer westlichen Diät auftritt, führt vermehrt zur Freisetzung von Insulin und IGF-1 (Abbildung 3). Dies macht die Ernährung zu einem wichtigen exogenen Faktor in der Pathogenese von Akne (Iman Salem et al., 2018).

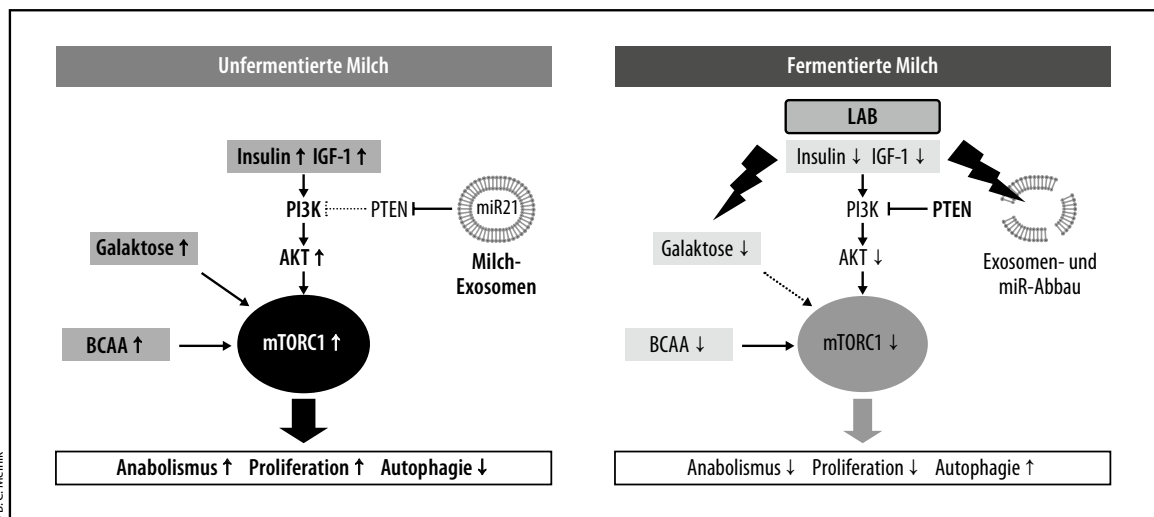


Abbildung 3 Unfermentierte Milch regt die Produktion von Insulin und IGF-1 an, was wiederum den Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K)/AKT-Signalweg fördert und mTORC1 aktiviert. Durch exosomale microRNA wird Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) inhibiert, was die Aktivität von PI3K steigert. Auch Galaktose und verzweigt-kettige Aminosäuren (BCAA) aktivieren mTORC1. Milchsäurebakterien hingegen schwächen in fermentierter Milch die Insulin/IGF-1 Signalübertragung ab, verstoffwechseln Galaktose und bauen Milchexosomen und ihre microRNA ab, was die mTORC1-Aktivität weiter reduziert (aus Melnik et al., 2021).

Die westliche Ernährung und die Bedingungen der Haut während der Pubertät führen zu einer Wirkungsverstärkung von Insulin und IGF-1. Solche erhöhten Wachstumsfaktoren inhibieren die Expression eines nuklearen Transkriptionsfaktors, FOXO1, der normalerweise die Aktivierung des Androgenrezeptors, die Transkription von Schlüsselgenen der Zellproliferation und entzündlichen Zytokinen sowie die Lipidsynthese unterdrückt. Die Hemmung von FOXO1 führt zu einer Stimulation des Androgenrezeptors in der Haarfollikel- und

Talgdrüseneinheit. Dies sorgt dafür, dass durch das Sterol-regulatorische Element-Bindungsprotein die Genexpression reguliert und die Funktion der Talgdrüsen sowie die Proliferation der Keratinozyten erhöht wird (Melnik, 2010) (Abbildung 4).

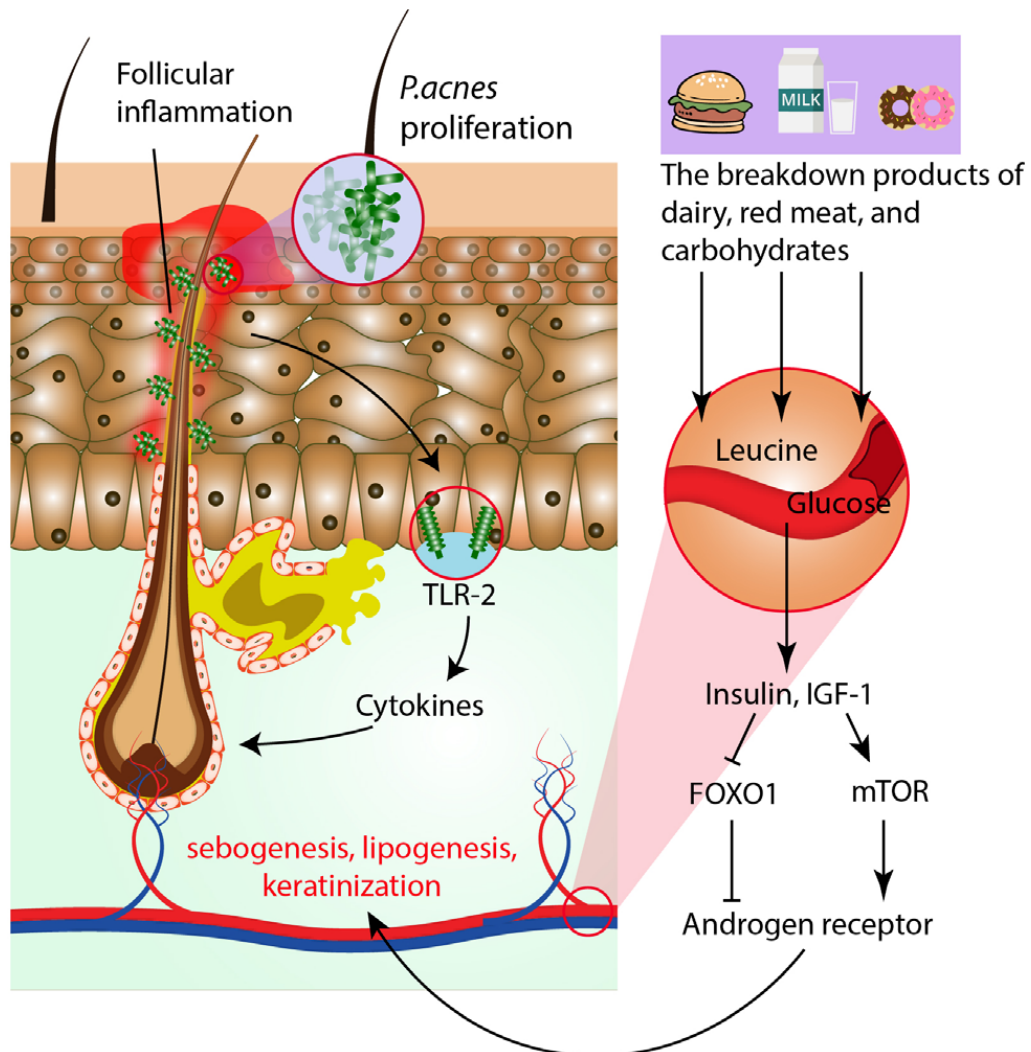


Abbildung 4 Die Abbauprodukte von Milch, rotem Fleisch und Kohlenhydraten fördern die Produktion von Insulin und IGF-1, was die FOXO1-Signaltransduktion abschwächt und gleichzeitig die Aktivierung von mTOR erhöht. Beide Wege führen zu einer vermehrten Abschuppung der Keratinozyten und zur Talgproduktion, was die Pathogenese von *Acne vulgaris* vorantreibt. Zusätzlich führt die Proliferation von *Propionibacterium acnes* bei Akne zur Induktion von TLR-2 (und TLR-4) und folglich zur Verstärkung der follikulären Entzündung (aus Maarouf et al., 2019).

2. Fragestellung

Ziel dieses Forschungsvorhaben war das funktionelle fäkale Metabolom der Akne-Patienten zu untersuchen und mit hautgesunden Probanden zu vergleichen. Hierdurch könnten neue Erkenntnisse zu pathophysiologischen Mechanismen der Akne-Erkrankung gewonnen werden.

3. Material und Methoden

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, klinische Studie, bei der das Metabolom im Stuhl von Akne-Patienten und gesunden Probanden verglichen wird. Die Studienplanung und -koordination erfolgt im Institut für Ernährungsmedizin (IEM). Der Einschluss erfolgt im Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin (CCIM) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und wurde fachlich von einer Studienleitung im Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin beaufsichtigt.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Referenznummer: Az. 19-221). Alle Experimente mit menschlichen Probanden und von Ihnen gewonnen Proben wurden gemäß den ethischen und berufsrechtlichen Richtlinien durchgeführt.

3.1. Studienpopulation

Ziel war es, 160 gesunde Kontrollpersonen und 160 Akne-Patienten in die Studie einzuschließen und zu randomisieren. Ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Akne- und Kontrollgruppe wurde in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht und jahreszeitliche Teilnahme angestrebt, da diese Faktoren einen Einfluss auf die Akne-Pathogenese haben können. Der Großteil der Studienteilnehmenden wurde im Winter akquiriert, um die Auswirkungen der Jahreszeit auszugleichen.

3.2. Einschlusskriterien

In diese Studie wurden Probanden aller Geschlechter im Alter von 18 bis 40 Jahren eingeschlossen. Darüber hinaus wurden ausreichende deutsche Sprachkenntnisse zum Verständnis der Studienunterlagen vorausgesetzt. Speziell bei der Akne Gruppe wurden folgende Kriterien vorausgesetzt: Vorliegen einer klinisch diagnostizierte *Acne vulgaris* vom milden bis moderaten Schweregrad (entsprechend Grad 2-8 nach dem *Leeds Scale of Acne Grading*), keine Einnahme von verschreibungspflichtigen, systemische medikamentöse Therapien, wobei Kosmetika und nicht verschreibungspflichtige Topika gestattet waren. Als gesunde Kontrolle wurden Personen mit gesunder Haut aller Hauttypen eingeschlossen.

3.3. Ausschlusskriterien

Probanden konnten an der Studie nicht teilnehmen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrif: Einnahme von verschreibungspflichtigen medikamentösen Akne-Therapien, bei oraler Einnahme von Antibiotika, prä- oder probiotischen Präparaten/ Supplementen sowie Abführmitteln in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn, bei Schwangerschaft und Stillzeit, bei Untergewicht ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$) oder Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), bei entzündlicher Hauterkrankung, mit Ausnahme von Akne, bei Vorliegen von Darmerkrankungen (z.B. Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankung), bei Diagnose einer malignen Erkrankung, bei Typ-1 und Typ-2 Diabetes mellitus, bei nachgewiesener Nahrungsmittelallergie und -unverträglichkeit, bei immunsuppressiver Therapie, bei Essstörungen (*Binge-Eating*, *Anorexia nervosa*, Bulimie), bei Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, bei Schichtarbeit (regelmäßiges Arbeiten zu unterschiedlichen Tages- und Nachtzeiten) oder bei beruflich bedingtem regelmäßigem Überschreiten der Zeitzonen (z.B. Pilot/in, Flugbegleitung).

3.4. *Leeds revised acne grading system*

Der Schweregrad der Akne bei Patienten wurde durch einen Dermatologen im CCIM durch das *Leeds revised acne grading* System bestimmt. Hierbei wurden das Gesicht von Akne-Patienten als Farbbild aufgenommen und auf verschiedene Schweregrade rangiert (Abbildung 5). Die Kriterien setzten sich aus Größe des Erythems und der entzündlichen Läsionen zusammen. Somit wurde eine Zusammenschau von zwölf Bildern und Gradings des Gesichts erstellt (O'Brien SC et al 1998).



Abbildung 5 Gradeinteilung der Akne am Gesicht nach Leeds: (A) Grad 1, (B) Grad 2, (C) Grad 3, (D) Grad 4, (E) Grad 5, (F) Grad 6, (G,) Grad 7, (H) Grad 8, (I) Grad 9, (J) Grad 10, (K) Grad 11, (L) Grad 12, (M) nodulozystische Akne (aus S. O'Brien et al 1998).

G



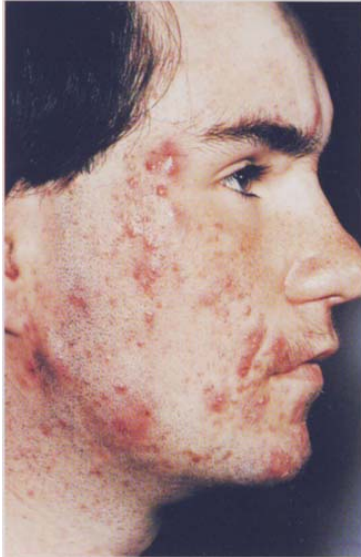
H



I



J



K



L



M



Abbildung 5 Fortsetzung.

3.5. Studienablauf

Die Abwicklung erfolgte durch die Perfood GmbH, die mit „MillionFriends“ ein Programm zur Personalisierung von Ernährungsempfehlungen entwickelt hat. Das Verfahren beinhaltet eine 14-tägige kontinuierliche Glukosemessung mit dem Abbott Freestyle Libre Sensor. Nachdem der Sensor am Oberarm appliziert wurde, analysiert er den Gewebezucker und überträgt die Daten per NFC-Technologie auf ein Lesegerät. Anschließend wurde das Lesegerät zur Perfood GmbH gesendet und die Gewebezuckerdaten extrahiert.

Während der zweiwöchigen kontinuierlichen Glukose-Überwachungsphase führen die Probanden ein Ernährungstagebuch, das in der MillionFriends App erfasst wird. Sie tragen täglich alle Mahlzeiten, inklusive aller Snacks ein. Weiterhin werden zuckerhaltigen oder alkoholischen Getränken (alles außer Wasser und ungesüßten Tees), die Schlafdauer und sportliche Aktivitäten dokumentiert. Basierend auf den Daten der zweiwöchigen Phase der kontinuierlichen Glukosemessung und der Ernährungsdaten werden personalisierte, niedrig-glykämische Ernährungsempfehlungen abgeleitet. Nun erfolgte eine achtwöchige Ernährungsintervention. Eine Hälfte der Probanden folgte den Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), während die andere Hälfte den personalisierte Ernährungsempfehlungen folgte. Sowohl vor als auch nach der Ernährungsintervention wurde die Haut dermatologisch nach Akne-Kriterien bewertet

Im Rahmen der vorgestellten Doktorarbeit wurden Daten ausgewertet, die vor der Ernährungsintervention erhoben wurden („Baseline-Charakteristika“, Abbildung 6).

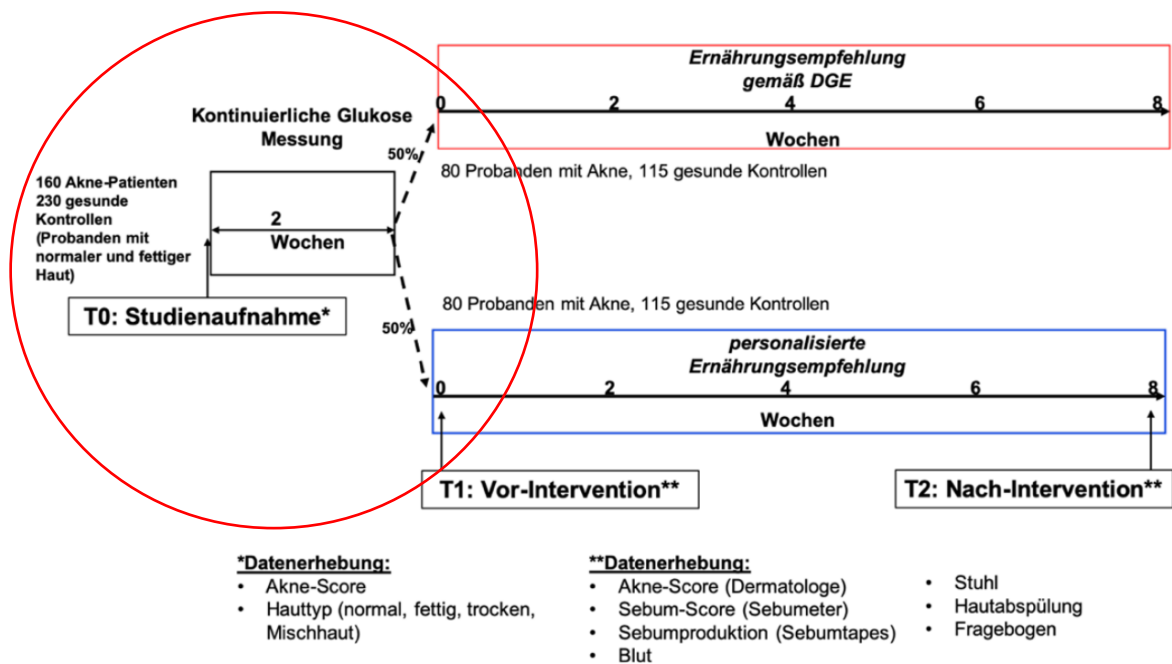


Abbildung 6 Studienablauf, im roten Kreis den Bestandteil dieser Arbeit illustriert.

3.6. Programm zur personalisierten Ernährung

Zu Beginn dieser Studienphase füllten die Teilnehmer über die App eine Anamnese aus. Während der Testphase wurde ein Ernährungstagebuch mit Hilfe der MillionFriends App geführt. Die App wird von der Firma Perfood GmbH kostenfrei im Google PlayStore und Apple AppStore zum Download zur Verfügung gestellt. Die Anmeldung in der App erfolgte über einen frei wählbaren (auch fiktiven) Benutzernamen und eine E-Mail-Adresse. Die Perfood GmbH sichert die gängigen Datenschutzrichtlinien. Die Angabe von personenbezogenen Daten in der App ist freiwillig. Die Kooperationspartner haben keinerlei Einsicht in die Ergebnisse der klinischen Daten, die im Kontext der Studie erhoben werden.

Alle Probanden wurden pseudonymisiert und erhielten eine Identifikationsnummer.

3.7. Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte in permutierten Blöcken mit variablen Blocklängen und wurde nach den Faktoren Geschlecht und Gewicht stratifiziert. Hierfür wurde das Randomisierungsprogramm RITA (Pahlke et al., 2004) verwendet. Die Randomisierungsliste wurde zentral im Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) an der Universität zu Lübeck erstellt. Die Geheimhaltung der Randomisierung erfolgte durch nummerierte, verschlossene und undurchsichtige

Briefumschläge. Das Verfahren der Randomisierung basiert auf internen Standardarbeitsanweisungen des IMBS. Die Teilnehmer wurden bei der Eingangsvisite randomisiert.

3.8. Stuhlproben

Von einem Stuhlgang wurden Stuhlprobenröhrchen mit kleinen Probenmenge befüllt. Am Deckel der Stuhlröhrchen sind dafür kleine Löffel befestigt. In den Stuhlröhrchen für die Mikrobiombestimmung (16S rRNA Sequenzierung und Metagenomics) ist ein dafür geeigneter Puffer enthalten (<https://www.stratec.com>). Für die Metabolomics-Analysen wurden die Stuhlproben nativ eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt analysiert.

Die Analyse des Darm-Mikrobioms wurde über die Perfood GmbH und das zertifizierte Partnerlabor Microsynth AG in Balgach, Schweiz abgewickelt. Die Kommunikation zwischen den Studienteilnehmern und dem Partnerlabor erfolgte einzig anhand des Pseudonymisierungs-codes. Die Daten der Mikrobiom-Analyse sind nicht Teil dieser Arbeit.

3.9. NMR-Metabolomics

Die nativen Stuhlproben wurden mittels Kernspinresonanz (NMR) -Spektroskopie durch das Institut für Ernährungsmedizin des UKSH (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Campus Lübeck, auf Metaboliten untersucht.

3.9.1. Wässrige Extraktion

Zur Bestimmung von Stuhl-Metaboliten wurde die wässrige Extraktion als Methode gewählt. 200 mg Faeces wurden mit 1,5 mL Phosphat-Puffer (75 mM, pH 7,4, 0.03 % Natriumazid) für 1 min homogenisiert und anschließend für 5 min bei 10.000 rcf (*relative centrifugal force*/relative Zentrifugalbeschleunigung) zentrifugiert.



Abbildung 7 Waage zum Abwägen der Stuhlproben (links), Zentrifuge (Mitte), Chromafil-Filter (rechts).

Der Überstand (ca. 1,0 und 1,2 ml) wurde mittels einer Pipette abgenommen, und erneut für 15 min zentrifugiert (16.000 rcf). Dieser zweifach zentrifugierte Überstand wurde filtriert (Chromafil XtraRC 20/13) und das Extrakt bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren (Abbildung 7).

3.9.2. NMR-Spektroskopie

Die extrahierten Proben wurden mit 10 % Deuteriumoxid (D_2O) und 3-(Trimethylsilyl)propion-2,2,3,3-säure Natriumsalz D4 (TSP-d4) (finale Konzentration 0,5 mM) versetzt, in ein 5 mm NMR-Tube überführt und mittels 600 MHz Avance III HD NMR-Spektrometer mit TXI-Probenkopf von Bruker analysiert (Abbildung 8). Ein eindimensionales ^1H NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) mit 128 Scans wurde bei 300 K aufgenommen (Standardpulseprogramm: noesygppr1d; Bruker BioSpin). (Ganobis CM et al., 2020, Karu N et al. 2018; Deda O et al. 2017)



Abbildung 8 NMR-Spektrometer (links) und der dazugehörige gekühlte Proben­träger (rechts).

3.10. Datenauswertung

Die Prozessierung der Spektren erfolgt mit Programm TopSpin 3.5pl7 von Bruker (www.bruker.com) und Metabolab/nmrlab (Ludwig und Günther, 2011; Günther et al., 2000).

Zur Identifizierung und Quantifizierung der Metaboliten wurde Chenomx verwendet. Die multivariate Statistik (PCA/PLS-DA) wird mittels plstoolbox/Matlab durchgeführt und die univariate Statistik wurde mit GraphPad Prism analysiert.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

Insgesamt nahmen 102 gesunde Probanden, davon 78 weiblich (76 %), 24 männlich (24 %), und 66 Akne-Probanden, hiervon 64 weiblich (97 %) und 2 männlich (3 %), an der Studie teil (Abbildung 9).

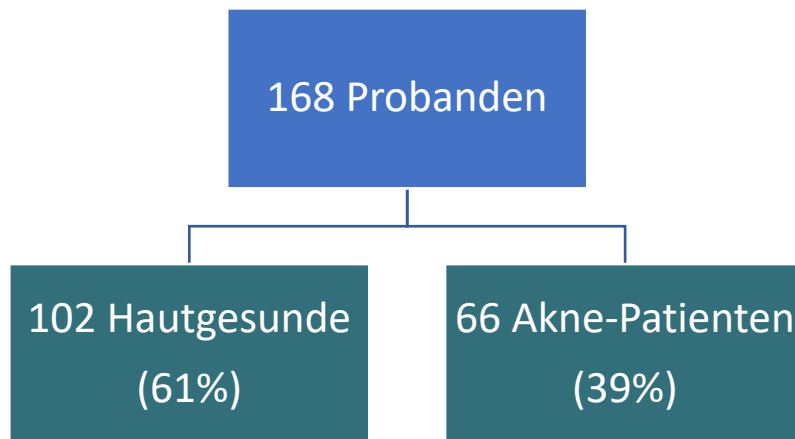


Abbildung 9 Gesamtheit an akquirierten Studienteilnehmern, männlichen sowie weiblichen Geschlechts.

Aufgrund von Rekrutierungsproblemen wurde in der Akne-Kohorte kein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis erreicht. Die Akne-Kohorte bestand zu 97 % aus weiblichen Teilnehmern (Abbildung 10). Bei der weiteren Auswertung wurden daher männliche Studienteilnehmer bei den Hautgesunden und Akne-Patienten nicht berücksichtigt (Abbildung 11).

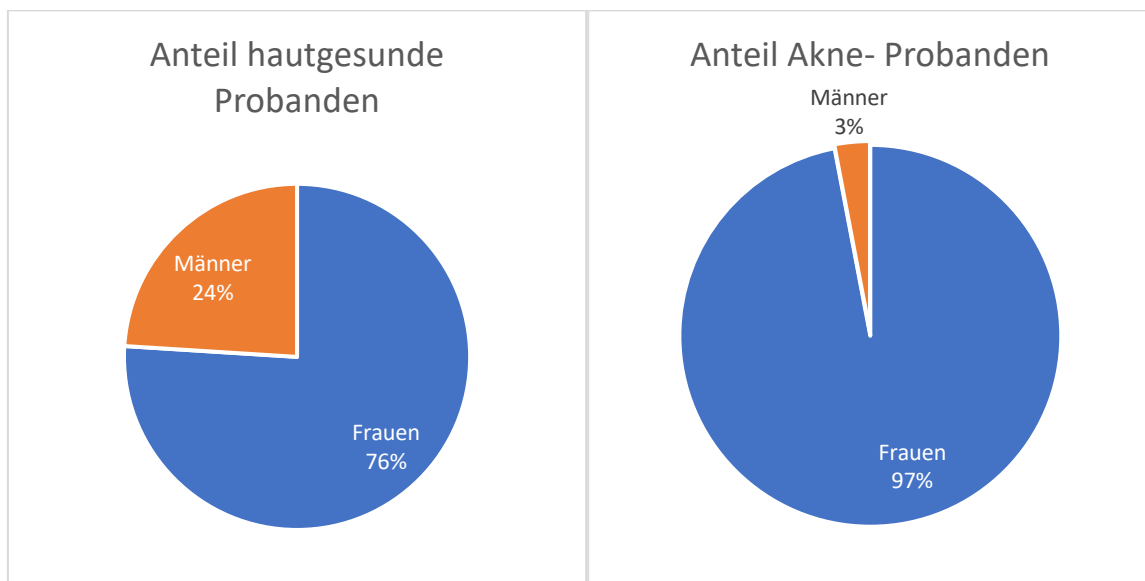


Abbildung 10 Verteilung der Geschlechter bei den hautgesunden Probanden (links) und der Akne-Gruppe (rechts).

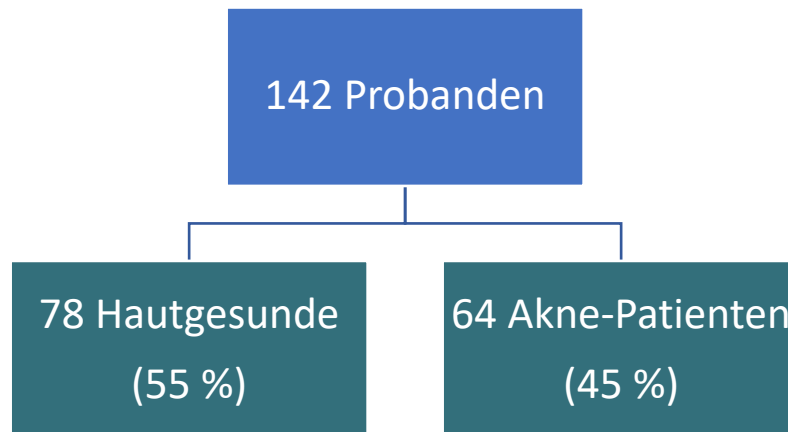


Abbildung 11 Endgültige Verteilung der Studienteilnehmenden.

Tabelle 2 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede in den Baseline Charakteristika zwischen den Probandengruppen gab. Das durchschnittliche Alter betrug 23,88 Jahre (SA = 4,74) bei Akne-Patientinnen und 25,11 Jahre (SA = 5,06) Jahre bei Hautgesunden. Das durchschnittliche Gewicht bei Akne-Patientinnen lag mit 64,07 kg (SA = 9,24) etwas unter dem der Hautgesunden mit 66,39 kg (SA = 9,09). Der sich somit ergebende durchschnittliche BMI der Akne-Patientinnen unterscheidet sich mit 23,10 kg/m² (SA = 3,19) nicht von den weiblichen hautgesunden Kontrollen mit 22,57 kg/m² (SA = 9,09). Gemäß WHO (*world health organisation*) sind beide Gruppen demnach normalgewichtig. Somit gab es zwischen beiden Gruppen keine Diskrepanzen hinsichtlich klassischer Metadaten. Die durch Patientinnen mittels Ernährungstagebuch erfassten alimentär spezifischen Parameter weisen einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,036$) im Proteinkonsum pro Mahlzeit auf. Hier nahmen die Akne-Patientinnen im Durchschnitt 14.465,96 mg (SA = 3613,88) und die Hautgesunde-Gruppe 16.085,04 mg (SA = 5.446,94) Proteine pro Mahlzeit auf. Die durchschnittliche Kalorienaufnahme der Akne-Patientinnen unterschied sich mit 404,56 kcal (SA = 74,27) pro Mahlzeit nicht signifikant ($p = 0,188$) von der Aufnahme der Hautgesunden mit 426,04 kcal (SA = 117,61) pro Mahlzeit. Auch die Kohlenhydrate wurden bei der Akne-Gruppe mit 48.031,97 mg (SA = 8.290,72) pro Mahlzeit im Mittel nur insignifikant ($p = 0,357$) geringer konsumiert als bei Hautgesunden mit 49.720,37 mg (SA = 13.300,50) pro Mahlzeit. Ebenso war der Fettgehalt der durchschnittlichen Mahlzeit der Akne-Gruppen mit 15.479,52 mg (SA = 4.149,30) und 16.248,89 mg (SA = 5752,99) bei den Hautgesunden vergleichbar ($p = 0,357$). In Bezug auf die Nüchtern glukose zeigten sich auf die zwei Wochen der Messung

die Akne-Gruppe mit marginal geringerer Konzentration von 80,08 mg/dL (SA = 7,73) im Vergleich zu den Hautgesunden mit 81,20 mg/dL (SA = 7,10).

Zudem wurden bei den Akne-Patientinnen außerdem Akne-spezifische Parameter erhoben. Hierzu zählen der Akne-Score, die Anzahl an inflammatorischen Läsionen und die Anzahl an nicht-inflammatorischen Läsionen, die durch Dermatologen des UKSH evaluiert wurden. Die Akne-Score Bewertung der Patientinnen (Akne-Score 0 mit n = 4; Akne-Score 1 mit n = 6, Akne-Score 2 mit n = 25; Akne-Score 3 mit n = 16; Akne-Score 4 mit n = 8; Akne-Score 5 mit n = 3; Akne-Score 6 mit n = 2) zeigt Ähnlichkeiten einer Gauß'schen Normalverteilung ein Maximum bei einem Akne-Score von 2 (Abbildung 12). Der Mittelwert des Akne-Scores liegt bei 1,63. Die durchschnittliche Anzahl an inflammatorischen Läsionen beträgt 16,57 (SA = 11,72) und 8,88 (SA= 7,85) bei nicht-inflammatorischen Läsionen.

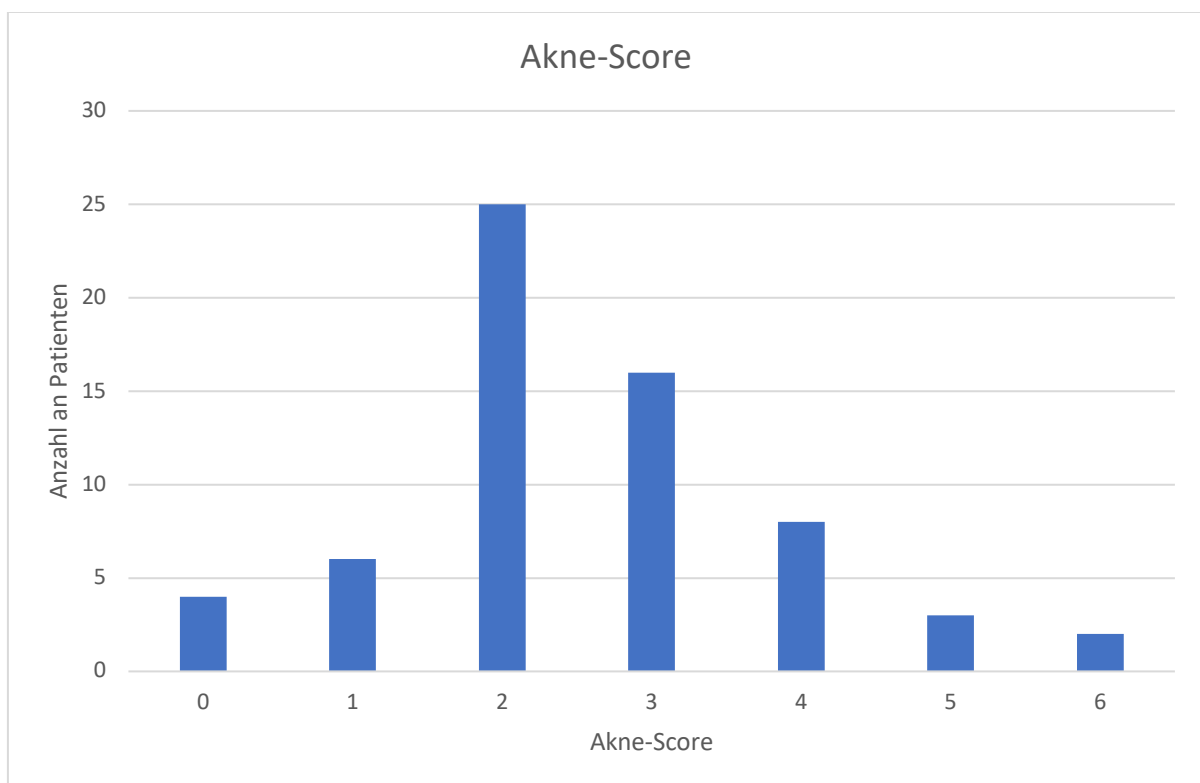


Abbildung 12 Verteilung der Teilnehmenden nach Akne-Score.

Tabelle 2 Metadaten für Akne-Probanden und hautgesunde Kontrollen. In Klammern ist die Anzahl der mittels NMR-Metabolomics analysierten Proben aufgeführt. SA = Standardabweichung; n = Anzahl; \bar{x} = Durchschnitt.

		Akne		Kontrolle		Akne vs. Gesunde Kontrolle
		n	%	n	%	
Geschlecht	Gesamt	66 (62)		102 (70)		
	Weiblich	64 (60)	97	78 (67)	76	
	Männlich	2 (2)	3	24 (3)	24	
Metadaten zur Frauenpopulation						
		\bar{x}	SA	\bar{x}	SA	p - Wert
Alter (Jahre)		23,9	4,7	25,1	5,1	0,1346
Größe (m)		1,70	0,07	1,68	0,07	0,2835
Gewicht (kg)		66,4	9,2	64,1	9,1	0,1356
BMI (kg/m ²)		23,1	3,2	22,6	2,7	0,3000
Nüchtern glukose (mg/dL)		80,08	7,73	81,197	7,1	0,3775
Durchschnittliche Kalorien pro Mahlzeit (kcal)		404,56	74,27	426,04	117,6	0,1881
Durchschnittliche Proteine pro Mahlzeit (mg)		14.465,96	3.613,88	16.085,04	5.446,94	0,0360
Durchschnittliche Kohlenhydrate pro Mahlzeit (mg)		48.031,97	8290,72	49.720,37	13.300,50	0,3574
Durchschnittlicher Fettanteil pro Mahlzeit (mg)		15.479,52	4149,30	16.248,89	5.752,99	0,3571
Akne-Score		2,55	1,32	-	-	-
Inflammatorische Läsionen		16,57	11,72	-	-	
Nicht-inflammatorische Läsionen		8,88	7,85	-	-	

4.2. Multivariate Datenanalyse

Zur Verschaffung eines ersten Eindruckes über generelle Differenzen der beiden Gruppen erfolgt eine multivariate Datenanalyse der *untargeted* NMR-Daten. Die ungerichtete *Principal Component Analysis* (PCA) ist in Abbildung 13 dargestellt. Es ist keine Separierung des Metaboloms der Akne-Gruppe (rot) von den gesunden Kontrollen (grün) erkennbar. Anschließend wurde eine gerichtete *Partial least squares discriminant analysis* (PLS-DA) durchgeführt, die eine partielle Separierung der beiden Gruppen aufweist (Abbildung 14).

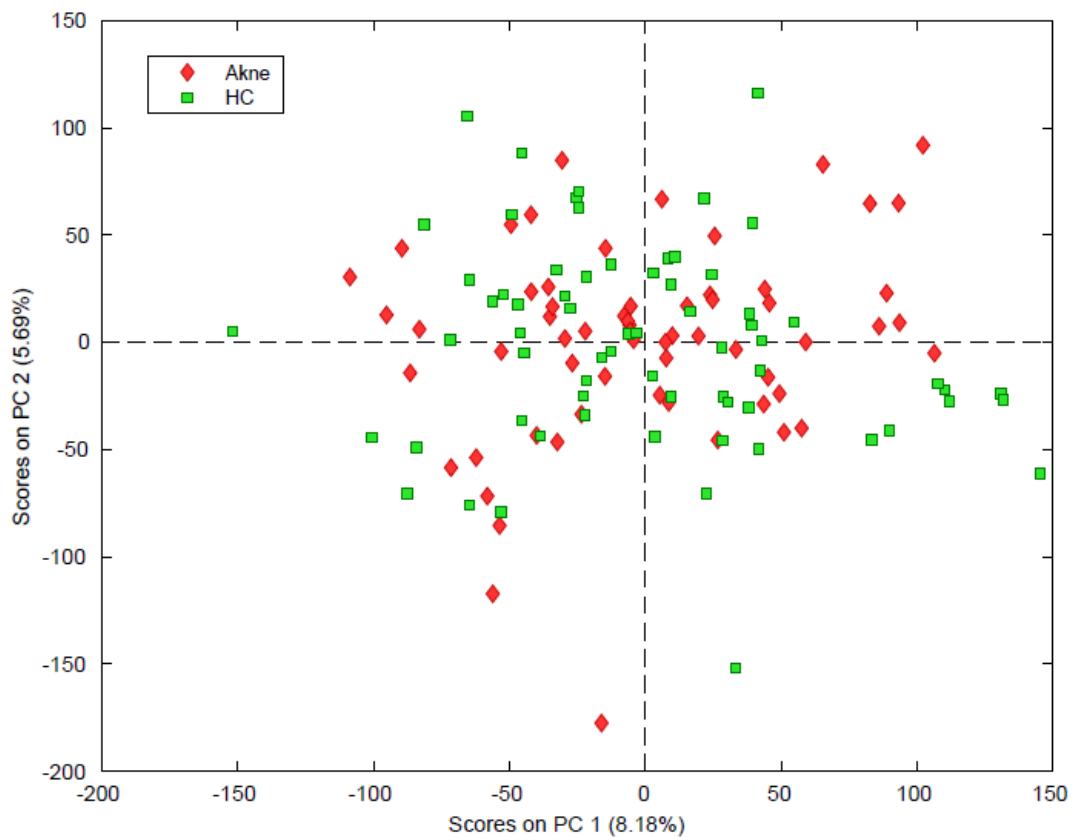


Abbildung 13 Ungerichtete PCA der *untargeted* NMR-Daten weist keine Separierung der beiden Gruppen Akne (rot) und HC (*healthy control*) (grün) auf.

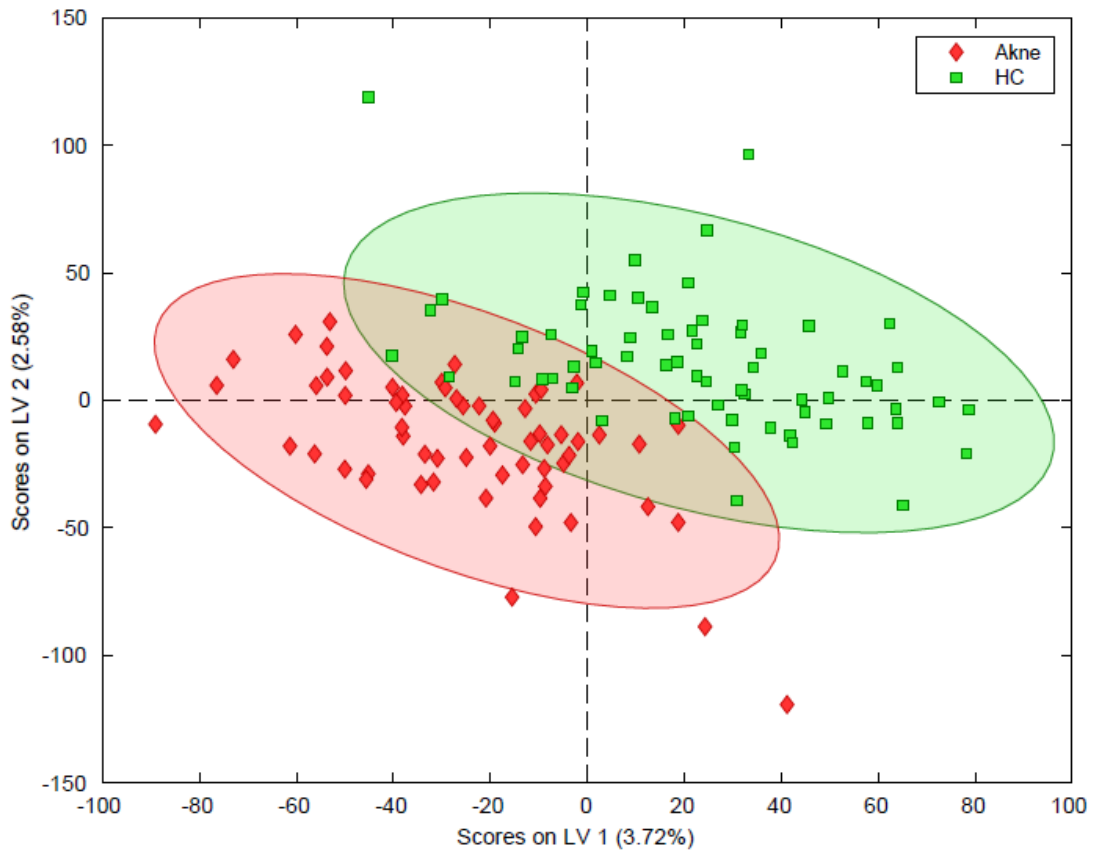


Abbildung 14 Gerichtete PLS-DA der *untargeted* NMR-Daten zeigt mit einem mäßig guten Modell eine partielle Separierung zwischen Akne-Patientinnen (rot) und Hautgesunden (grün).

Die *receiver operating characteristic* (ROC-) Kurve mit einer *area under curve* (AUC) nach der *cross-validation* mit 73 % zeigt für das PLS-DA Modell eine akzeptable Güte (Abbildung 15).

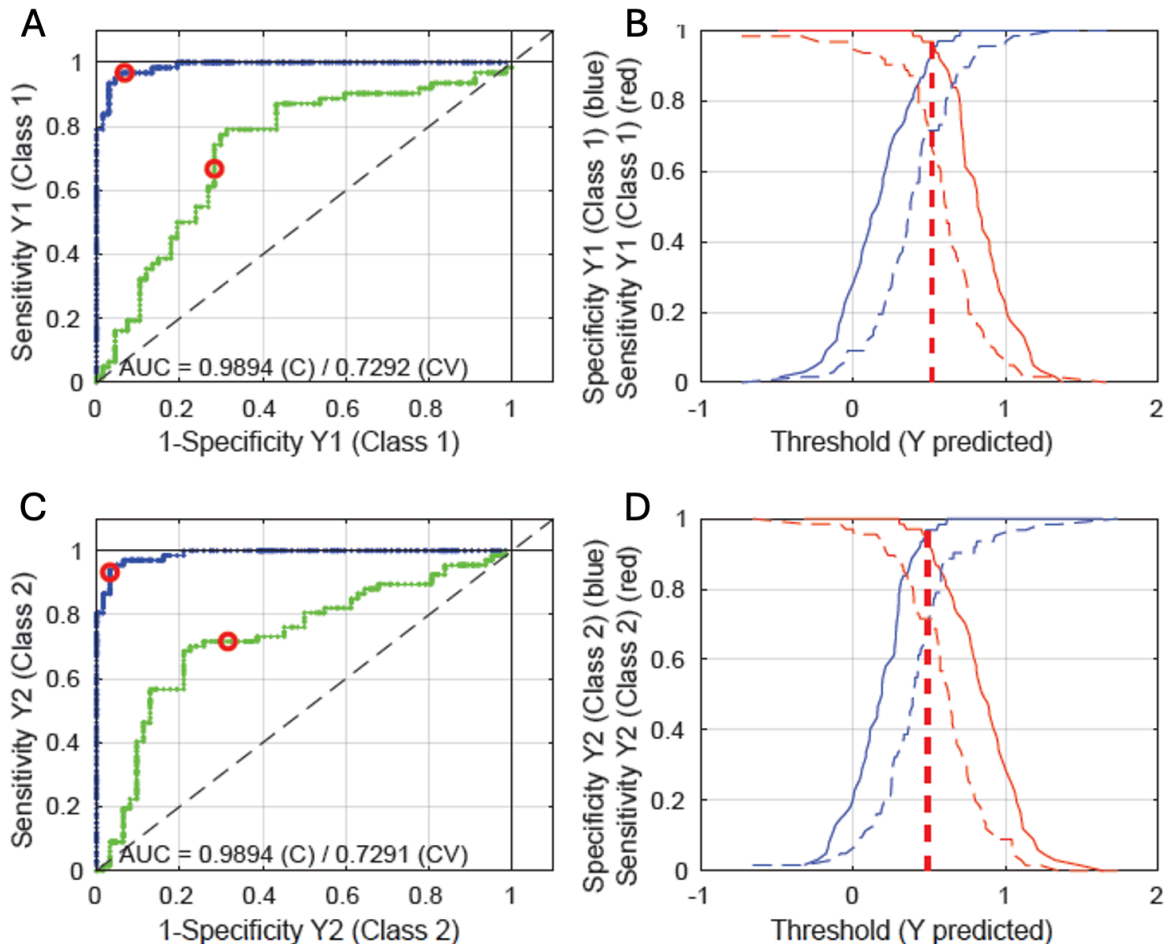
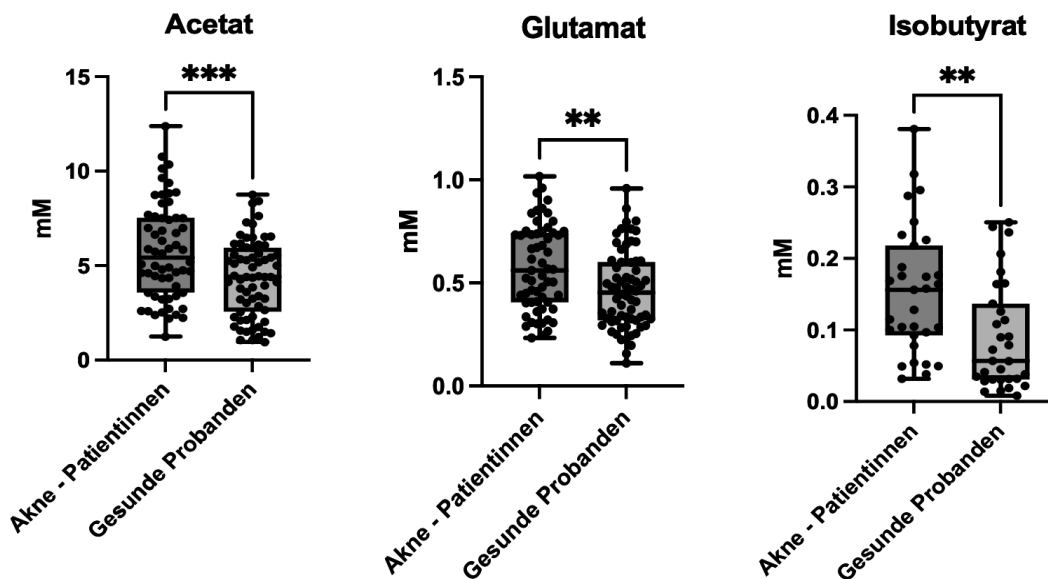


Abbildung 15 Untargeted Daten der NMR-Spektren (Varianzen skaliert und mittenzentriert) ergeben keine Separierung in der Principal Component Analysis (PCA in Abbildung 13) zwischen Akne-Probanden (rot) und gesunden Kontrollen (grün). Eine partielle Separierung wurde mit einer *Partial least squares discriminant analysis* (PLS-DA in Abbildung 14) mit mäßig gutem Modell erzielt (*receiver operating characteristic* (ROC) = 73%). Hier werden Class 1 Akneprobanden in A und B, und die Kontrollgruppe in C und D unterteilt. In den ROC-Diagrammen (A und C) stellt die grüne Linie die vom Modell vorhergesagte ROC-Kurve dar, während die dunkelblaue Linie die mittels Leave-one-out-Cross-Validation (LOOCV) ermittelte ROC-Kurve zeigt. Die Sensitivitäts- und Spezifitätskurven (B und D) zeigen den Einfluss des Klassifikationsschwellenwerts (Threshold) auf die Modellleistung. Die Sensitivität (rot) nimmt mit steigenden Schwellenwerten ab, während die Spezifität (blau) zunimmt. Bei diesen Graphen finden sich zum einen die durchgezogenen Linien, die Spezifität und Sensitivität bei optimalen Bedingungen zeigen und gestrichelte Linien, die eine realistische Validierung angeben. Der gestrichelte rote Balken in der Mitte markiert denjenigen Threshold, bei dem ein optimaler Kompromiss zwischen falsch-positiven und falsch-negativen Klassifikationen erreicht wird. Für das PLS-DA-Modell liegt dieser Wert bei 0,7292 an dem die höchste kombinierte Sensitivität und Spezifität erzielt wurde.

4.3. Univariate Datenanalyse

Basierend auf den 1D ^1H NOESY-Spektren wurden folgende Metaboliten quantifiziert: Acetat, Alanin, Butyrat, Ethanol, Methansäure, Glutamat, Glycin, Isobutyrat, Isoleucin, Isovalerat, Leucin, Methionin, Niacin, Phenylalanin, Propionat, Succinat, Threonin, Tyrosin, Valin und Prolin untersucht (Abbildungen 16-18). Prolin wurde lediglich in einer Probe quantifizierbar nachgewiesen und dementsprechend bei der weiteren Auswertung nicht weiter betrachtet.

Sehr hoch signifikant ($p < 0.001$) erhöhte Metabolitenkonzentration der Akne-Gruppe gegenüber der hautgesunden Gruppe sind Acetat (Akne-Gruppe = 5,75 mM, Kontrolle = 4,34 mM; $p = 0,0008$) und Isovalerat (Akne-Gruppe = 0,15 mM, Kontrolle = 0,1 mM; $p = 0,0001$). Hoch signifikante ($p < 0.01$) Konzentrationen wurden hierbei bei Glutamat (Akne-Gruppe = 0,57 mM, Kontrolle = 0,47 mM; $p = 0,0028$), Isobutyrat (Akne-Gruppe = 0,15 mM, Kontrolle = 0,09 mM; $p = 0,0031$) und Propionat (Akne-Gruppe = 1,55 mM, Kontrolle = 1,15 mM; $p = 0,0016$) gemessen.



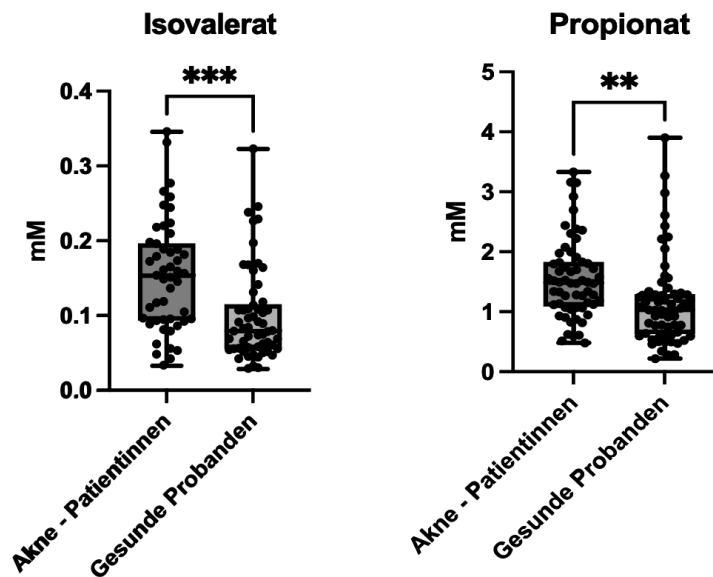


Abbildung 16 Sehr hoch signifikante Konzentrationsunterschiede von Acetat ($p = 0,0008$) und Isovalerat ($p = 0,0001$). hoch signifikante Konzentrationsunterschiede Glutamat ($p = 0,0028$), Isobutyrat ($p = 0,0031$), und Propionat ($p = 0,0016$) in Stuhlproben von Akne-Patientinnen und gesunden Kontrollen. ***= sehr hoch signifikanter t-Test ($p < 0.001$); **= hoch signifikanter t-Test ($p < 0.01$)

Eine signifikante ($p < 0,05$) Erhöhung der Metaboliten lassen sich in Alanin (Akne-Gruppe = 0,32 mM, Kontrolle = 0,25 mM; $p = 0,0102$), Butyrat (Akne-Gruppe = 1,63 mM, Kontrolle = 1,22 mM; $p = 0,0205$), Glycerol (Akne-Gruppe = 0,47 mM, Kontrolle = 0,32 mM; $p = 0,0273$), Isoleucin (Akne-Gruppe = 0,09 mM, Kontrolle = 0,06 mM; $p = 0,0256$), Methionin (Akne-Gruppe = 0,03 mM, Kontrolle = 0,02 mM; $p = 0,0384$), Niacin (Akne-Gruppe = 0,020 mM, Kontrolle = 0,016 mM; $p = 0,0225$) messen. Bei den Metaboliten Phenylalanin (Akne-Gruppe = 0,08 mM, Kontrolle = 0,05 mM; $p = 0,0207$), Tyrosin (Akne-Gruppe = 0,08 mM, Kontrolle = 0,6 mM; $p = 0,0127$) und Valin (Akne-Gruppe = 0,18 mM, Kontrolle = 0,14 mM; $p = 0,0237$) konnte ebenfalls eine Zunahme verzeichnet werden.

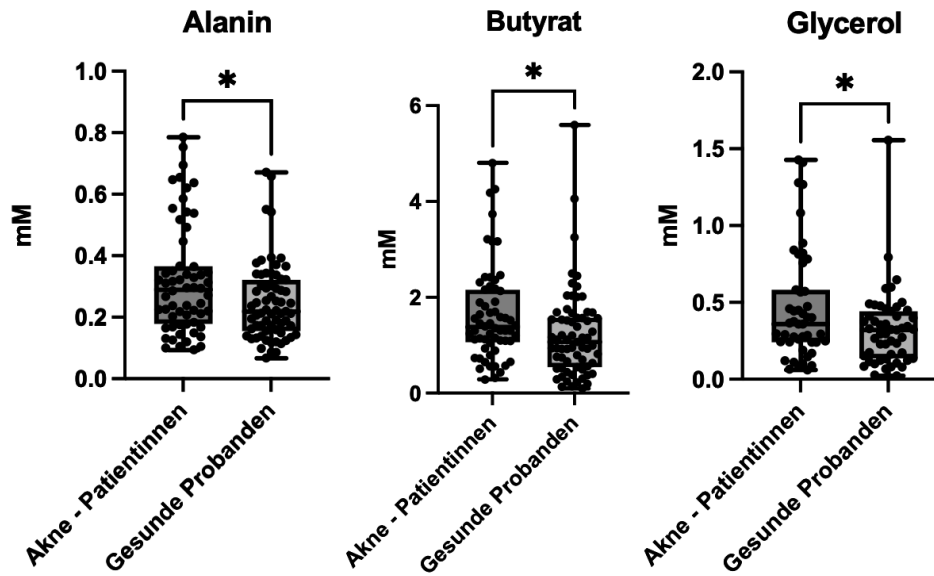


Abbildung 17 Signifikante Konzentrationsunterschiede von Alanin ($p=0,0102$), Butyrat ($p = 0,0205$) und Glycerol ($p = 0,0273$), Isoleucin ($p = 0,0256$), Methionin ($p = 0,0384$), Niacin ($p = 0,0225$), Phenylalanin ($p = 0,0207$), Tyrosin ($p = 0,0127$) und Valin ($p = 0,0237$) in Stuhlproben von Akne-Patientinnen und gesunden Kontrollen. *= signifikanter T-Test ($p < 0,05$)

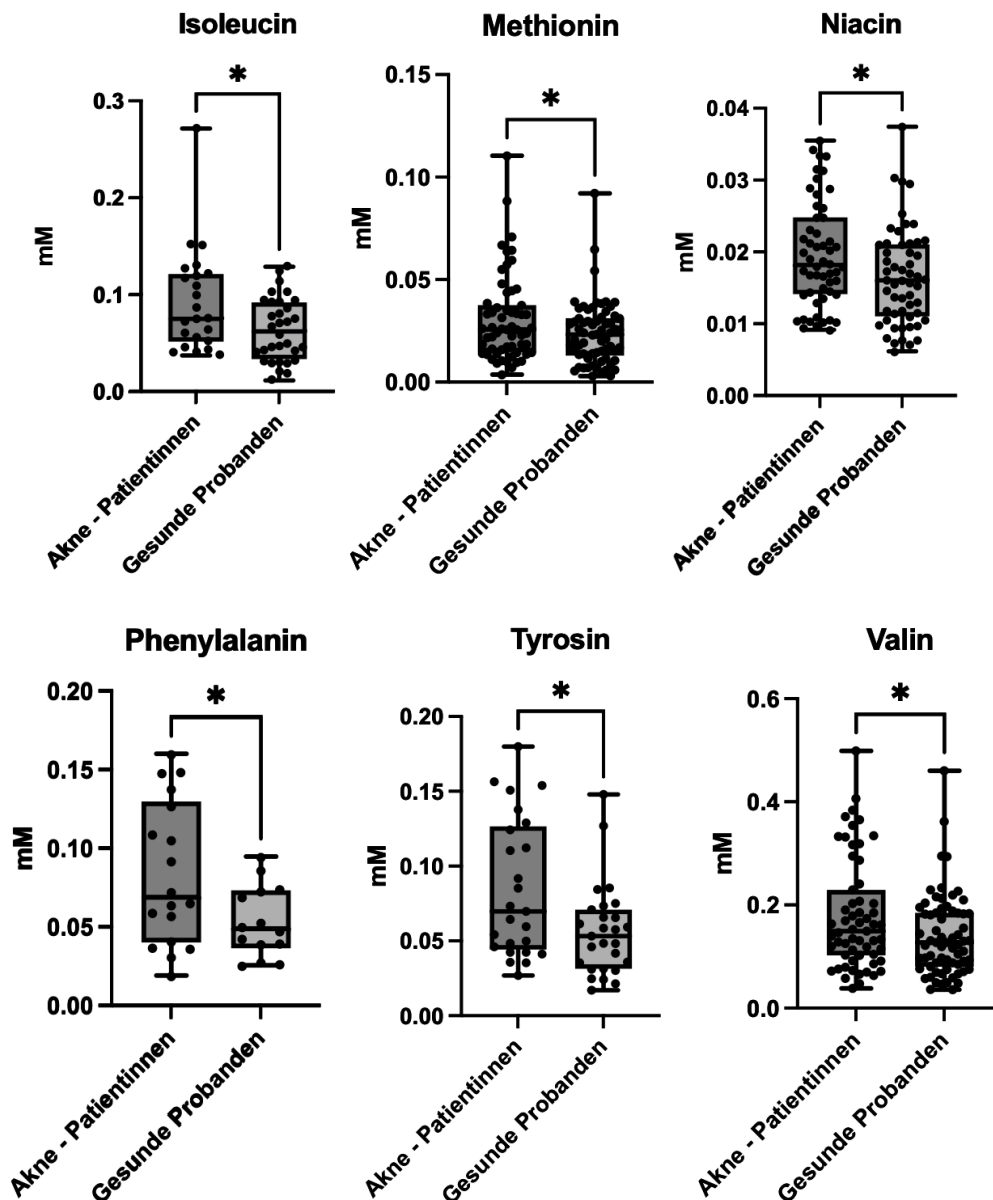


Abbildung 17 Fortsetzung.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Proben der Akne-Patientinnen und der Hautgesunden ergab sich bei Ethanol (Akne-Gruppe = 0,11 mM, Kontrolle = 0,016 mM; $p = 0,5495$), Methansäure (Akne-Gruppe = 0,013 mM, Kontrolle = 0,14 mM; $p = 0,5968$), Glycin (Akne-Gruppe = 0,018 mM, Kontrolle = 0,014 mM; $p = 0,0664$), Leucin (Akne-Gruppe = 0,15 mM, Kontrolle = 0,12 mM; $p = 0,1221$), Succinat (Akne-Gruppe = 0,18 mM, Kontrolle = 0,22 mM; $p = 0,7878$), Threonin (Akne-Gruppe = 0,12 mM, Kontrolle = 0,08 mM; $p = 0,0510$).

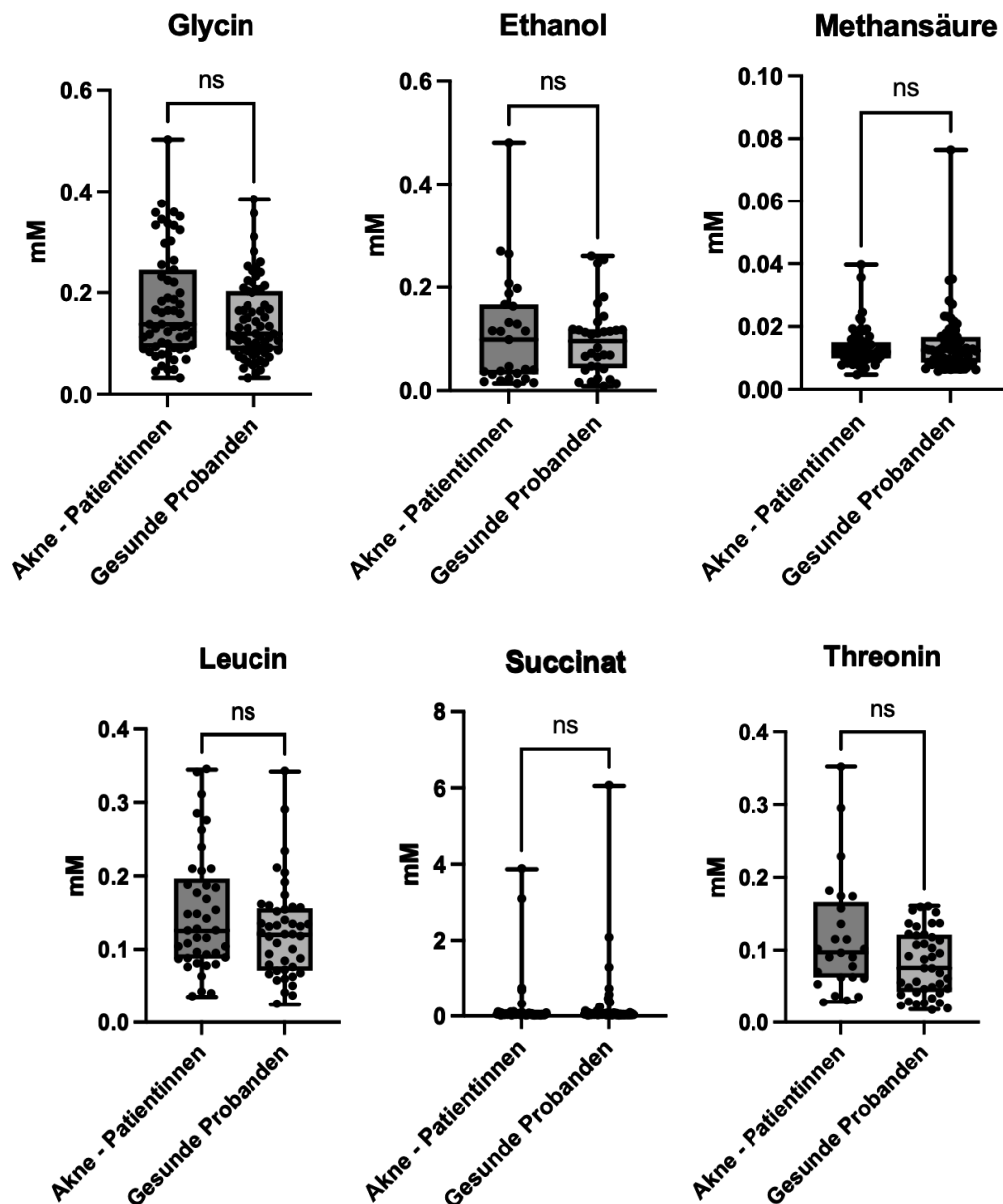


Abbildung 18 Keine signifikanten Konzentrationsunterschiede bei Akne-Patientinnen und hautgesunden Kontrollen bei Glycin ($p = 0,066$), Ethanol ($p = 0,5495$), Methansäure ($p = 0,5968$), Leucin ($p = 0,1221$), Succinat ($p = 0,7878$) und Threonin ($p = 0,0510$) in Stuhlproben.

4.4. Korrelationsanalyse

Akne-Score und Metaboliten:

Abbildung 19 zeigt die Pearson-Korrelationen zwischen den Metaboliten Alanin ($p = 0,0141$), Glutamat ($p = 0,0035$), Glycerol ($p = 0,0450$), Glycin ($p = 0,0053$), Isoleucin ($p = 0,0069$), Leucin ($p = 0,0305$) und Valin ($p = 0,0262$) sowie dem Akne-Score.

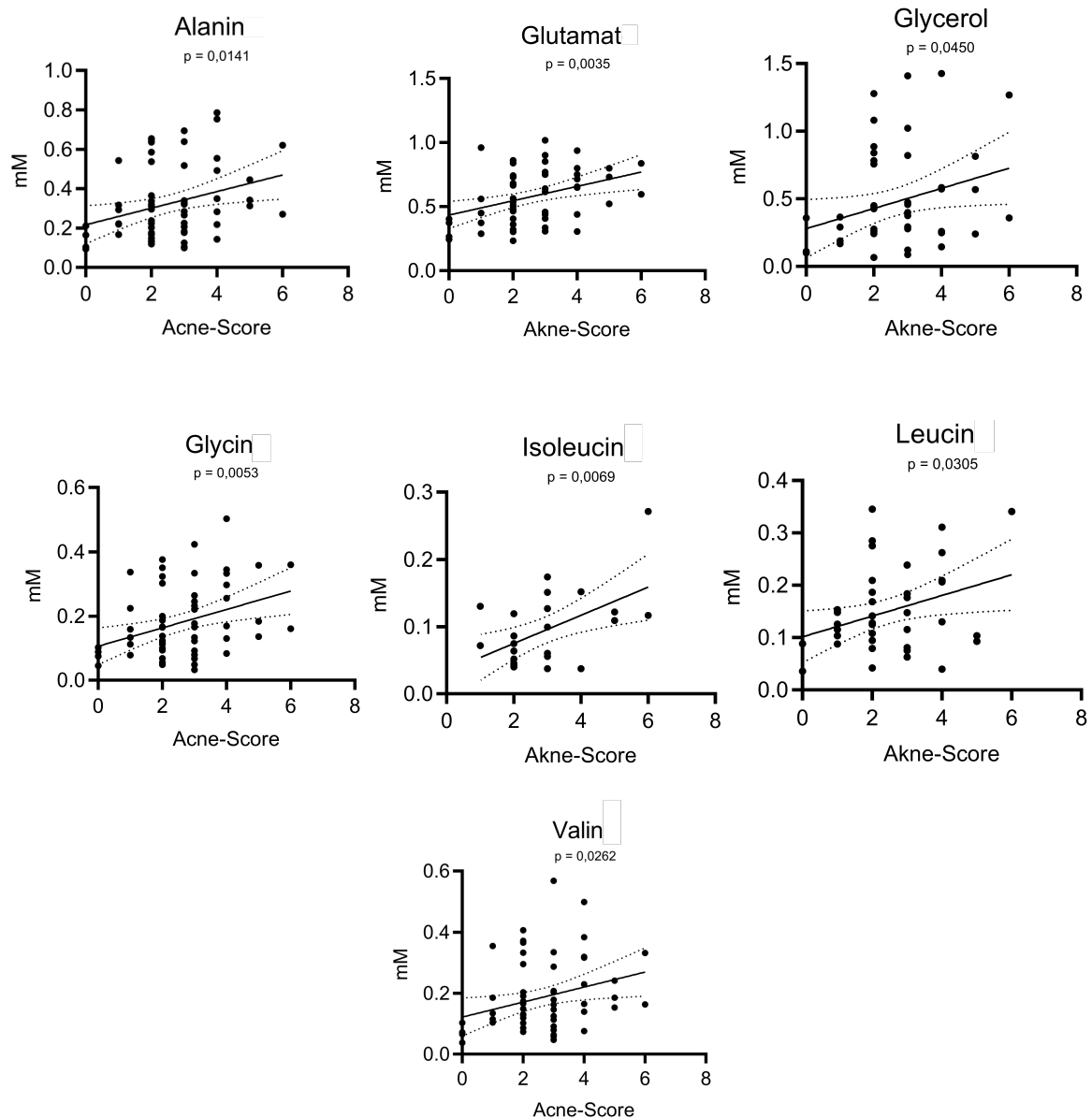


Abbildung 19 Signifikante Pearson-Korrelation der Metaboliten-Konzentrationen der Aminosäuren (Alanin, Glutamat, Glycin, Isoleucin, Leucin und Valin) und Glycerol in mM zum Schweregrad der Akne (Akne-Score) sowie den zugehörigen p-Wert. Die Punkte beschreiben hier jeweils den Wert der gemessenen Konzentration (nM) bei einer Probandin in Korrelation zu jeweiligem Acne-Score. Die durchgezogene Linie stellen die Regressionslinie dar, wobei die gestrichelten Linien das obere und untere Konfidenzintervall darstellen. Akne-Score korreliert positiv mit hohen Metabolitkonzentrationen in Stuhlproben.

Weitere signifikante Pearson-Korrelation wurden zwischen der Anzahl der inflammatorischen Läsionen und den Metaboliten-Konzentrationen von Isoleucin ($p = 0,0311$), Niacin ($p = 0,0109$) sowie Propionat ($p = 0,0357$) identifiziert (Abbildung 20).

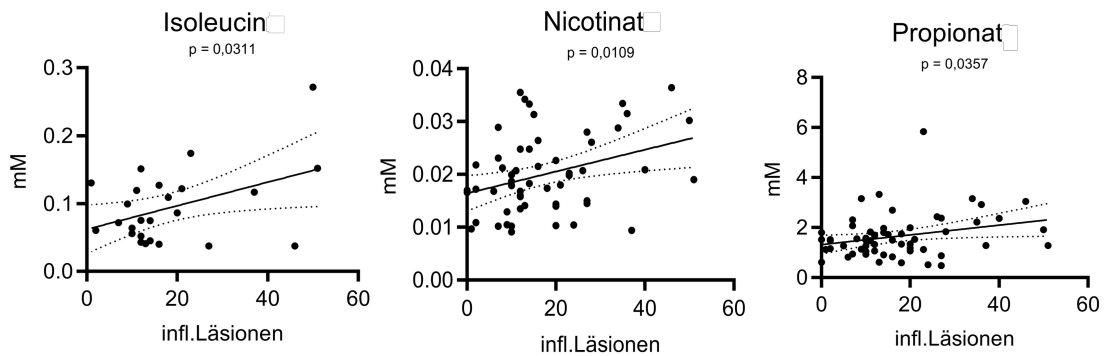


Abbildung 20 Signifikante Pearson-Korrelation der Metaboliten-Konzentrationen (Isoleucin, Nicotinat und Propionat) zu der Anzahl der inflammatorischen Akne-Läsionen unter Angabe des zugehörigen p-Wertes. Die Punkte beschreiben hier jeweils den Wert (nM) der gemessenen Konzentration bei einer Probandin in Korrelation zu jeweiligem entzündlichen Hautläsionen. Hierbei zeigt die durchgezogene Linie die Regressionslinie. Die gestrichelten Linien stellen das obere und untere Konfidenzintervall dar. Viele inflammatorische Läsionen hängen positiv mit hohen Metabolitkonzentrationen in Stuhlproben zusammen.

Nüchternglukose und Aminosäuren:

In Abbildung 21 ist der Zusammenhang der Nüchternglukose-Level und den Konzentrationen der Aminosäuren für alle Studienteilnehmenden gezeigt. Signifikante Pearson-Korrelation wurden für Alanin ($p = 0,0095$), Glycin ($p = 0,0006$) und Valin ($p = 0,0071$) bestimmt. Bei der Betrachtung der Akne-Patientinnen zeigen sich erneut signifikante Pearson-Korrelationen für die Aminosäuren Alanin ($p = 0,0241$), Glycin ($p = 0,0040$) und Valin ($p = 0,0110$). Zusätzlich fiel eine hoch signifikante Korrelation ($p = 0,0027$) der Leucin-Konzentration zur Nüchternglukose bei den Akne-Probanden auf (Abbildung 24).

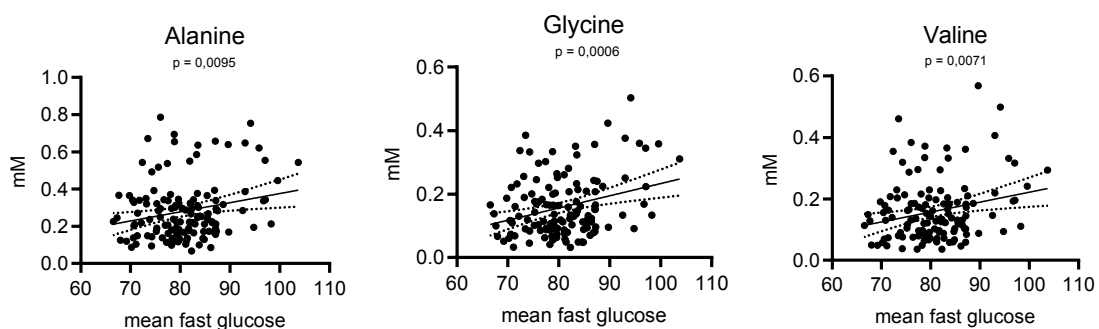


Abbildung 21 Signifikante Pearson-Korrelation der Metaboliten-Konzentrationen zu der **mittleren nüchtern Blutzuckerspiegel** für die Gesamtkohorte (Akne und Hautgesund) unter Angabe des zugehörigen p-Wertes. Die Punkte beschreiben hier jeweils den Wert der gemessenen Konzentration bei einer Probandin in Korrelation zu jeweiligem mittlerem nüchtern Blutzuckerspiegel. Hierbei zeigt die durchgezogene Linie die Regressionslinie. Die gestrichelten Linien stellen das obere und untere Konfidenzintervall dar. Hohe nüchtern Blutzuckerspiegel korrelieren positiv mit hohen Metabolitkonzentrationen von Alanine, Glycine und Valine in Stuhlproben.

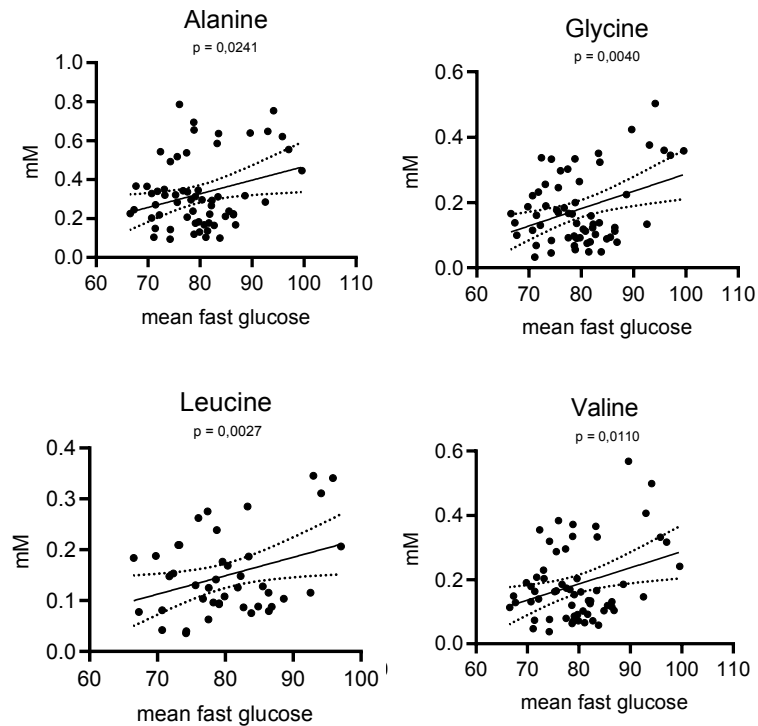


Abbildung 22 Signifikante Pearson-Korrelation zwischen mittleren nüchtern Blutzuckerspiegel und der Metaboliten-Konzentrationen (Alanine, Glycine, Leucine und Valine) in nM im für die Akne-Gruppe unter Angabe des zugehörigen p-Wertes. Die Punkte beschreiben hier jeweils den Wert der gemessenen Konzentration in nM bei einer Probandin in Korrelation zu jeweiligem mittleren nüchtern Blutzuckerspiegel. Hierbei zeigt die durchgezogene Linie die Regressionslinie. Die gestrichelten Linien stellen das obere und untere Konfidenzintervall dar. Hohe nüchtern Blutzuckerspiegel korrelieren positiv mit hohen Metabolitkonzentrationen in Stuhlproben.

5. Diskussion

Akne ist einer der häufigsten Hauterkrankung und nicht selten sogar ein wesentlicher Bestandteil vieler systemischer Erkrankungen und Syndrome (Zouboulis, 2014).

Es ist unumstritten, dass ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren und einer genetischen Veranlagung bei der Entstehung der Akne essenziell ist. Dem Hautmikrobiom, insbesondere der Besiedlung des Follikels mit *Cutibakterium Acnes*, wurde sehr lange eine große Bedeutung beigemessen. Bereits unmittelbar nach der Geburt findet eine Besiedlung mit Cutibakterien statt. Das Hautmilieu bietet im frühen Kindesalter allerdings noch keine optimalen Wachstumsbedingungen wie später in der Pubertät. Zunehmend wird über die Bedeutung von Ernährung, Darmmikrobiom und deren Metaboliten in der Pathogenese der Akne berichtet. Bei der Entstehung von Akne wird insbesondere der "westlichen" Ernährung (u.a. Milch/Milchprodukte, raffinierte Kohlenhydrate und Schokolade) eine wichtige Rolle

zugesprochen (Melnik, 2013; Kucharska et al., 2016). Das Darmmikrobiom, welches durch eine "westliche" Ernährung beeinflusst wurde, nimmt in Relevanz zur Entstehung von verschiedenen Hauterkrankungen zu (Palm et al., 2015). Eine Dysbiose des Darmmikrobioms ist vermutlich nicht nur ein Marker, sondern trägt auch zur Pathologie der Akne bei. Erst vor kurzem konnte gezeigt werden, dass sich die Zusammensetzung der gastrointestinalen Mikrobioms bei Patienten mit Akne deutlich von der gesunder Kontrollpersonen unterscheidet (Deng et al. 2018). In dieser Studie wurden neben einer vermuteten Dysbiose der Firmicuten- und Bacteroideten-Filia auch eine Abnahme der Darmbakterienstämmen Clostridia, Clostridiales, Lachnospiraceae und Ruminococcaceae berichtet. Von letzteren wurde auch bei anderen entzündlichen Hauterkrankungen ein geringeres Vorkommen gemessen (Deng et al. 2018). Interessanterweise steht bei Patienten mit Akne eine verringerte Diversität und das Verhältnis von Firmicuten/Bacteroideten vermutlich sehr eng im Zusammenhang mit der westlichen Ernährung. Diese und andere ähnliche Ergebnisse deuten darauf hin, dass die durch einen westlichen Ernährungsstil verursachte Dysbiose im Darm mit der Entwicklung von Akne zusammenhängen könnte. Vielmehr könnten die bioaktiven Metaboliten im Darm, die durch die Interaktion Mikrobiom/Nahrungsmittel gebildet werden, die fehlende Verbindung eines entzündlichen Signals vom Darm zur Haut erklären.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Akne-Patientinnen signifikant weniger Proteine pro Mahlzeit im Vergleich zu hautgesunden Probanden einnahmen. Wir konnten einen minimalen jedoch nicht signifikanten Unterschied in Einnahme von Kohlenhydraten und Lipiden pro Mahlzeit bei Akne-Probanden im Vergleich zu hautgesunden Probanden messen. Interessant war die Beobachtung auf Basis der Ernährungstagebücher, dass die Akne-Probanden eine durchschnittlich geringere Kalorienaufnahme aufwiesen. Kwon et al. untersuchten 32 Patienten mit leichter bis mittelschwere Akne, während diese über 10 Wochen eine Ernährung mit niedrigem oder hohem glykämischen Index verfolgten. In der Gruppe mit niedrigem glykämischen Index verringerte sich die durchschnittliche Anzahl der entzündlichen Akne-Läsionen um 70 % im Vergleich zum Ausgangswert, während die Gruppe mit dem hohen glykämischen Index keinen signifikanten Rückgang aufwies (Kwon, 2012). Auch weitere Beobachtungsstudien stützen diese Hypothese (Penso, 2020).

Eine Übersichtsarbeit von Cochrane über lediglich zwei Studien fand jedoch keine Belege dafür, dass eine Ernährung mit niedrigem glykämischen Index die Zahl, der nicht-entzündlichen Läsionen verringert, stellte aber einen möglichen Nutzen zur Verringerung der Zahl der entzündlichen Läsionen und der Gesamtläsionen fest (Cao, 2015). Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Beobachtungen, dass die Untersuchung des Protein-, Kohlenhydrate- und Lipidkonsums anhand von Ernährungstagebüchern den Protein-, Kohlenhydrate- und Lipidkonsum im Hinblick auf Akne unklar ist. Stattdessen sollten große randomisierte, kontrollierte Ernährungsstudien in dieser Bevölkerungsgruppe durchgeführt werden. Die vorhandene Literatur legt nahe, dass Akne-Patienten einfachen Zucker mit hohem glykämischen Index und verarbeitetes Getreide meiden und sich auf den Verzehr von komplexeren Kohlenhydraten in Form von Hülsenfrüchten, Gemüse, Obst und Knollen konzentrieren sollten (Penso, 2020).

Im Rahmen unserer Arbeit untersuchten wir die Nüchtern glukose über zwei Wochen und konnten feststellen, dass die Akne-Gruppe im Vergleich zu Kontrollprobanden eine marginal geringere, aber nicht signifikante Konzentration an Nüchtern glukose zeigte. Darüber hinaus wäre die Messung von HbA1c oder die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes zur Untersuchung der Insulinresistenz sicherlich von Interesse, aber nicht Bestandteil unsere Studie. Weiterhin konnten wir einen Zusammenhang zwischen den Aminosäuren im Stuhl und den Werten der Nüchtern glukose aufzeigen. Dies zeigte sich sowohl in der Gesamtkohorte als auch alleine in der Akne-Kohorte.

Weiterhin wurden Unterschiede im fäkalen Metabolom zwischen Akne-Patientinnen und hautgesunden Kontrollen identifiziert. Erhöhte Metaboliten-Konzentrationen in der Akne-Gruppe gegenüber der hautgesunden Gruppe wurden für SCFA, insbesondere für Acetat, Isobutyrat, Isovalerat, Propionat und Butyrat nachgewiesen. Kurzkettige Fettsäuren (SCFAs), zu denen hauptsächlich Acetat, Propionat, Butyrat, Isobutyrat, Valerat und Isovalerat gehören, enthalten weniger als sechs Kohlenstoffatome und sind das Endprodukt der Fermentation von resistenter Stärke und Ballaststoffen durch spezifische Darmmikroben (Tan et al., 2014; Rauf et al., 2022). SCFAs werden über die periphere Zirkulation vom Darm zu entfernten Organen und Geweben transportiert (Canfora et al., 2015; van der Hee und Wells, 2021) und binden an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs),

die auf Hautzellen, Leukozyten, Neutrophilen und anderen Zelltypen exprimiert werden. Somit üben sie einen direkten Einfluss auf den Gewebestoffwechsel und deren Funktion aus. In einer Studie von Keshari et al. wurden mittels einer Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Analyse (GC-MS) fünf SCFAs, darunter Acetat, Butyrat, Propionat, Isobutyrat und Isovalerat in den Metaboliten der Glukosefermentation eines *Cutibacterium acnes*-Stammes, der aus der Haut isoliert wurde, gemessen (Keshari et al., 2020). Es konnte bereits gezeigt werden, dass SCFAs (vor allem Propionat und Valerat), die durch Glycerinfermentation von *Cutibacterium acnes* hergestellt werden, eine starke pro-inflammatorische Wirkung auf epidermale Keratinozyten haben (Sanford et al., 2019). In einer weiteren Studie zeigte sich, dass diese SCFAs die Aktivität der HDAC hemmen und die Zytokinexpression als Reaktion auf *Toll-like*-Rezeptor (TLR)-Liganden für TLR2 oder TLR3 fördern (Sanford et al., 2016).

In unserer Studie konnten wir auch für andere Metaboliten signifikant erhöhte Konzentrationen von Glutamat, Alanin, Glycerol, Isoleucin, Methionin, Niacin, Valin und Tyrosin nachweisen. Mehrere Aminosäuren - insbesondere Alanin, Arginin, Asparagin, Glutamin, Histidin, Leucin, Methionin, Serin, Threonin und Valin - können mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) unabhängig aktivieren (Melick und Jewell, 2020). mTORC1 ist einer der wichtigsten Signalwege in der Akne-Pathogenese und wird teilweise durch die Verfügbarkeit von Nährstoffen, Insulin und IGF-1 reguliert. So wird z.B. erklärt, wie pasteurisierte Milch durch microRNAs mTORC1 direkt aktivieren kann und die bei der Fermentierung vorhandenen Bakterien diese Wirkung verstärken können (Melnik und Schmitz, 2021). Eine Meta-Analyse ergab, dass der Konsum von Joghurt positiv mit Akne assoziiert sein kann (Odds *ratio* (OR) = 1,36). Die Autoren betonen, dass ein enormer Bedarf für größere kontrollierte Studien zu diesem Thema besteht (Juhl et al., 2018).

Außerdem konnten wir beobachten, dass Niacin als Metabolit im Stuhl bei Akne-Patientinnen erhöht waren. Bisher war die Rolle von Niacin eher bei Rosacea bekannt. Niacin ist ein bekannter Auslöser der Hautrötung bei Rosacea. Niacin aktiviert den Niacinrezeptor G-Protein-gekoppelten Rezeptor 109A in dermalen Langerhans-Zellen, um Prostaglandine um die Kapillare herum freizusetzen, die wiederum Erytheme, Hautwärme und gelegentliches Stechen und Pruritus fördern.

Als Konsequenz könnte sich etablieren niacinhaltige Lebensmittel wie Truthahn, Erdnuss, Thunfisch, Leber und Hühnerbrust nicht nur bei Rosacea, sondern auch bei *Acne vulgaris* zu meiden (Kamanna et al., 2009).

In unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass einige Metaboliten mit dem Akne-Score und der Anzahl der inflammatorischen Läsionen signifikant korrelieren. In einer kürzlich publizierten Studie waren die mikrobiellen Metaboliten von Aminoacidsäuren, wie Alanin, Histidin, Leucin, Methionin, Serin, Tryptophan und Valin bei der Untersuchungsgruppe von Frauen mit *Acne vulgaris* erhöht (Huang et al., 2021). Die Dysbiose des Aminoacidsäure-Stoffwechsels wird mit einem erhöhten Risiko für stressbedingte psychiatrische Erkrankungen bei Akne-Patienten wie Angststörungen und Depressionen in Verbindung gebracht (Lach et al., 2018). Eine Kohortenstudie mit 4.711 Patienten, die unter *Acne vulgaris* leiden, ergab, dass das weibliche Geschlecht mit schweren Depressionen und Selbstmord assoziiert war (Yang et al., 2014).

Diese Studie wies jedoch einige Einschränkungen auf. Erstens haben wir 20 Metaboliten des Darmmikrobioms nachgewiesen, aber keine funktionellen Analysen zwischen Darmmikrobiom und Metaboliten durchgeführt. Die Studie war deskriptiv, wodurch kein kausaler Zusammenhang zwischen Darmmetaboliten und Akne nachgewiesen werden konnte. Zweitens war die Stichprobengröße bei männlichen Patienten mit Akne begrenzt, so dass wir diese nicht auswerten und vergleichen konnten. Da Männer und Frauen, die an *Acne vulgaris* erkrankt sind, eine deutlich unterschiedliche Konstellation an Darmmikrobiota und der damit verbundenen Stoffwechselprodukte aufweisen, beschränken sich unsere Ergebnisse an Metaboliten bei Frauen. Drittens wurden in dieser Studie alle Teilnehmer mindestens 6 Monate lang nicht mit Antibiotika behandelt und waren alters- und geschlechtsspezifisch angepasst, was die Ergebnisse der Studie konsolidieren könnte. Dennoch haben sich viele neue Erkenntnisse über die Metaboliten im Darm von Akne-Probanden gezeigt, welche zum Teil zu einem besseren Verständnis der Pathogenese der Akne beitragen könnten.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Zusammensetzung der gastrointestinalen Metaboliten bei Patientinnen mit Akne deutlich von denen der weiblichen, hautgesunde Kontrollpersonen unterscheidet. Die weitere Erforschung

des Zusammenhangs zwischen Darmmetaboliten, und mikrobiellem Stoffwechsel könnte dazu beitragen, die Rolle der Darm-Haut-Achse bei der Pathogenese der Akne zu weiter aufzuklären.

6. Zusammenfassung

Acne vulgaris ist eine sehr häufige Hauterkrankung, die bei Betroffenen mit starkem Leidensdruck einhergehen kann. Die genaue Ätiopathogenese der Akne ist bislang noch unzureichend geklärt, jedoch beschreiben mehrere Studien ein multifaktorielles Geschehen. Hier rückt auch stetig die Relevanz der Ernährung und ihre Metabolisierung durch die bakterielle Darmflora in den Vordergrund.

In unserem prospektiven, monozentrischen Forschungsvorhaben untersuchten wir 142 Frauen (64 Akne-Patientinnen, 78 hautgesunde Probanden), indem wir Anamnesedaten und Ernährungstagebücher erhoben, Stuhlproben sammelten sowie kontinuierliche Blutglukosemessungen über 14 Tage durchführten.

Wir konnten bei den Akne-Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Stuhlmetabolite mittels NMR-Spektrometrie messen. Besonders bei den kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs) Acetat, Isobutyrat, Isovalerat und Propionat konnten wir eine hoch signifikant gesteigerte Konzentration im Stuhl der Akne-Gruppe im Vergleich zu den hautgesunden Probanden feststellen. Es zeigten sich Zusammenhänge zwischen dem Aminosäureprofil und der Nüchternglukose sowie dem Aminosäureprofil und dem Schweregrad der Akne-Erkrankung. Weiterhin wurde ein verändertes Aminosäureprofil bei Akne-Patienten im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen identifiziert. Aminosäuren können mTORC1 unabhängig aktivieren und somit einen wichtigen Signalweg in der Akne-Pathogenese beeinflussen.

Außerdem ergab diese Studie zum einen, dass Akne-Patientinnen weniger Proteine pro Mahlzeit zu sich nahmen und eine geringere durchschnittliche Kalorienaufnahme hatten. Zum anderen waren die Nüchternglukosewerte bei Akne-Patienten marginal niedriger.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Blutzuckerwerte und fäkale Metaboliten mit der Akne-Pathogenese und der Ausprägung der Akne verbunden sind. Dies

liefert wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf die Darm-Haut-Achse und das gastrointestinale Metabolom zwischen Akne-Patientinnen und gesunden Probandinnen. Zukünftige Analysen könnten die Entstehung und den Verlauf der *Acne vulgaris* weiter aufklären.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Sina für die Gelegenheit in seinem Team an aktuellen Forschungsvorhaben zu arbeiten. Ohne ihn wäre es nicht möglich, solch eine Arbeit zustande zu bringen. Prof. Sina hat durch seine umfangreiche Expertise und seine stetige Bereitschaft zur Hilfestellung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Seine fundierten Ratschläge und seine Fähigkeit, komplexe wissenschaftliche Zusammenhänge verständlich zu machen, haben meine wissenschaftliche Entwicklung erheblich gefördert. Seine konstruktiven Rückmeldungen und wertvollen Anregungen haben meine wissenschaftliche Arbeit und persönliche Entwicklung entscheidend gefördert. Für all dies bin ich ihm von Herzen dankbar.

Ebenso möchte ich meiner Mentorin, Frau Dr. Franziska Schmelter, meinen tiefsten Dank aussprechen. Ihre immense Geduld, Hilfsbereitschaft und ihr stets offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen haben einen wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet. Frau Dr. Schmelter hat mir nicht nur die notwendigen Labortechniken mit unermüdlichem Enthusiasmus erklärt, sondern mir auch durch ihre motivierende und unterstützende Art stets neuen Mut gegeben, Herausforderungen anzunehmen und zu bewältigen. Ich bin ihr für ihre unerschütterliche Unterstützung und ihren inspirierenden Einsatz außerordentlich dankbar.

Auch möchte ich meinen Dank an meinen Ko-Betreuer, Herrn PD Dr. med. Niklas Gebauer, für das kritische Lesen und seine konstruktiven Änderungsvorschläge aussprechen

Meiner Familie danke ich außerordentlich für ihre bedingungslose Liebe, Motivation und stetige Unterstützung. Ihr wart nicht nur während dieser Dissertation, sondern mein ganzes Leben lang an meiner Seite. Danke euch A., D., und F. Thaqi.

Mit dieser Dissertation endet ein bedeutender Abschnitt meines Lebens.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei diesem Abschnitt unterstützt, ermutigt, motiviert und begleitet haben.

Literaturverzeichnis

Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE: Spironolactone directly inhibits proliferation of cultured human facial sebocytes and acts antagonistically to testosterone and 5 α -dihydrotestosterone in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*, 100(5), 660-662 (1993)

Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, Wang GP: Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J Clin Microbiol* 51: 2884–2892 (2013)

Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, Fabbrocini G: Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis Suppl.* 67 (2018)

Bischoff SC: Verdauungsoptimierung – wie sich Ernährung und Mikrobiom gegenseitig beeinflussen. In: Alscher MD, von Bergwelt M, G. Ertl, Frantz S, Grohé C, Hintze G, Janssens U, Lehnert H, Marx N, Aachen; E. Märker-Hermann, Sieber CC, Thimme R, Ziegler A (Hrsg.): *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 144: 943–948 Thieme, Stuttgart, 2019

Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G: The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes (Lond)* 39(9):1331-1338 (2015)

Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE: Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 11(10):577-591 (2015)

Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 57(6):1470-1481 (2008)

Cao H, Yang G, Wang Y, Liu JP, Smith CA, Luo H, Liu Y: Complementary therapies for acne vulgaris. *Cochrane Database Syst Rev.*1(1):CD009436 (2015)

Chen CB, Mandelia C, Cresci GA: Nutrition and the Gut Microbiome. In: Nutrition Guide For Physicians And Related Health Care Professions. Wilson T, Temple NJ, Bray GA (Hrsg.). Third Edition, S. 377- 387, Springer, Cham, 2022.

Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Lavery M, Yang X, Zhu F, Liu J, Wang S, Monsma F, Vassileva G, Maguire M, Gustafson E, Bayne M, Chou CC, Lundell D, Jenh CH: Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J. Gastroenterol.* 15:5549–5557 (2009)

Dall'oglio F, Puglisi DF, Nasca MR, Micali G. Acne fulminans. *G Ital Dermatol Venereol.* 155(6): 711-718 (2020)

Deda O, Chatziioannou AC, Fasoula S, Palachanis D, Raikos N, Theodoridis GA, Gika HG. Sample preparation optimization in fecal metabolic profiling. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1047:115-123 (2017)

Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X: Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol* 98(8):783-790 (2018)

Dicke K, Dirschka T: Acne vulgaris: Krankheitsbild, Symptome und Therapieoptionen, Besonders wichtig ist die Adhärenz *MMW Fortschr Med.* 163 (8) Folge: 624 (2021)

Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S: The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *American Journal of Clinical Dermatology* 21, (Suppl 1) 18–S24 (2020)

Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S: The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* Sep;21(Suppl 1):18-24 (2020)

Feitelson MA, Arzumanyan A, Medhat A, Spector I: Short-chain fatty acids in cancer pathogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 42(3):677-698 (2023)

Ganobis CM, Al-Abdul-Wahid MS, Renwick S, Yen S, Carriero C, Aucoin MG, Allen-Vercoe E. 1D (1) H NMR as a Tool for Fecal Metabolomics. *Curr Protoc Chem Biol.* 2020 Sep;12(3):e83 (2020)

Gunther UL, Ludwig C, Ruterjans H: NMRLAB-Advanced NMR data processing in matlab. *J Magn Reson.* 145(2):201-8. (2000)

Höger PH: Akne und akneiforme Erkrankungen. in: *Kinderdermatologie, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen.* Höger PH (Hrsg.) 4. aktualisierte und erweiterte Auflage, S. 395-401, Thieme, Stuttgart, 2022.

<https://www.altmeyers.org/> (Tag des Zugriffs: 03.05.2024)

<https://www.bruker.com> (Tag des Zugriffs 20.01.2021)

<https://www.stratec.com> (Tag des Zugriffs 03.05.2024)

<https://www.UpToDate.com> (Autorin: Graber E., Tag des Zugriffs 24.02.2022)

Huang Y, Liu L, Chen L, Zhou L, Xiong X, Deng Y: Gender-Specific Differences in Gut Microbiota Composition Associated with Microbial Metabolites for Patients with Acne Vulgaris. *Ann Dermatol.* 33(6):531-540 (2021)

Jian Z, Zeng L, Xu T, Sun S, Yan S, Zhao S, Su Z, Ge C, Zhang Y, Jia J, Dou T: The intestinal microbiome associated with lipid metabolism and obesity in humans and animals. *J Appl Microbiol.* 133(5):2915-2930 (2022)

Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C: Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients* 10(8):1049 (2018)

Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML: The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing. *Int J Clin Pract.* 63(9):1369-1377 (2009)

Karciauskiene J, Valiukeviciene S, Gollnick H, Stang A: The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(6):733-740 (2014)

Karoglan A, Gollnick HPM: Akne [Acne]. *Hautarzt* 72(9):815-827 (2021)

Karu N, Deng L, Slae M, Guo AC, Sajed T, Huynh H, Wine E, Wishart DS. A review on human fecal metabolomics: Methods, applications and the human fecal metabolome database, *Analytica Chimica Acta*, Volume 1030, 1-24 (2018)

Keshari S, Wang Y, Herr DR, Wang S-M, Yang W-C, Chuang T-H, Chen C-L, Huang C-M: Skin Cutibacterium acnes Mediates Fermentation to Suppress the Calcium Phosphate-Induced Itching: A Butyric Acid Derivative with Potential for Uremic Pruritus. *Journal of Clinical Medicine*. 9(2):312 (2020)

Kucharska A, Szmurlo A, Sinska B: Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*; 33: 81–86. (2016)

Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH: Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 92:241-246 (2012)

Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF: Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 15(1):36-59 (2018)

Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL: Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs Context*.10: -8-6. (2021)

Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI: Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 320 (5883):1647–1651 (2008)

Ludwig C, Günther UL: MetaboLab - advanced NMR data processing and analysis for metabolomics. *BMC Bioinformatics* 12, 366 (2011)

Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A, Barnich N: Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*. 63(1):116-124 (2014)

Melick CH, Jewell JL: Regulation of mTORC1 by Upstream Stimuli. *Genes (Basel)* 11(9):989 (2020)

Melnik BC, Schmitz G, John SM: Gesundheitsrisiken durch Milchkonsum. *MMW-Fortschritte der Medizin* 163 (S4): 3–9 (2021)

Melnik BC, Schmitz G: Pasteurized non-fermented cow's milk but not fermented milk is a promoter of mTORC1-driven aging and increased mortality. *Ageing Res Rev.* 67:101270 (2021)

Melnik BC: Akne und Ernährung [Acne and diet]. *Hautarzt* 64(4):252, 254-258, 260-262 (2013)

Melnik BC: FoxO1 – the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 8: 105–14 (2010)

Moco S, Candela M, Chuang E, Draper C, Cominetti O, Montoliu I, Barron D, Kussmann M, Brigidi P, Gionchetti P, Martin FP: Systems biology approaches for inflammatory bowel disease: emphasis on gut microbial metabolism. *Inflamm Bowel Dis.* 20(11):2104-2114. (2014)

Morales P, Fujio S, Navarrete P, Ugalde JA, Magne F, Carrasco-Pozo C, Tralma K, Quezada M, Hurtado C, Covarrubias N, Brignardello J, Henriquez D, Gotteland M: Impact of Dietary Lipids on Colonic Function and Microbiota: An Experimental Approach Involving Orlistat-Induced Fat Malabsorption in Human Volunteers. *Clin Transl Gastroenterol.* 7(4):e161 (2016)

Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Estebananz JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H: European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 30(8):1261-1268 (2016)

O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ: The Leeds revised acne grading system. *Journal of Dermatological Treatment,* 9: 215-220 (1998)

Öztekin C, Öztekin A: The association of depression, loneliness and internet addiction levels in patients with acne vulgaris. *Biopsychosoc Med.* 14:17 (2020)

Pahlke F, König IR., Ziegler A: Randomization In Treatment Arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. *Informatik Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, 35(1), 1-22 (2004)

Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA: Immune-microbiota in-teractions in health and disease. *Clin Immunol* 159: 122–127 (2015)

Penso L, Touvier M, Deschasaux M, Szabo de Edelenyi F, Hercberg S, Ezzedine K, Sbidian E: Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Dermatol.*156:854-862 (2020)

Rauf A, Khalil AA, Rahman U, Khalid A, Naz S, Shariati MA, Rengasamy KRR: Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(22), 6034–6054 (2022)

Sanford JA, O'Neill AM, Zouboulis CC, Gallo RL: Short-Chain Fatty Acids from *Cutibacterium acnes* Activate Both a Canonical and Epigenetic Inflammatory Response in Human Sebocytes. *J Immunol.* 202(6):1767-1776 (2019)

Sanford JA, Zhang LJ, Williams MR, Gangoiti JA, Huang CM, Gallo RL: Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands. *Sci Immunol.* 1(4):eaah4609 (2016)

Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, Marmon S, Neimann A, Brusca S, Patel T, Manasson J, Pamer EG, Littman DR, Abramson SB: Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(1):128-139 (2015)

Serkova N, Fuller TF, Klawitter J, Freise CE, Niemann CU: H-NMR–based metabolic signatures of mild and severe ischemia/reperfusion injury in rat kidney transplants. *Kidney Int.* 67, 1142–1151 (2005)

Sonnenburg JL, Bäckhed F: Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*; 535: 56–64 (2016)

Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L: The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 121:91-119 (2014)

van der Hee B, Wells JM: Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol.* 29(8):700-712 (2021)

Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R: Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 3(10):858-876 (2011)

Wen C, Zheng Z, Shao T, Liu L, Xie Z, Le Chatelier E, He Z, Zhong W, Fan Y, Zhang L, Li H, Wu C, Hu C, Xu Q, Zhou J, Cai S, Wang D, Huang Y, Breban M, Qin N, Ehrlich SD: Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol.* 18(1):142 (2017)

Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang CL, Jiang W: Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol* 45(10):1166-1171 (2018)

Yang YC, Tu HP, Hong CH, Chang WC, Fu HC, Ho JC, Chang WP, Chuang HY, Lee CH: Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide: a national population-based study. *Biomed Res Int.* :504279 (2014)

Zouboulis CC, Coenye T, He L, Kabashima K, Kobayashi T, Niemann C, Nomura T, Oláh A, Picardo M, Quist SR, Sasano H, Schneider MR, Törőcsik D, Wong SY: Sebaceous immunobiology - skin homeostasis, pathophysiology, coordination of innate immunity and inflammatory response and disease associations. *Front Immunol.* 13:1029818 (2022)

Zouboulis CC: Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol.* 32(3):389-396 (2014)

Zouboulis CC: Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol.* 29: 840–859 (2020)

