

Einfluss einer einmonatigen Supplementation mit pflanzlichen Omega-3-Fettsäuren, Vitaminen und Spurenelementen auf das Krankheitsbild der Atopischen Dermatitis: Ergebnisse einer Pilotstudie

Dietmar Rösler
Birgitt Hantich-Hladik
Gertrude Markolin
Christian Kößlbacher
Angelika Pouget
Julia Horn
Kerstin Schrotter
Norbert Fuchs

Zusammenfassung

Hintergrund/Studienziel

Die Atopische Dermatitis (AD), syn. Neurodermitis, Atopisches Ekzem oder Endogenes Ekzem, zählt zu den chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Hauterkrankungen. Man geht beim Krankheitsbild von einer komplexen Pathogenese aus, bei der neben einer genetischen Prädisposition und Provokationsfaktoren durch Umwelteinflüsse vor allem eine gestörte Hautbarriere und eine veränderte Immunantwort in Zusammenhang mit dem Auftreten der Erkrankung stehen. Aus ernährungsmedizinischer Sicht ist die Atopische Dermatitis eine u.a. mit einem gestörten Fettsäurestoffwechsel, hervorgerufen durch eine reduzierte Aktivität des Enzyms Delta-6-Desaturase, assoziierte Erkrankung.

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war, den Einfluss eines nutriologischen Präparates, das die Aktivität der Delta-6-Desaturase auf physiologischer Ebene unterstützt sowie antiinflammatorische und immunmodulierende Eigenschaften besitzt, auf das Krankheitsgeschehen zu untersuchen.

Design/Methoden

In einer offenen, bizenrischen Pilotstudie wurden 12 Personen mit Atopischer Dermatitis im Alter von > 2 Jahren untersucht. Der Supplementationzeitraum betrug 4 Wochen. Hauptzielkriterien waren Ausdehnung, Intensität und subjektive Symptome sowie der Gesamtscore gemäß SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis).

Ergebnisse

Nach Supplementation mit dem nutriologischen Therapiekonzept, bestehend aus pflanzlichen Omega-3-Fettsäuren, Vitaminen und Spurenelementen über einen Zeitraum von 4 Wochen zeigten sich signifikante Verbesserungen im

Total-SCORAD sowie in 9 von 10 Einzelitems des Scores. Der Total-SCORAD besserte sich durch die Supplementation im Mittel um 23 Punkte bzw. um 70,5 %.

Die Bewertung der Wirksamkeit und Akzeptanz des Prüfpräparates durch die Studienteilnehmer/innen zeigte ein sehr gutes Ergebnis.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie reflektieren eine kausale, wirksame und gleichzeitig nebenwirkungsfreie Therapieoption für Erkrankungen des atopischen Formenkreises.

Schlüsselwörter

Mikronährstoffe, atopisches Ekzem, Immunsystem, Fettsäuren, Antioxidantien

Summary

Background/aim of the study

Atopic dermatitis (AD), syn. neurodermatitis, atopic eczema or endogenous eczema, is a chronic or chronically recurrent skin disease. The clinical picture is assumed to have a complex pathogenesis in which, in addition to a genetic predisposition and provocation factors due to environmental influences, a disturbed skin barrier and an altered immune response are primarily associated with the occurrence of the disease. From a nutritional point of view, atopic dermatitis is a disease associated with, among other things, a disturbed fatty acid metabolism caused by a reduced activity of the enzyme delta-6-desaturase.

The aim of the present pilot study was to investigate the influence of a nutritional supplement that supports the activity of delta-6-desaturase at the physiological level and has anti-inflammatory and immunomodulating properties on the disease process.

Design/Methods

In an open, bicentric pilot study, 12 people with atopic dermatitis aged > 2 years were examined. The supplementation period was 4 weeks. The main target criteria were extent, intensity and subjective symptoms as well as the total score according to SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis).

Results

After supplementation with the nutritional therapy concept, consisting of plant-based omega-3 fatty acids, vitamins and trace elements over a period of 4 weeks, significant improvements were seen in the total SCORAD and in 9 out of 10 individual items of the score. The total SCORAD improved by an average of 23 points or 70.5 % as a result of the supplementation.

The evaluation of the efficacy and acceptance of the investigational product by the study participants showed a very good result.

Conclusion

The results of this pilot study reflect a causal, effective and at the same time side-effect-free therapy option for atopic diseases.

Keywords

micronutrients, atopic eczema, immune system, fatty acids, antioxidants

Einleitung

Die Neurodermitis, syn. Atopische Dermatitis, Atopisches Ekzem oder Endogenes Ekzem, zählt zu den chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Hauterkrankungen, die meist im frühen Kindesalter beginnt. Bis zu 20 % der Kinder und bis zu 3 % der Erwachsenen sind weltweit von Atopischer Dermatitis betroffen. Jüngste Daten zeigen, dass die Prävalenz weiter zunimmt, insbesondere in Ländern mit niedrigem Einkommen [1]. Das klinische Bild variiert mit dem Lebensalter. Charakteristisch für das Atopische Ekzem sind ein stark auftretender Juckreiz, Rötung, Schuppung, Nässen und Krustenbildung der Haut. Von den ekzemartigen Hautveränderungen sind am häufigsten Gelenkbeugen, Handrücken, Gesicht, Hals, Nacken und Brust betroffen. Die Therapie bisher beschränkte sich auf symptomatische Maßnahmen, da eine kausale Behandlung aufgrund der unklaren Pathogenese nicht möglich ist. Ätiologisch wird ein multifaktorielles Geschehen vermutet, so dass neben Störungen der Immunität, des vegetativen Nervensystems und der Hautfunktion auch genetische und psychologische Faktoren eine Rolle spielen [2].

Essentielle Fettsäuren sind entscheidend an der Barrierefunktion der Haut beteiligt und regulieren maß-

geblich ihren Feuchtigkeitsgehalt. Eine Ernährung, die arm an essentiellen Fettsäuren ist, führt zu einer Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes [3]. Der transepidermale Wasserverlust und die daraus resultierende Trockenheit der von Neurodermitis betroffenen Haut bis hin zur Rötung und Schuppung könnten aus einer veränderten Lipidzusammensetzung der Epidermis resultieren. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass der Gehalt an Gamma-Linolensäure, Dihomogamma-Linolensäure und Arachidonsäure im Blut von Neurodermitikern erniedrigt ist, während die Linolsäurewerte normal bis erhöht sind [4, 5, 6].

Diese Beobachtungen legen nahe, dass das Atopische Ekzem nicht mit einer Störung bei der Aufnahme von essentiellen Fettsäuren, sondern mit einem abnormen Metabolismus, wahrscheinlich verursacht durch eine verminderte Aktivität des Enzymes Delta-6-Desaturase (D6D), in Zusammenhang gebracht werden kann [7, 8, 9]. Als Folge des Enzymdefekts bilden Atopiker nur unzureichende Mengen an Prostaglandin E1 (PGE1), welches v.a. entzündungshemmend und gefäßerweiternd wirkt. Die physiologische Bedeutung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren besteht neben ihrer Funktion als Präkursor von Prostaglandinen und verwandten Verbindungen, vor allem auch in ihrer strukturellen Rolle innerhalb der Zellmembranen [10].

Die Aktivität der Delta-6-Desaturase wird durch zahlreiche Komponenten beeinflusst. Untersuchungen konnten zeigen, dass ein Vitamin-B6-Defizit zu einer verminderten Enzymaktivität führt [11]. Horrobin (1981) beschreibt weitere Faktoren, wie Zink, Vitamin C und möglicherweise Niacin, die für die Aktivität der Delta-6-Desaturase und die Umwandlung von Gamma-Linolensäure zu PGE1 von Bedeutung sind [12]. Mahfouz et al. (1989) konnten nachweisen, dass ein Magnesiumdefizit in einer verminderten Delta-6-Desaturase-Aktivität resultiert. Begründet wurde die eingeschränkte Enzymaktivität mit einer niedrigeren Konzentration an Enzymmolekülen, hervorgerufen durch eine reduzierte Proteinsyntheserate unter Magnesiummangel [13].

Während der Einsatz von Enzymbausteinen eine Aktivitätssteigerung der Delta-6-Desaturase zum Ziel hat, versucht man auch über die Verabreichung von Gamma-Linolensäure das klinische Zustandsbild der Haut zu verbessern [14]. Eine Metaanalyse von Morse et al. (1989) zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen mit hochungesättigten Fettsäuren behandelten Gruppen und den Placebogruppen, insbesondere bezüglich des Symptoms Juckreiz [5].

Auch antioxidativen Nährstoffen wird in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Neurodermitis eine Rolle zugeschrieben. Erniedrigte Selenspiegel und Zinkspiegel sind bei Neurodermitikern häufig [15, 16]. Die Arbeitsgruppe von Fairris wies nach, dass erniedrigte Selenkonzentrationen im Blut von Neuroder-

mitikern mit einer verminderten Aktivität der Selen-abhängigen Glutathionperoxidase einhergehen. Nach zwölfwöchiger Selensupplementation konnte eine signifikante Erhöhung des Selenspiegels im Vollblut sowie der Aktivität der Selen-abhängigen Glutathionperoxidase festgestellt werden [16].

Mangan spielt im Rahmen des Radikalenstoffwechsels als Bestandteil der mitochondrialen Superoxiddismutase (SOD) eine essentielle Rolle [9]. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Manganmangel die Aktivität der manganabhängigen SOD vermindert und gleichzeitig eine erhöhte Lipidperoxidation zur Folge hat [17].

Kupfer ist Bestandteil der erythrozytären Cu/Zn-Superoxiddismutase und der Cytochrom-C Oxidase. Unter Kupfermangel verringern sich die Enzymaktivitäten beider Enzyme [18].

	Pro ED (= 15 ml)	*NRV	Pro TD (= 30 ml)	*NRV
Leinöl	1000 mg		2000 mg	
Cholin	100 mg		200 mg	
Vitamine				
Beta Carotin (Provitamin A)	4,2 mg		8,4 mg	
Vitamin B1 (Thiamin)	1,1 mg	100 %	2,2 mg	200 %
Vitamin B2 (Riboflavin)	1,4 mg	100 %	2,8 mg	200 %
Vitamin B3 (Niacin)	16 mg	100 %	32 mg	200 %
Vitamin B5 (Pantothensäure)	6 mg	100 %	12 mg	200 %
Vitamin B6 (Pyridoxol)	1,4 mg	100 %	2,8 mg	200 %
Vitamin B7 (Biotin)	50 mcg	100 %	100 mcg	200 %
Vitamin B9 (Folsäure)	200 mcg	100 %	400 mcg	200 %
Vitamin B12 (Cobalamin)	2,5 mcg	100 %	5 mcg	200 %
Vitamin C	80 mg	100 %	160 mg	200 %
Vitamin D3	10 mcg (= 400 I.E.)	200 %	20 mcg (= 800 I.E.)	400 %
Vitamin E	12 mg	100 %	24 mg	200 %
Vitamin K2	22,5 mcg	30 %	45 mcg	60 %
Mengen- und Spurenelemente				
Calcium	121 mg	15 %	242 mg	30 %
Magnesium	56 mg	15 %	112 mg	30 %
Chrom	20 mcg	50 %	40 mcg	100 %
Eisen	4 mg	29 %	8 mg	58 %
Kupfer	0,5 mg	50 %	1 mg	100 %
Jod	60 mcg	40 %	120 mcg	80 %
Mangan	1 mg	50 %	2 mg	100 %
Molybdän	25 mcg	50 %	50 mcg	100 %
Selen	10 mcg	18 %	20 mcg	36 %
Zink	5 mg	50 %	10 mg	100 %

Tab. 1 Zusammensetzung des Prüfpräparates (*NRV = empfohlene tägliche Zufuhrmenge). Die Werte der Inhaltsstoffe beruhen auf Durchschnittsanalysen. Eine Einzeldosis (ED) / Tagesdosis (TD) = 0,55/1,1 BE. Frei von Gluten und Lactose, vegan.

Barth et al. (2001) berichten, dass zwischen 16 und 58 % der symptomatischen Neurodermitispatientinnen und -patienten einen signifikant geringeren Obstkonsum aufweisen, als nicht-symptomatische Betroffene, was auf eine geringere Versorgung mit antioxidativen Nährstoffen schließen lässt [19]. Mehrere Untersuchungen konnten nachweisen, dass das Atopische Ekzem mit oxidativem Stress verbunden ist [20, 21].

Diese Studienergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine komplexe Nährstoffsupplementation für den symptomatischen Patienten/die symptomatische Patientin empfehlenswert sein könnte [19].

Patienten/Patientinnen und Methoden

Das Projekt wurde als offene, bizenrische, prospektive Pilotstudie in Österreich im Zeitraum von Februar 2022 bis Dezember 2022 durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden 12 Personen im Alter von > 2 Jahren mit Atopischer Dermatitis, die in den letzten 2 Monaten vor Studienstart an keiner Studie teilgenommen hatten und weder Vitamin-, noch Mineralstoff-, noch Fettsäuresupplemente angewendet hatten. Zu den weiteren Inklusionskriterien zählten: keine laufende Ernährungstherapie, keine vorliegende Stoffwechselstörung, keine Malabsorption, keine psychischen Erkrankungen, keine Autoimmunerkrankungen, keine immunsuppressive Therapie, kein gleichzeitiges Vorhandensein anderer dermatologischer Erkrankungen wie Psoriasis, Ichthyosis oder seborrhoische Dermatitis.

Zur Einstufung des Schweregrades der AD wurde der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), der 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt wurde, verwendet. Beurteilt werden der Ausprägungsgrad von sechs typischen morphologischen Veränderungen (Erythem, Ödem/Pappelbildung, Nasen/Krustenbildung, Exkoriation, Lichenifikation, Trockenheit), der Anteil der betroffenen Hautfläche (%), die subjektive Einschätzung von Pruritus und Schlaflosigkeit anhand einer visuellen Analogskala sowie der Gesamtscore [22].

Nach der Eingangsuntersuchung erfolgte nach 4 Wochen Supplementation die Abschlussuntersuchung. Neben der Erhebung des SCORAD wurde eine grob klinische Untersuchung durchgeführt, um akute Erkrankungen auszuschließen. Zum Zeitpunkt 4 Wochen fand zusätzlich eine Befragung der Patienten/Patientinnen zur Verträglichkeit und Akzeptanz der Prüfsubstanz statt.

Das Zustandsbild der Haut wurde begleitend auch fotografisch dokumentiert. Es wurden weder bei Studienbeginn noch bei den Kontrollen invasive Untersuchungen in Form einer Blutabnahme für weitere Laboruntersuchungen durchgeführt. Die Forderungen der Deklaration von Helsinki (letztgültige Fassung) zur bio-

logischen Forschung am Menschen wurden berücksichtigt. Die Patienten/Patientinnen wurden mündlich über das Projekt informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Prüfpräparat

Die Studienteilnehmer/innen erhielten über einen Zeitraum von einem Monat ein Mikronährstoffsupplement zur Enzym-Induktion und zur Stärkung des Hautstoffwechsels und der Hautregeneration bestehend aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Vitaminen, Mengen- und Spurenelementen. Die Trink-Emulsion wurde in einer Dosierung von 2 x 15 ml/Tag eingesetzt. Ziel war eine Compliance von mindestens 90 %, definiert als 27 Einnahmetage.

Die Zusammensetzung des Prüfpräparates geht aus Tab. 1 hervor.

Die erstmalige Konsumation des Prüfpräparates erfolgte am Tag nach der Aufnahme in die Studie und wurde über 4 Wochen bzw. 30 Tage täglich fortgesetzt.

Statistik

Die Datenanalyse wurde mit der Statistiksoftware SPSS Version 25 durchgeführt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Daten wurden mit Lage- und Streuungsparametern beschrieben (Mittelwert mit Standardfehler und Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum). Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov Test und Shapiro-Wilk Test. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mit dem t-Test für abhängige Stich-

Anzahl N	Alter Mittelwert	Std.-Fehler	Alter Minimum	Alter Maximum
12	29,08 Jahre	6,61	2 Jahre	76 Jahre
Geschlecht	weiblich	männlich		
Anzahl	7	5		
Alter Mittelwert	35,43	20,20		

Tab. 2 Alter und Geschlecht

proben (t-Test for paired samples) berechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ angenommen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse beziehen sich auf insgesamt 12 Studienteilnehmer/innen, die in zwei Ordinationen rekrutiert wurden. Ein Teilnehmer mit Diagnose Psoriasis und ein Teilnehmer mit nicht vorliegendem SCORAD konnten in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Es wurden nur Studienteilnehmer/innen in die Analyse einbezogen, die das Prüfpräparat ordnungsgemäß eingenommen hatten, d.h. an zumindest 90 % der vorgesehenen Tage über 4 Wochen.

Tab. 2 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer/innen.

Die Veränderung des SCORAD-Indexes ist in der Tab. 3 dargestellt. Bei Baseline wiesen die Probanden/Probandinnen einen mittleren SCORAD von 32,8 (+/- 14,9) auf. Ein SCORAD von 32,8 entspricht einer moderaten AD-Symptomatik. Die Grenzen für eine

SCORAD Items	TO Baseline				T1 4 Wochen				Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert (N=12)	Std.-Abweichung	Min.	Max	Mittelwert (N=12)	Std.-Abweichung	Min.	Max.	p-Wert
A _Ausmaß	18,10	11,17	4,50	44,00	5,95	5,40	0	18	0,000*
B _Intensität	6,58	3,18	3	14	2,00	1,81	0	6	0,000*
Erythem	1,42	0,67	1	3	0,58	0,52	0	1	0,002*
Ödem/Pappel	0,58	0,67	0	2	0,17	0,39	0	1	0,017*
Nässen/Krusten	0,67	0,78	0	2	0,08	0,29	0	1	0,012*
Exkoration	1,00	0,60	0	2	0,25	0,45	0	1	0,002*
Lichenifikation	0,83	0,94	0	3	0,25	0,45	0	1	0,027*
Trockenheit	2,08	0,67	1	3	0,67	0,49	0	1	0,000*
C _Subjektive Symptome	6,17	4,13	0	14	1,50	1,73	0	4	0,005*
Pruritus	4,92	3,09	0	10	1,50	1,73	0	4	0,005*
Schlaflosigkeit	1,25	2,18	0	7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,072
Totaler SCORAD	32,83	14,92	15,90	67,80	9,69	8,73	0,00	28,50	0,000*

Tab. 3 SCORAD - Entwicklung der Einzelitems und des SCORAD-Summenscores

(* = signifikant mit $p < 0,05$; Totaler SCORAD = A/5 + 7B/2 + C; A = Ausmaß, B = Intensität; C = Total Subjektive Symptome; Jucken + Schlaflosigkeit, VAS in mm

moderate Ausprägung werden im Score mit 25 – 50 angegeben. Am Schluss der Behandlung war der mittlere SCORAD mit einem Wert von 9,69 in den Bereich einer milden Ausprägung des Atopischen Ekzems (objektiver SCORAD < 25) gesunken. Im t-Test für gepaarte Stichproben ergab sich in allen Bereichen, außer in der Skala „Schlaflosigkeit“, eine signifikante Verbesserung ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert.

Der Totale SCORAD, in dem die von Atopischen Dermatitis betroffene Hautfläche, objektive Hautparameter sowie die subjektiven Symptome Pruritus und Schlaflosigkeit eingeschlossen sind, zeigte nach vierwöchiger Supplementation eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (Tab. 3).

Der SCORAD besserte sich durch die Supplementation im Mittel um 23 Punkte bzw. um 70,5 % (Abb. 1).

An Begleittherapien wurden in erster Linie topische Basispflegecremes eingesetzt (in 9 von 12 Fällen). In 5 von 12 Fällen kamen topische Kortikoide zum Einsatz. Zwei Fälle wurden mit Anwendung von Calcineurinin-

hibitoren (Pimecrolimus, Tacrolimus) angegeben und ein Fall mit Einsatz von Dupilumab, einer Antikörpertherapie. Diese Therapien wurden bereits bei Studieneinschluss angewendet. Im Laufe der Studie wurde die Dosierung beibehalten bzw. konnte reduziert werden oder die Therapie sogar abgesetzt werden. In einem Fall wurde bei Studienstart für insgesamt zwei Wochen ein Antihistaminikum eingesetzt, das im Studienverlauf abgesetzt werden konnte.

Die Bewertung der Wirksamkeit und Akzeptanz des Prüfpräparates erfolgte durch den Studienteilnehmer/die Studienteilnehmerin über eine Numerical Rating Scale, wobei die Skalierung von 0 = schlecht bis 10 ausgezeichnet gestuft war. Abb. 2 zeigt die Bewertung des Prüfpräparates.

Diskussion

Mit der hier vorgestellten Studie konnte gezeigt werden, dass die orale Verabreichung eines Mikronährstoffsupplements mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Vitaminen, Mengen- und Spurenelementen eine physiologische Enzym-Induktion und Aktivierung der Hautregeneration auslöst. Bereits nach vierwöchiger Anwendung zeigte sich eine signifikante Besserung der AD-Symptomatik.

Bei Patienten/Patientinnen mit Atopischem Ekzem konnten Enzymdefekte im Fettsäurestoffwechsel gefunden werden, die zu einer verminderten Synthese von Gamma-Linolensäure führen. Gamma-Linolensäure wird im Stoffwechsel aus Linolsäure (Omega-6-FS) gebildet, ein Stoffwechselschritt der bei Neurodermitispatienten/-patientinnen aufgrund einer verminderten Aktivität der Delta-6-Desaturase eingeschränkt ist. Vor diesem Hintergrund führte man in der Praxis in der Therapie des Atopischen Ekzems Öle mit hohem Gamma-Linolensäuregehalt, wie z.B. Nachtkerzenöl oder Borretschöl zu. Entgegen der positiven Schlussfolgerung aus früheren Studien zeigen aktuelle Übersichten keinen Nutzen einer Gamma-Linolensäure Supplementation [23, 24]. Im Jahr 2013 kam ein Cochrane-Review, in dem 27 Studien analysiert wurden, zum Schluss, dass keine signifikante Verbesserung der Ekzemsymptome zu erzielen sei und dass weitere Studien nicht gerechtfertigt seien [25].

Das Interesse in der Therapie der Atopischen Dermatitis fokussiert sich nun auf die therapeutische Wirkung der Supplementation mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren. Die Arbeitsgruppe um Koch (2015) hat die therapeutische Wirkung von Docosahexaensäure (DHA) bei erwachsenen Patienten/Patientinnen mit Atopischer Dermatitis in einer Pilotstudie geprüft. Die Gabe von täglich 5,4 g DHA führte nach 8 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung des Hautzustandes, zu einem Anstieg der n-3-FS Plasmaspiegel und zu einem verbesserten n-6/n-3 Verhältnis [26].

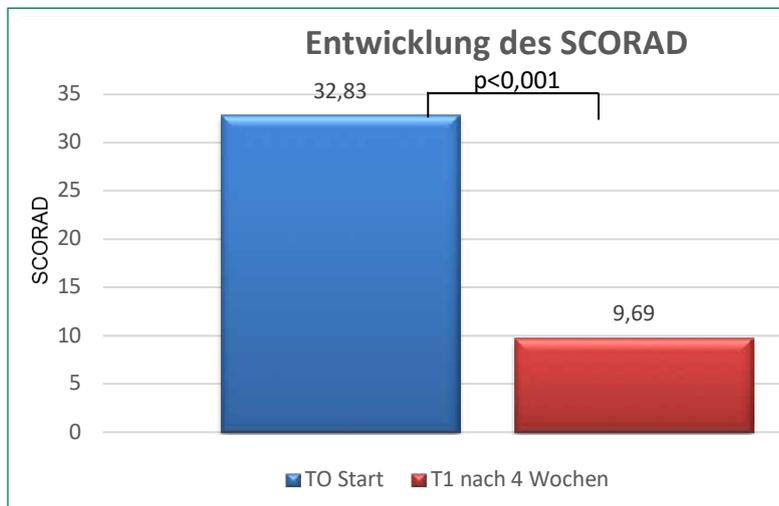


Abb. 1 SCORAD - Entwicklung des Summenscores nach vierwöchiger Supplementation

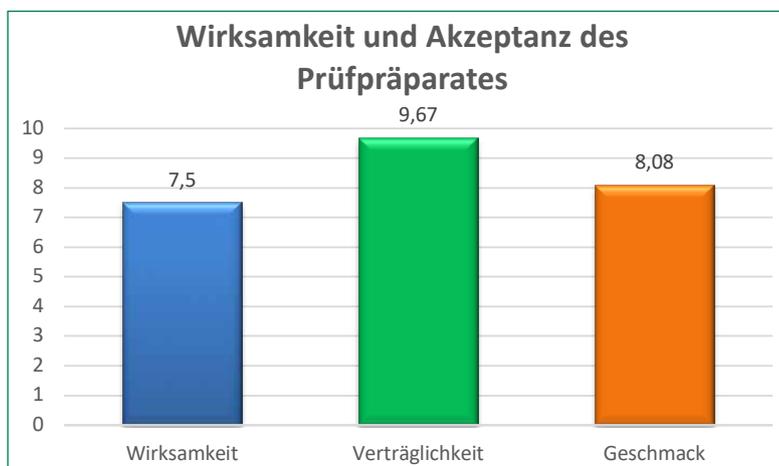


Abb. 2 Bewertung des Prüfpräparates

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Prüfpräparat mit moderat dosiertem Leinöl als Quelle für ungesättigte Fettsäuren eingesetzt. Leinöl hat insbesondere einen hohen Anteil an der Omega-3-Fettsäure Alpha-Linolensäure von 53 %, außerdem etwa 18 % Ölsäure (Omega-9-FS) und 17 % Linolsäure (Omega-6-FS) [27].

Die Umwandlungsrate von Alpha-Linolensäure in die höherwertigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) gilt allerdings als sehr gering und wird heterogen (mit 5–12 %) angegeben [28].

Die Intention, durch Mikronährstoffe eine selektive Aktivierung von Desaturasen (D6D, D5D) und Elongasen und damit eine höhere Umwandlungsrate zu erreichen, konnte in einem Projekt, in dem ein spezifisches Mikronährstoffsupplement zur Enzym-Induktion eingesetzt wurde, erfolgreich realisiert werden [29].

Durch die Aktivierung von Desaturasen und Elongasen durch Mikronährstoffe zur Enzym-Induktion war es möglich bei Zufuhr von Leinöl die Serumspiegel von Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) um 73 % bzw. 62 % anzuheben. Durch die begleitende Verabreichung spezifischer Spurenelemente und Vitamine als Cofaktoren der Desaturasen und Elongasen ließ sich somit eine selektive Aktivitätssteigerung jener Enzyme erzielen, die für die Konversion von Alpha-Linolensäure verantwortlich sind. Damit konnte die endogene Konversionsrate von pflanzlicher Alpha-Linolensäure zu EPA und DHA massiv gesteigert werden. Dieser spezifische Mikronährstoffmix wurde auch in dem aktuellen Studienprojekt eingesetzt [29].

Omega-3-Fettsäuren spielen eine wichtige Rolle in der Hautphysiologie, und es hat sich gezeigt, dass die Einnahme von Leinöl den Hautzustand deutlich verbessern kann. In der Studie von Neukam et al. wurde der Einsatz von Leinöl und Distelöl in einem parallelen Ansatz geprüft. Die Studienteilnehmer/innen erhielten vier Kapseln Leinöl (555,32 mg/Kapsel) und die zweite Gruppe erhielt vier Kapseln Distelöl (560 mg/Kapsel) über 12 Wochen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren im Plasma, Empfindlichkeit der Haut, Hautfeuchtigkeit und transepidermaler Wasserverlust wurden zu Beginn der Studie sowie in den Wochen 6 und 12 untersucht. Die Supplementation mit Leinöl führte zu einer signifikanten Verringerung von Empfindlichkeit, Hautrauigkeit, Schuppung und transepidermale Wasserverlust, wobei gleichzeitig die epidermale Hydratation und Glätte im Vergleich zur Gruppe, die mit Distelöl supplementiert wurde, gesteigert wurde [30].

Gestützt durch Studien, die keinen positiven Effekt durch alleinige Supplementation mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren erzielen konnten, wurden zusätzliche therapeutische Ansatzpunkte über die gleichzeitige Supplementation von immunmodulatorischen

Mikronährstoffen, Enzymbausteinen und Antioxidantien im vorliegenden Projekt umgesetzt.

Die Atopische Dermatitis (AD) ist eine chronische ekzematöse Erkrankung, die durch eine T-Helfer 2 (Th2)-verlagerte allergische Immunität, Beeinträchtigung der Hautbarriere und Juckreiz gekennzeichnet ist. Der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D ist bei Patienten/Patientinnen mit Atopischem Ekzem häufig niedrig, und die orale Vitamin-D-Zufuhr verbessert die Symptomatik. Vitamin D erhöht die regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen), die die Toleranz gegenüber Allergenen fördern und allergische Entzündungen verhindern, indem sie die Expression von Filaggrin und des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin in den Keratinozyten induziert [31]. Fehlt Filaggrin, kommt es zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL), zu einer vermehrten Besiedelung der Hautoberfläche mit *Staphylococcus aureus* und zur Penetration von Allergenen. Vitamin A stärkt die Treg-Zellen durch Induktion der Expression von Forkhead Box P3 und hemmt die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und Eosinophilen [31]. Zink wirkt sich ebenfalls regulierend auf die AD aus, indem es Treg-Zellen induziert und die gestörte Hautbarriere wiederherstellt [31]. Bei Patienten/Patientinnen mit AD ist der Zinkgehalt in Serum, Haaren und Erythrozyten erniedrigt, und der Zinkgehalt in den Erythrozyten zeigt eine negative Korrelation mit dem SCORAD-Wert [32]. Bei Kindern mit AD reduzierte eine 8wöchige orale Zinkzufuhr den transepidermalen Wasserverlust (TEWL), den EASI-Score (Eczema Area and Severity Index) sowie den Pruritus [33]. Vitamin D und Vitamin A (Provitamin A) und das Spurenelement Zink aus der eingesetzten Prüfsubstanz könnten damit über ihre immunologische und antientzündliche Wirkung zum positiven therapeutischen Effekt beigetragen haben.

Zink ist aber auch ein wichtiges antioxidatives Element. Es wurde gezeigt, dass erhöhter oxidativer Stress eine Rolle in der Pathophysiologie der AD im Kindesalter spielt und der Einsatz von Antioxidantien könnte eine nützliche Strategie zur Behandlung von AD sein [18, 20, 34, 35].

Die menschliche Haut verfügt über ein Netzwerk von Antioxidantien, darunter Enzyme und Moleküle mit niedrigem Molekulargewicht. Die wichtigsten Enzyme, die die erste Verteidigungslinie gegen ROS (Reaktive Sauerstoff Spezies) darstellen, sind Superoxiddismutasen (SODs), Katalase, Glutathionperoxidase (GPxs), Glutathion-S-Transferase und die Thioredoxinreduktase. Ihre Aktivität ist abhängig von Spurenelementen, wie Kupfer und Zink (SOD) oder Selen (GPx). Die zweite antioxidative Verteidigungslinie besteht aus Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht, darunter die Vitamine C und E, Carotinoide, Glutathion, Ubichinon, Liponsäure, Harnsäure, Polyphenole und Melatonin [36].

Sivaranjani und Mitarbeiter (2013) konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass erhöhter oxidativer Stress, nachgewiesen anhand erhöhter MDA-Werte und verminderter enzymatischer und nicht-enzymatischer Antioxidantien, ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Atopischen Dermatitis ist. Es zeigten bei sich AD-Patienten/-Patientinnen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant geringere Werte bei den enzymatischen antioxidativen Parametern wie SOD (Superoxiddismutase), Katalase und GPx (Glutathionperoxidase). Die Blutspiegel der nicht enzymatischen antioxidativen Parameter wie GSH (reduziertes Glutathion), Vitamin A, Vitamin E und Vitamin C waren bei den Patienten/Patientinnen ebenfalls signifikant niedriger als bei den Kontrollen [37]. Durch die im aktuellen Projekt eingesetzte Prüfsubstanz (Tab. 1) mit Spurenelementen zum Ausgleich von nutriologischen Defiziten und zur Stärkung der antioxidativen Enzyme, begleitet von niedermolekularen hydrophilen und lipophilen Antioxidantien unter Berücksichtigung synergistischer Beziehungen zwischen den einzelnen Nutrienten ist ein positiver Effekt auf oxidativen Stress ableitbar.

Im vorliegenden Projekt wurde der Ansatz, dermatologische Probleme nicht nur topisch, sondern v.a. auch systemisch-physiologisch zu lösen, verfolgt. Die Daten der Erhebung lassen erste Rückschlüsse auf einen kausalen, systemischen und nachhaltigen therapeutischen Effekt der untersuchten Mikronährstoffkombination auf Erkrankungen des Atopischen Formenkreises (i.e.S. auf das Atopische Ekzem) zu. Zur Untermauerung der Daten ist eine kontrollierte Studie anzustreben.

Dr. med. univ. et scient. med. Dietmar Rösler
Moosham 29
5585 Unternberg | Österreich
office@inumed.com

Literatur

- [1] Nutten S.: *Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. Ann Nutr Metab.* 66 (suppl 1): 8–16, 2015.
- [2] Heller CE.: *Atopische Dermatitis im Kindesalter – Untersuchungen zum Aggressionsverhalten der Kinder und zum mütterlichen Erziehungsstil. Inaugural-Dissertation, Justus Liebig Universität Gießen, 2000.*
- [3] Wirtz P.: *Objektive Beurteilung physiologischer Parameter der Haut von an atopischem Ekzem erkrankten Kindern: eine Untersuchung von pH-Wert, transepidermalen Wasserverlust und Corneometrie an der Haut gesunder und erkrankter Kinder mit klinisch nicht betroffener und mittels lokalem SCORAD differenzierter ekzematöser Haut. Dissertation, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, 2001.*
- [4] Stewart, JCM, Morse PF, Moss M, Horrobin DF, Burton JL, Douglas WS. et al.: *Treatment of Severe and Moderately Severe Atopic Dermatitis with Evening Primrose Oil (Epogam): a Multi-centre Study. J Nutr Med.* 2: 9-15, 1991.
- [5] Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S. et al.: *Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. Br J Dermatol.* 121: 75-90, 1989.
- [6] Simon D, Eng PA, Borelli S, Kägi R, Zimmermann C, Zahner C, et al.: *Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. Adv Ther.* 31(2): 180-8, 2014.
- [7] Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins K, Wright S, et al.: *Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: Defective delta-6-desaturase function as a basis for atopy. Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 9: 615-28, 1982.
- [8] Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL.: *Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. Br J Dermatol.* 110: 643-8, 1984.
- [9] Gröber U.: *Orthomolekulare Medizin. Ein Leitfaden für Apotheker und Ärzte, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH Stuttgart, 2008.*
- [10] Wright S.: *Essential Fatty Acids in Clinical Dermatology. J Nutr Med.* 1: 301-13, 1990.
- [11] Bordoni A, Hrelia S, Lorenzini A, Bergami R, Cabrini L, Biagi PL, et al.: *Dual Influence of aging and vitamin B6 deficiency on delta-6-desaturation of essential fatty acids in rat liver microsomes. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 58(6): 417-20, 1998.
- [12] Horrobin DF.: *Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. Med Hypothesis* 7(9): 1211-20, 1981.
- [13] Mahfouz MM, Kummerow FA.: *Effects of magnesium deficiency on delta 6 desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes. Lipids* 24(8): 727-38, 1989.
- [14] Horrobin DF.: *Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. Am J Clin Nutr.* 71 (suppl) 367S-72S, 2000.
- [15] el-Kholy MS, Gas Allah MA, el-Shimi S, el-Baz F, el-Tayeb H, Abdel-Hamid MS.: *Zinc and copper status in children with bronchial asthma and atopic dermatitis. J. Egypt. Public Health Assoc.* 65(5-6): 657-68, 1990.
- [16] Fairris GM, Perkins PJ, Lloyd B, Hinks L, Clayton BE.: *The Effect on Atopic Dermatitis of Supplementation with Selenium and Vitamin E. Acta Derm Venereol.* 69: 359-62, 1989.
- [17] Zidenberg-Cherr S, Keen CL, Lönnerdal B, Hurley LS.: *Superoxide dismutase activity and lipid peroxidation in the rat: developmental correlations affected by manganese deficiency. J Nutr.* 113(12): 2498-504, 1993.
- [18] Milne DB.: *Copper intake and assessment of copper status. Am J Clin Nutr.* 67(suppl.) 67: 1041S-5S, 1998.

- [19] Barth GA, Weigl L, Boeing H, Disch R, Borelli S.: Food intake of patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 11(3):199-202, 2001.
- [20] Devadasan S, Sarkar R, Barman KD, Kaushik S.: Role of Serum Melatonin and Oxidative Stress in Childhood Atopic Dermatitis: A Prospective Study. *Indian Dermatol Online J.* 11(6): 925-9, 2020.
- [21] Tsuboi H, Kouda K, Takeuchi H, Takigawa M, Masamoto Y, Takeuchi M, et al.: 8-hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 138(6): 1033-5, 1998.
- [22] European Task Force on Atopic Dermatitis: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 186(1): 23-31, 1993. doi: 10.1159/000247298.
- [23] Lienhard A.: Prävention der atopischen Dermatitis Nahrungsergänzung mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren. *SZD* 1/32-3, 2017.
- [24] Reese I, Werfel T.: Schützen langkettige Omega-3-Fettsäuren vor atopischer Dermatitis? *Journal of German Society of Dermatology*, 2015; https://doi.org/10.1111/ddg.20_12780
- [25] Bamford JT, Ray S, Musekiwa A et al.: Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 4: Cd004416, 2013.
- [26] Koch C, Dolle S, Metzger M et al.: Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol.* 158: 786–92, 2008.
- [27] Popa V-C, Gruia A, Raba D-N, Dumbrava D, Moldovan C, Bordean D. et al.: fatty acids composition and oil characteristics of linseed (*Linum Usitatissimum* L.) from Romania. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies* 18 (2), 136-40, 2012.
- [28] Wehrmüller K, Schmid A, Walther B.: Gesundheitlicher Nutzen von omega-3-Fettsäuren und die Bedeutung von Alp-Produkten für die Zufuhr. *Ernährungs Umschau* 55: 655–61, 2008.
- [29] Rösler D, Fuchs N, Kuklinski N, Markolin G.: Enzyminduktion der Delta-6-Desaturase zur Optimierung der EPA- und DHA-Konversion. *OM & Ernährung.* 170: F46-F51, 2020.
- [30] Neukam K, De Spirt S, Stahl W, Bejat M, Maurette JM, Tronnier H, Heinrich U.: Supplementation of flaxseed oil diminishes skin sensitivity and improves skin barrier function and condition. *Skin Pharmacol Physiol.* 24(2):67-74, 2011.
- [31] Kanda N, Hoashi T, Saeki H.: Nutrition and Atopic Dermatitis. *J Nippon Med Sch.* 88(3):171-7, 2021.
- [32] Karabacak E, Aydin E, Kutlu A, Ozcan O, Muftuoglu T, Gunes A, et al.: Erythrocyte zinc level in patients with atopic dermatitis and its relation to SCORAD index. *Postepy Dermatologii i Alergologii* 33 (5): 349–52, 2016.
- [33] Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS.: Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 94 (5): 558–62, 2014.
- [34] Omata N, Tsukahara H, Ito S, Ohshima Y, Yasutomi M, Yamada A, et al.: Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sci.* 69: 223-8, 2001.
- [35] Simonetti O, Bacchetti T, Ferretti G, Molinelli E, Rizzetto G, Bellachioma L, Offidani A.: Oxidative Stress and Alterations of Paraoxonases in Atopic Dermatitis. *Antioxidants.* 10(5):697, 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10050697>
- [36] Pincemail J, Meziane S.: On the Potential Role of the Antioxidant Couple Vitamin E/Selenium Taken by the Oral Route in Skin and Hair Health. *Antioxidants (Basel)* 11(11): 2270, 2022.
- [37] Sivaranjani N, Rao SV, Rajeev G.: Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res.* 7(12):2683-5, 2013.