

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Emmert

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von kaltem Atmosphärendruckplasma bei der Rosazea

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Stella Margarete Hofmeyer, geb. am 04.09.1998 in Chemnitz

aus Hannover

Hannover, 10.10.2025

Gutachter:

PD Dr. med. Alexander Thiem, Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Univ.-Prof. Dr. med. Friederike Schaub, Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

PD Dr. med. Stephan Traidl (M.Sc), Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Jahr der Einreichung: 2025

Zeitpunkt der Verteidigung: 17.03.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Rosazea	6
1.1.1 Prävalenz	6
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	6
1.1.2.1 Genetische Prädisposition	7
1.1.2.2 Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems	8
1.1.2.3 Externe Trigger (inklusive Mikroorganismen)	11
1.1.2.4 Neurovaskuläre Dysregulation und Störung der Hautbarriere.....	12
1.1.3 Klinische Einteilung	14
1.1.4 Therapie der Rosazea.....	15
1.1.4.1 Topische Therapie	15
1.1.4.2 Systemische Therapie	17
1.1.4.3 Interventionelle Therapieoptionen.....	18
1.1.4.4 Neue experimentelle Therapiemöglichkeiten	18
1.2 Kaltes Atmosphärendruckplasma	22
1.2.1 Technische Grundlagen.....	22
1.2.2 Wirkungsweise von KAP.....	23
1.2.2.1 Immunmodulation durch KAP	24
1.2.2.2 Anti-Tumor-Wirkung	25
1.2.2.3 Antimikrobieller Effekt	25
1.2.2.4 Förderung von Wundheilung und Vaskularisation	26
1.2.3 KAP-Anwendungsbereiche in der Medizin	27
2. Ziel und Fragestellung der Arbeit.....	29
3. Material und Methoden.....	30
3.1 Studiendesign	30
3.2 Plasma Behandlung und Fotodokumentation	30
3.3 Primäre Endpunkte	33
3.3.1 <i>Investigator Global Assessment (IGA)</i>	33
3.3.2 <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>	34
3.4 Sekundäre Endpunkte.....	35
3.4.1 Anzahl der entzündlichen Läsionen (Papeln und Pusteln)	35
3.4.2 Rötungsintensität.....	35
3.4.3 Erythemgröße	37
3.5 Rosazea Tagebuch	38
3.6 Nebenwirkungen	38
3.7 Verlängerung der Studie	38
3.8 Statistische Analysen	39
4. Ergebnisse der Studie.....	40
4.1 Bei Studieneintritt vorliegende Merkmale	40
4.2 Primäre Endpunkte	41
4.2.1 IGA.....	41
4.2.2 DLQI.....	42
4.3 Sekundäre Endpunkte.....	44

4.3.1 Anzahl der entzündlichen Läsionen (Papeln und Pusteln)	44
4.3.2 Rötungsintensität	46
4.3.3 Erythemgröße	48
4.4 Standardisierte Fotodokumentation	50
4.5 Rosazea-Tagebuch	51
4.6 Ergebnisse der verlängerten Anwendung	52
4.7 Nebenwirkungen	52
5. Diskussion	53
6. Zusammenfassung	63
7. Literaturverzeichnis	65
8. Abbildungsverzeichnis	88
9. Tabellenverzeichnis	90
10. Anlage Rosazea Tagebuch	91
11. Abkürzungsverzeichnis	98
12. Veröffentlichung	100
13. Eidesstaatliche Versicherung	101
14. Thesen	102
15. Danksagung	103

1. Einleitung

Rosazea ist eine häufige chronisch-entzündliche Hauterkrankung. Erstmals in Europa beschrieben wurde sie im 14. Jahrhundert durch den französischen Chirurgen Dr. Guy de Chauliac [1]. Durch ihn wurde das Synonym der Rosazea als Goutterose/ Couperose (übersetzt aus dem französischen „rosa Tröpfchen“) geprägt, angelehnt an die von ihm als „rote Läsionen im Gesicht“ beschriebenen, imponierenden Effloreszenzen. Noch heute ist diese Bezeichnung gebräuchlich. Im 16. und 17. Jahrhundert wurde im Englischen der Begriff "Gutta Rosacea" verwendet, um eine pustulöse, manchmal knotige, rosafarbene Gesichtsrötung zu beschreiben [2].

In den letzten Jahren sind in der Rosazea-Therapie bedeutende Entwicklungen zu verzeichnen. Traditionelle topische und systemische Therapiemöglichkeiten weisen häufig eine unzureichende Wirkung auf [3]. Neue Forschungsergebnisse und ein immer besseres Verständnis der Pathogenese der Rosazea haben zur Entwicklung von innovativen Therapieansätzen geführt [4]. Diese versprechen eine gezieltere Symptomkontrolle und individualisierte Behandlung der Betroffenen.

Trotz dieser Fortschritte bleibt die Suche nach einer ganzheitlichen, effektiven Therapieoption bestehen. In diesem Zusammenhang rückt die Bedeutung von kaltem Atmosphärendruckplasma (KAP) in den Fokus. Neben der bereits etablierten antimikrobiellen sowie wundheilungsfördernden Wirkung ist zudem ein immunmodulierendes Potenzial von KAP nachweisbar [5]. Die Anwendung von KAP in unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen, insbesondere in der Dermatologie, nahm in den letzten Jahren stetig zu [6]. KAP ist ein „Cocktail“ aus verschiedenen Bestandteilen wie z. B. reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies, Elektronen und Ultraviolett-Photonen. KAP zeichnet sich aus durch eine technische Vielseitigkeit und benutzerfreundliche Anwendung [7]. Insbesondere in der unterstützenden Behandlung chronischer Wunden ist die KAP-Anwendung bereits etabliert [8]. Ein experimenteller Einsatz von KAP hat sich bei Melanomen und inflammatorischen Dermatosen als vielversprechend erwiesen [9].

1.1 Rosazea

1.1.1 Prävalenz

Rosazea stellt eine häufige, chronisch-inflammatorische Hauterkrankung dar, die schätzungsweise bis zu 5,5 % der Weltbevölkerung betrifft [10]. Sie manifestiert sich vor allem im zentralen Gesichtsbereich, insbesondere an der Stirn, der Nase, den Wangen sowie dem Kinn [11]. Durch das Auftreten in sichtbaren Arealen kann die Erkrankung insbesondere bei fortgeschrittenen Verläufen mit einer Stigmatisierung und psychosozialen Belastung einhergehen [12]. Die Häufigkeit und die geschlechtsspezifische Prävalenz variieren studienabhängig, wobei diese Differenzen auch altersabhängig sind [13]. Gether et al. [14] und Zierl et al. [15] zeigten, dass die höchste Prävalenz in der Altersgruppe der 45- bis 60-Jährigen zu verzeichnen ist. Hingegen präsentierte die deutsche Studie von Hilbring et al. das häufigste Auftreten im Alter von über 65 Jahren [16]. Die Gesamtprävalenz der Rosazea in dieser Stichprobe lag bei 2,1 % und wies keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. Auch die Studie von Kyriakis et al. demonstrierte einen Anstieg der Häufigkeit mit Zunahme des Alters, wobei jedoch die Prävalenzrate in der Altersgruppe der 36- bis 50-Jährigen deutlich ausgeprägter bei Frauen war [17].

Die höchste Prävalenz der Rosazea wurde in Studien, die den Hauttyp nach Fitzpatrick [18] berücksichtigten, bei Hauttyp I festgestellt, das Vorkommen nahm dabei entgegengesetzt zum Pigmentierungsgrad ab [16]. Allerdings ist unklar, ob diese Häufigkeitsverteilung auf das tatsächliche Vorkommen oder auf Fehldiagnosen zurückzuführen ist [19]. Als Ursache für mögliche Fehldiagnosen wird die schwierige Erkennung von Erythemen und Teleangiektasien auf stärker pigmentierter Haut diskutiert [20, 21]. Trotz der epidemiologischen Differenzen der Studien wird deutlich, dass Rosazea eine klinisch relevante und prävalente faziale Hauterkrankungen darstellt.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung der Rosazea wird als multifaktoriell betrachtet. Sowohl die familiäre Häufung als auch die beginnende Identifikation bestimmter Humaner Leukozyten-Antigen-Typen als Risikofaktoren für Rosazea weisen auf eine genetische Komponente (Genetik) in der Entstehung hin [22-24]. Darüber hinaus kann eine Exazerbation der Rosazea durch eine Vielzahl endogener und exogener Faktoren ausgelöst werden, z. B. durch Stress, Hitze, scharfe

Speisen, Menstruation und Ultraviolett-Strahlung (sogenannte Triggerfaktoren) [25, 26]. Obwohl die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Rosazea nach wie vor unklar sind, wird eine komplexe Wechselwirkung aus einer Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems (Inflammation), einer neurovaskulären Dysregulation, gestörter Hautbarriere und mikrobieller Dysbiose (Demodex Besiedlung und Talgdrüsenstörung) angenommen (siehe Abbildung 1) [27, 28].

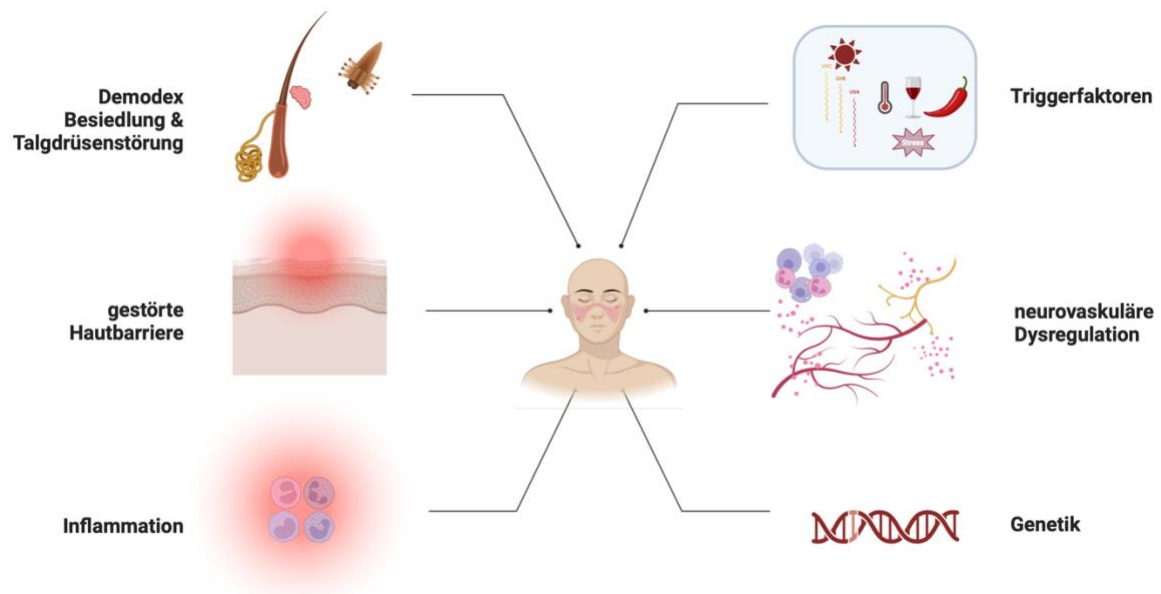


Abbildung 1 Pathogenese der Rosazea. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt. Für die Erstellung der Abbildung wurden die folgenden Quellen herangezogen: Chen et al. 2023 [28], Woo et al. 2016 [29].

1.1.2.1 Genetische Prädisposition

Die genetische Prädisposition der Rosazea ist bislang nicht abschließend geklärt. Eine Zwillingsstudie von Aldrich et al. [30] deutete auf eine erbliche Komponente hin, da eine höhere Korrelation des Schweregrads der Rosazea bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu zweieiigen festgestellt wurde. Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) identifizierten mehrere genetische Varianten, die mit Rosazea in Verbindung stehen. Chang et al. fanden eine erhöhte Prävalenz bestimmter Humaner Leukozyten-Antigene (*HLA-DRB1*03:01*, *HLA-DQB1*02:01*, *HLA-DQA1*05:01*) bei Rosazea-Betroffenen [31], welche auch mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus assoziiert sind [32]. Zudem wurde ein Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP rs763035) in der Nähe des Gens für *Butyrophilin-like Protein 2*

identifiziert, welches auch mit entzündlichen Darmerkrankungen in Verbindung gebracht wird [31, 33]. Aponte et al. zeigten in einer weiteren GWAS einen Zusammenhang zwischen dem Rosazea-Schweregrad und Variationen innerhalb von sieben Genomregionen [24], die mit Hautpigmentierung (*Interferon regulatory factor 4* und Melanocortin 1 Rezeptor) [34] und Inflammation (Interleukin 13) [35] in Verbindung stehen. Dies deutet auf eine mögliche Einflussnahme des Hauttyps und entzündlicher Mechanismen auf die Pathogenese der Rosazea hin.

Eine asiatische Studie beschrieb zudem eine Assoziation zwischen weiteren HLA-Allelen (*HLA-DQB1*03:03*, *HLA-DQB1*04:02*) und Risiko sowie Schweregrad der Rosazea [36]. Die Mediationsanalyse deutete auf einen proinflammatorischen Effekt von neutrophilen Granulozyten hin, der durch *HLA-DQB1*03:03* vermittelt wird.

Darüber hinaus teilt Rosazea genetische Suszeptibilitätsloci mit weiteren Autoimmunerkrankungen, darunter Diabetes Mellitus Typ 1, multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis [37]. Eine mögliche gemeinsame genetische Grundlage könnte auf eine fehlregulierte Immunantwort gegen körpereigene Antigene hindeuten [38], bedarf jedoch weiterer Forschung.

1.1.2.2 Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems

Eine Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems beruht vermutlich auf mehreren pathophysiologischen Mechanismen, die in Wechselwirkung stehen. Eine zentrale Komponente ist dabei das pathologisch erhöhte Cathelicidin LL-37, das durch vielfältige Interaktionen maßgeblich zur Entzündungsreaktion beiträgt [39].

Der bei Rosazea überexprimierte Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2) wird durch Pathogen- und Schadensassoziierte molekulare Muster (PAMPs/ DAMPS) aktiviert und führt zur gesteigerten LL-37-Konzentration [40, 41]. Zusätzlich wird die LL-37-Expression und -Konzentration durch die Vitamin-D-Konzentration oder den Stress des endoplasmatischen Retikulums beeinflusst [42-44]. Die Umwandlung der Vorläuferform CAMP in die aktive Wirkform LL-37 erfolgt durch die Serinprotease Kallikrein 5 (KLK5), deren Freisetzung durch TLR2-Aktivierung und die Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP9) verstärkt wird [40, 45-47]. LL-37 aktiviert wiederum über TLR2 den Rapamycin-sensitiven-mTOR-complex-1 (mTORC1), was die LL-37 Expression in Keratinozyten weiter steigert – ein positiver Rückkopplungsmechanismus [48].

LL-37 induziert eine Reihe von Signalwegen, die an der Pathogenese der Rosazea beteiligt sind [49]. Die Interaktion von LL-37 mit Mastzellen (MC), neutrophilen Granulozyten, Keratinozyten und Makrophagen führt zu einer verstärkten Angiogenese, Chemotaxis, Produktion proinflammatorischer Zytokine und MMP-Expression [50, 51].

Muto et al. demonstrierten, dass MCs für die Ausbildung von Rosazea-Effloreszenzen notwendig sind, wobei die MC-Aktivierung durch Bindung von LL-37 an TLR2 ausgelöst und durch die Freisetzung der MMP9 verstärkt wird [52]. Die Freisetzung weiterer Mediatoren fördert Vasodilatation, Angiogenese, Fibrose und (neurogene) Inflammation [53-55]. Wang et al. beschrieben zudem eine Interaktion zwischen MCs und anderen Immunzellen, insbesondere neutrophilen Granulozyten und T-Zellen [53].

Der *nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*-Transkriptionsfaktor (NF- κ B) sowie der *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK)-Signalweg, insbesondere ERK1/2 und p38, spielen ebenfalls eine zentrale Rolle bei der durch LL-37 vermittelten Entzündung [56, 57]. TLR2 und LL-37 aktivieren diese Signalwege, und führen zu einer vermehrten Produktion entzündungsfördernder Zytokine, wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukin 1 (IL-1), sowie Chemokinen [58].

Zudem stimuliert LL-37 das NLRP3-Inflammasom [59]. Bei Aktivierung oligomerisiert NLRP3 und aktiviert die Caspase-1, was die Prozessierung und Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18 initiiert [60]. Yoon et al. beobachteten in NLRP3-defizienten Mäusen eine abgeschwächte LL-37-vermittelte Hautreaktion und eine reduzierte Bildung von Rosazea-Effloreszenzen (Rötungen, entzündlichen Läsionen und Hautverdickungen) durch Applikation des NLRP3-Inhibitors MCC950 [61].

IL-1 stimuliert darüber hinaus die T-Zell-Proliferation [62]. Bei Rosazea dominieren insbesondere die T-Helferzell (Th)- Subtypen Th1 und Th17 [63]. Zudem ist eine Hochregulation des von Th-17 produzierten IL-17 in der von Rosazea betroffenen Haut zu beobachten [63]. IL-17 kann die LL-37-Expression in humanen, epidermalen Keratinozyten modulieren und könnte somit eine abnorme LL-37-Regulation bei Rosazea begünstigen [29, 64, 65]. Dabei zeigt sich ein bidirektionaler Zusammenhang, da LL-37 sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine Differenzierung von Th17-Zellen auslöst [66]. Die Applikation von IL-17 neutralisierenden Antikörpern reduzierte Rosazea-ähnliche Läsionen und die Konzentration proinflammatorischer und proangiogener Faktoren im Mausmodell [67].

Ein Einfluss des *Janus kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription* (JAK/STAT)-Signalweges auf die Pathogenese der Rosazea wurde in mehreren Studien beobachtet [68]. Meng et al. demonstrierten eine Überaktivierung von STAT3 in durch LL-37 induzierten Läsionen und beschrieben durch Inhibition von STAT3 eine Milderung der Inflammation [69].

Zusammenfassend ergibt sich somit ein komplexer Interaktionskreislauf, der mittels dem Schlüsselprotein LL-37 über MCs, Transkriptionsfaktoren, das Inflammasom, Th17 und Januskinasen eine anhaltende Entzündungsreaktion durch die verstärkte Synthese und Freisetzung multipler Interleukine stimuliert und aufrechterhält (Abbildung 2) [70, 71].

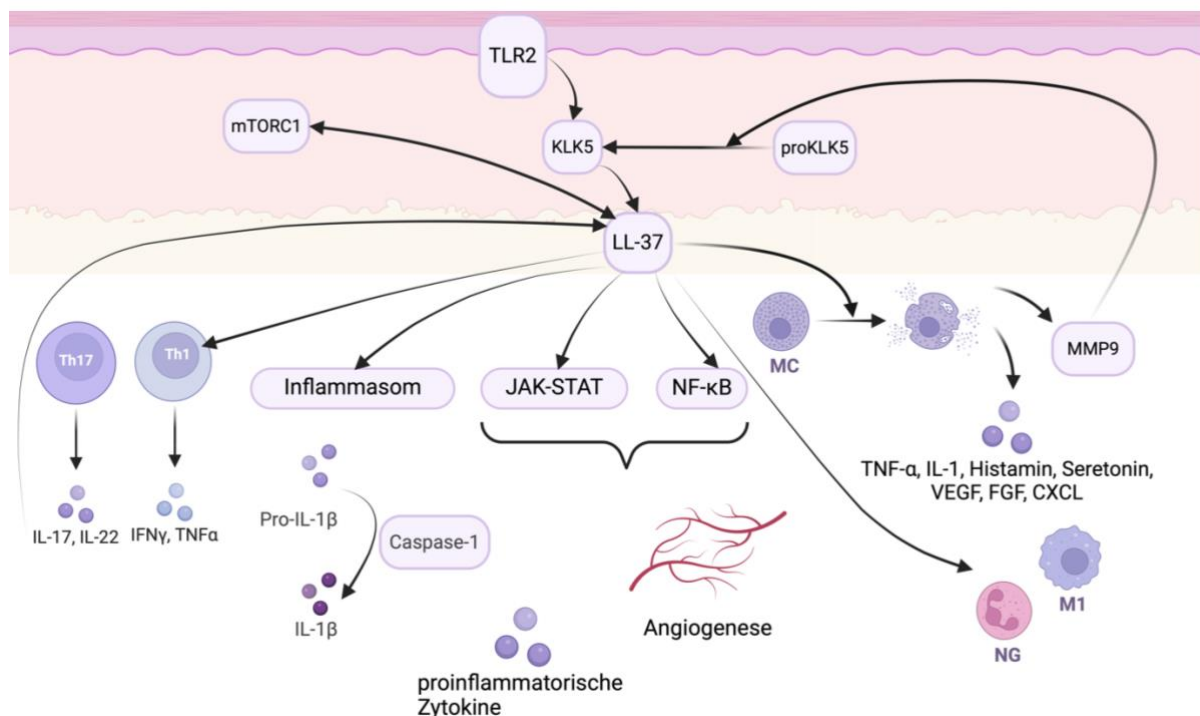


Abbildung 2 Immundysregulation bei Rosazea. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt. Durch Aktivierung des TLR2 wird durch die Serinprotease KLK5 das aktive Cathelicidin LL-37 aus einer inaktiven Vorläuferform gebildet. LL-37 stimuliert die Inflammation über die Sekretion proinflammatorischer Zytokine durch Aktivierung des Inflammasoms, der JAK/STAT-Signalwege und des NF- κ B-Signalweg. Zudem werden Th-1 und Th-17 Zellen rekrutiert und aktiviert. LL-37 fördert zudem die Aktivierung und Degranulation von MCs. Es resultiert ein positiver Feedbackbogen, da von MCs neben Zytokinen auch die MMP9 freigesetzt wird. MMP9 steigert wiederum die Aktivierung von KLK5. CXCL, C-X-C motif chemokine ligand 8,9 und 10; FGF, fibroblast growth factor; IL, Interleukin; JAK/STAT, Janus kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription; LL-37, Cathelicidin; MCs, Mastzellen; MMP9, Matrix-Metalloproteinase 9; M1, Makrophagen des Subtyps 1; NF- κ B, nuclear factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells-Transkriptionsfaktor; NG, neutrophiler Granulozyt; Th-1, T-Helferzell- Subtyp 1; Th-17, T-Helferzell- Subtyp 17; TLR2, toll-like-Rezeptor 2; TNF- α , Tumornekrosefaktor alpha; VEGF, vascular endothelial growth factor. Für die Erstellung der Abbildung

wurden die folgenden Quellen herangezogen: Geng et al. 2024 [4], Chen et al. 2023 [28], Yang et al. 2024 [49], Wang et al. 2020 [53], Tu et al. 2024 [72].

Die immunologische Dysregulation bei Rosazea weist Parallelen zu anderen Dermatosen auf. In der Studie von Liang et al. [73] zeigt sich bei Akne vulgaris ein vergleichbares Immunzell-Infiltrationsmuster wie bei Rosazea. Dabei wurden gemeinsame differenziell exprimierte Gene identifiziert, die vor allem in immunbezogenen Signalwegen aktiv sind. Besonders hervorzuheben ist die verstärkte T-Zell-Infiltration in betroffenen Hautarealen sowie die Erhöhung zentraler Entzündungsmarker. Auch bei Psoriasis finden sich ähnliche Zytokinmuster (unter anderem IL-1, IL-17) [74, 75] und eine TH-17-Dominanz [76], wie sie bei Rosazea beobachtet wird. Darüber zeigen sich in der Pathogenese der atopischen Dermatitis Parallelen zur Rosazea, insbesondere hinsichtlich der verstärkten MC- und Makrophagen-Infiltration [77, 78]. Diese immunologischen Gemeinsamkeiten können bei der Evaluation potenzieller Therapieoptionen für Rosazea von Nutzen sein.

1.1.2.3 Externe Trigger (inklusive Mikroorganismen)

Symbiotische Mikrobiota wurden als wichtiger Stimulus der Rosazea-Pathogenese identifiziert [79]. Insbesondere die Besiedlung von *Demodex folliculorum* auf läsionaler Haut wird als begünstigender Faktor beschrieben [80, 81]. Die Demodex-Dichte ist vor allem bei papulopustulöser Rosazea (PPR) erhöht [82]. Die von Demodex-Milben stammenden Proteasen aktivieren den von Immunzellen exprimierten Proteinase-aktivierten Rezeptor-2 (PAR2) und TLR2, was folglich die Aktivierung des Inflammasoms und die Freisetzung entzündungsfördernder Botenstoffe begünstigt [83]. Zudem wird vermutet, dass die erhöhte Konzentration an Chitin, einem Bestandteil des Exoskeletts der Milben, über den TLR2-Signalweg eine entzündungsfördernde Wirkung entfaltet [84].

Auch die Besiedlung des Gastrointestinaltrakts mit *Helicobacter pylori* (Hp) wird als möglicher Einflussfaktor in der Rosazea-Pathogenese diskutiert [85]. So demonstrierten Saleh et al. eine Besserung der Effloreszenzen nach Hp-Eradikation [86]. Ein eindeutiger Zusammenhang konnte bislang aufgrund inkonsistenter Studienergebnissen jedoch nicht belegt werden.

Umwelteinflüsse wie beispielsweise Ultraviolett (UV)-Strahlung werden häufig als Trigger der Rosazea beschrieben [11]. Aber auch chronische UVA-Exposition kann durch vermehrte Expression von MMPs zur dermalen Kollagendegeneration führen [87, 88]. Zudem fördert die

UV-Exposition die Angiogenese und Entzündungsprozesse, wobei die Aktivierung des Inflammasoms sowie von TLR2 eine erhöhte Expression von LL-37 induzieren [43, 89]. Eine verstärkte NF- κ B-Aktivität wurde ebenfalls in Zusammenhang mit UV-Strahlung und Demodex-Besiedlung beschrieben [90, 91].

1.1.2.4 Neurovaskuläre Dysregulation und Störung der Hautbarriere

Neben der immunologischen Fehlregulation werden auch (neuro-)vaskuläre und neuroimmunologische Fehlregulationen als weitere Bestandteile der Rosazea-Pathogenese diskutiert [92]. Dabei entsteht eine neurogene Entzündung durch die Interaktion peripherer Nervenendigungen mit verschiedenen epidermalen und dermalen Zellen (Keratinozyten, Melanozyten, Fibroblasten, MCs, Immunzellen) über Neurotrophine und Neuropeptide [55]. Durch die Wahrnehmung verschiedener Trigger wird über überexprimierte TRP-Kanäle (z.B. TRPV1) die Freisetzung von Neuropeptiden wie Substanz P aus peripheren sensorischen Nervenendigungen in der Epidermis stimuliert [93]. Substanz P fördert die Inflammation durch T-Zell-Proliferation und Aktivierung von MCs mit Freisetzung von Proteasen, Zytokinen und Histamin [94-96]. Zudem begünstigt es über eine gesteigerte IL-1 β -Produktion in Keratinozyten eine nozizeptive Sensibilisierung [97]. Die MC-Aktivierung fördert Ödembildung, erhöhte Gefäßpermeabilität, Vasodilatation und Fibrose [98]. Auch LL-37 ist an der neurovaskulären Dysregulation beteiligt, da die Steigerung der VEGF (*vascular endothelial growth factor*)-Konzentration sowie die mTORC1-Aktivierung die Angiogenese induzieren [71, 99, 100].

Ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen der bei Rosazea geschädigten Hautbarriere und der Inflammation wurde ebenfalls festgestellt [101, 102]. Rosazea-Haut weist einen erhöhten pH-Wert und transepidermalen Wasserverlust bei reduzierten Hydrationszustand auf [103]. Insbesondere bei PPR konnte mittels RNA-Sequenzierung und immunhistochemischer Analysen die Veränderung verschiedener Barrierekomponenten demonstriert werden [104]. Diese Veränderungen von Desmosomen, Lipidzusammensetzung und *tight junctions* ähneln denen der atopischen Dermatitis (Abbildung 3).

Zudem wird ein Einfluss der Talgdrüsen bzw. des Sebums in Bezug auf die Hautbarriere bei Rosazea angenommen [105]. So zeigten Lacey et al. eine Herunterregulation des TLR2 bei niedrigen Demodex-Zahlen in Sebozyten, während eine hohe Demodex folliculorum-

Besiedlung die Freisetzung des proinflammatorischen IL-8 in Sebozyten steigert [106]. Sebozyten können zudem durch Immunzell-Rekrutierung und Induktion einer Th-17-dominierenden Immunantwort eine aktive Rolle in inflammatorischen Prozessen einnehmen [107]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist dieser Zusammenhang jedoch noch nicht bei der Rosazea untersucht worden. Die Abbildung 3 veranschaulicht die neurovaskuläre Dysregulation sowie Störung der Hautbarriere.

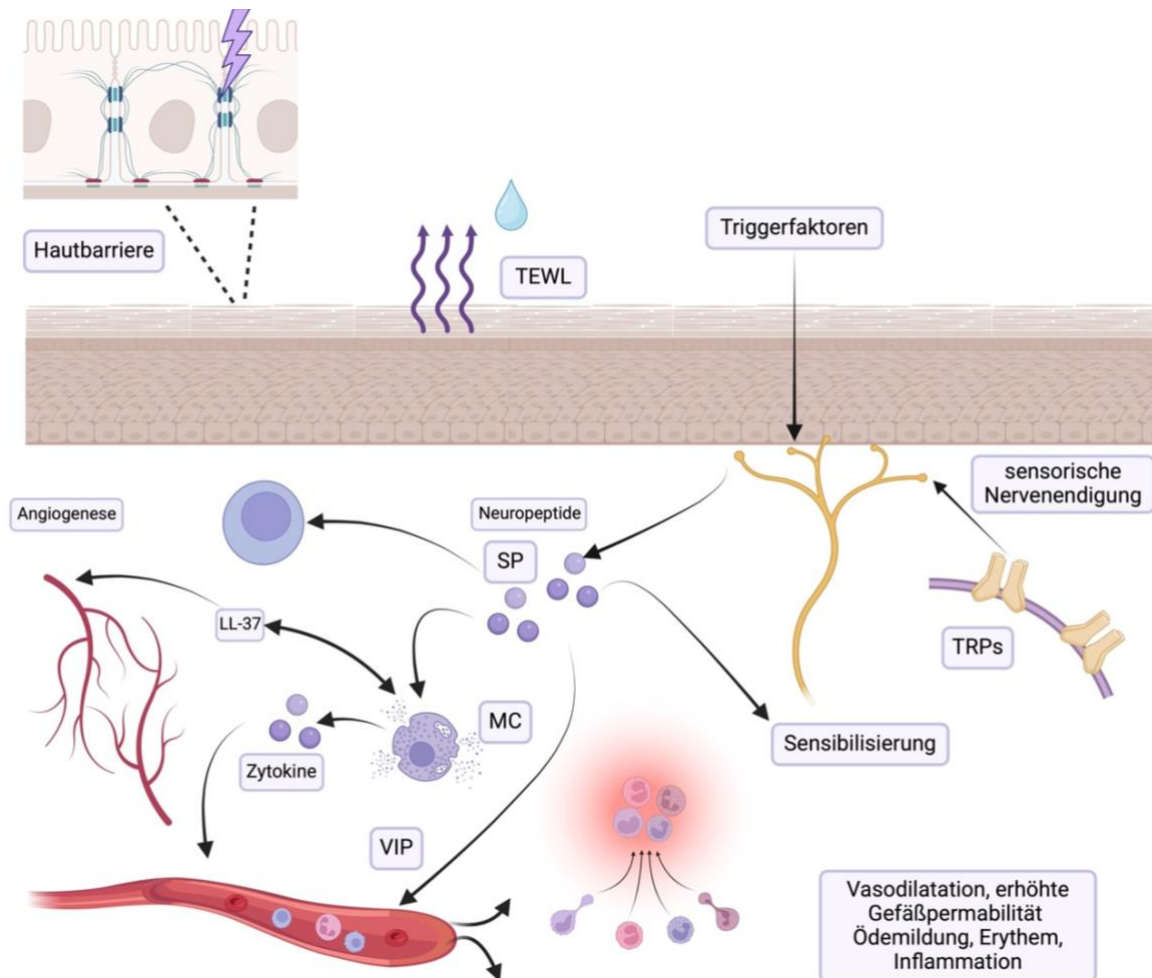


Abbildung 3 Neurovaskuläre Dysregulation und Störung der Hautbarriere bei Rosazea. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt. Durch Stimulation von TRP-Kanälen an den Enden peripherer, sensorischer Nervenendigungen kommt zur Freisetzung verschiedener Neuropeptide. Die unter anderem freigesetzte Substanz P kann dabei eine nozizeptiven Sensibilisierung fördern. Die Degranulation von Mastzellen führt über Zytokine zur Vasodilatation, vermehrten Gefäßpermeabilität und Erythembildung. Zusammen mit LL-37 wird so die neurogene Inflammation gefördert. LL-37, Cathelicidin LL-37; MC, Mastzelle; SP, Substanz P; TEWL, Transepidermaler Wasserverlust; TRPs, transient receptor potential channel; VIP, vasoaktives intestinales Peptid. Für die Erstellung der Abbildung wurden die folgenden Quellen herangezogen: Geng et al. 2024 [4], Choi et al. 2018 [55], Tu et al. 2024 [72], Marek-Jozefowicz et al. 2023 [96].

1.1.3 Klinische Einteilung

Das klinische Bild der Rosazea wurde in vier Subtypen unterteilt: Rosacea erythemato-teleangiectatica (ETR), Rosacea papulopustulosa (PPR), Rosacea phymatosa und okuläre Rosazea [108]. Die ETR ist gekennzeichnet durch ein transientes oder persistierendes Erythem und Teleangiektasien, begleitet von Dysästhesien der Haut. Dagegen zeigen sich bei PPR neben den vorherig beschriebenen Symptomen ergänzend Papeln und Pusteln [109]. Die phymatöse Rosazea führt zu einer Hautverdickung, -Vergrößerung und teils Knötchenbildung [110]. Der okuläre Subtyps manifestiert sich durch Rötung der Augen, Dysästhesien und Lichtempfindlichkeit [111].

Im Jahr 2017 empfahl das globale *Rosacea Consensus Panel* (ROSCO) die Subtypen-Einteilung durch einen sog. Phänotyp-Ansatz zu ersetzen [112]. Dabei werden diagnostische Kriterien, Major- und Minorsymptome unterschieden [112]. Entscheidend ist das Vorhandensein eines der beiden diagnostischen Kriterien: phymatöse Veränderungen oder ein persistierendes Erythem. Liegt kein diagnostisches Kriterium vor, so kann die Diagnose durch Major- (Flush/transientes Erythem, Papeln und Pusteln, Teleangiektasien, okuläre Manifestation) und Minor-Symptome (Brennen, Stechen, Ödem, Trockenheitsgefühl der Haut) gestellt werden (siehe Tabelle 1). Die aktualisierte Klassifikation soll eine verbesserte therapeutische Handhabung unter Berücksichtigung aller Symptome ermöglichen. Die Annahme, dass eine adäquate Therapie bei Nutzung der Subtypen-Klassifikation nicht gewährleistet ist, ist weder belegt noch kann bewiesen werden, dass die neue Richtlinie eine Verbesserung bewirkt [113]. Das Ziel der Rosazea-Therapie sollte daher, unabhängig von der Klassifikation, eine umfängliche Behandlung in Berücksichtigung aller Symptome sein [114]. Laut der aktuellen deutschen Leitlinie ist eine Kombination aus ETR und PPR nicht mit einem einzelnen Präparat leitliniengerecht behandelbar [115].

Präzise Analysen bezüglich des Vorkommens der klinischen Rosazea-Erscheinungsformen werden durch eine uneinheitliche Klassifizierung erschwert [116]. In einer aktuellen Metaanalyse führten als häufigsten Subtypen die erythemato-teleangiektatische und papulopustulöse Rosazea [117].

Diagnostische Kriterien (allein diagnostisch)	Hauptmerkmale (nur in Kombination ≥ 2 diagnostisch)	Nebenmerkmale
Persistierendes zentrofaziales Erythem mit periodischer Intensivierung durch potenzielle Trigger	Flushing/ transientes zentrofaziales Erythem	Brennen Stechen Ödem Hauttrockenheit
Phymatöse Veränderungen	Entzündliche Papeln und Pusteln	
	Zentrofaziale Teleangiektasien	
	Okuläre Manifestationen	

Tabelle 1 ROSazea COnsensus Panels (**ROSCO**)-Diagnosekriterien nach Schaller et al. 2020 [112].

1.1.4 Therapie der Rosazea

Zu den allgemeinen Therapiemaßnahmen zählen die Meidung bekannter Trigger, dabei vor allem Vermeidung einer UV-Exposition, Verwendung eines UV-Schutzmittels sowie eine reizarme Hautpflege und der Verzicht auf gefäßerweiternde Nahrungsmittel [115]. Neben diesen Basismaßnahmen stehen zur Therapie topische und systemische Medikamente sowie interventionelle Maßnahmen zur Verfügung.

1.1.4.1 Topische Therapie

Für die topische Behandlung der Rosazea sind derzeit mehrere Präparate in Deutschland und Europa zugelassen, die auf unterschiedliche Symptome abzielen. Erstlinientherapie bei persistierenden zentrofazialen Erythemen/ ETR ist der topische Vasokonstriktor Brimonidin. Als hochselektiver $\alpha 2$ -Rezeptoragonist führt er zu einer passageren Konstriktion der dermalen Arteriolen [118]. Als Alternativpräparat kann der selektive $\alpha 1A$ -Rezeptoragonist Oxymetazolin erwogen werden, eine Zulassung in Deutschland liegt aktuell aber nicht vor [119].

Bei der PPR stellt Metronidazol in topischer Anwendung eine wirksame Therapieoption dar. Studien demonstrierten die klinische Besserung von Papeln und Pusteln [120]. Der exakte Wirkmechanismus ist bis dato nicht identifiziert worden. Die entzündungshemmende Wirkung wird durch die Reduktion von ROS sowie die Modulation der Zytokinproduktion (IL-8, IL-6, IL-1 β , IL-12, TNF- α) vermutet [121]. Die Anzahl an Demodex-Milben kann zudem durch Metronidazol effektiv gesenkt werden [122].

Ebenfalls in Deutschland zugelassen ist die topische Anwendung von Azelainsäure (als 15%-iges Gel). Coda et al. veranschaulichten im Mausmodell [123] eine verminderte Expression von Cathelicidin, TLR2 und KLK5 nach Applikation von Azelainsäure.

Alternativ empfiehlt die deutsche Leitlinie Ivermectin als Creme einmal täglich anzuwenden. Das antiparasitäre Potenzial von Ivermectin führt zur Reduktion der Demodex-Besiedlung [124]. Die zusätzliche antiinflammatorische Wirkung wird durch Reduktion von IL-8, TNF- α und LL-37 vermittelt [125].

Bei einem Vergleich der unterschiedlichen topischen Präparate zur Behandlung entzündlicher Läsionen wurde festgestellt, dass Ivermectin eine höhere Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist als Azelainsäure oder Metronidazol [126]. Des Weiteren konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Ivermectin sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit dem oral eingenommenen Betablocker Carvedilol zu einer signifikanten Linderung des persistierenden Erythems, bei von Rosazea betroffenen Personen mit hoher Demodex-Dichte, führte [127]. Yeh et al. beobachteten aktuell in einer offenen Studie mit 27 Rosazea-Patienten mit persistierendem Erythem auch bei geringer Demodex-Besiedlung eine Wirksamkeit von Metronidazol und Ivermectin [128].

Folgende Präparate haben ebenfalls eine Wirksamkeit bei der Rosazea gezeigt, sodass laut der aktuellen Leitlinie ihr Einsatz bei unzureichender Wirkung der oben genannten Wirkstoffe im *off-label-use* erwogen werden kann [115]. In Studien konnte die topische Applikation des bakteriostatischen Breitspektrum-Antibiotikums Minocyclin als effektiv bestätigt werden [129]. Clindamycin wird aufgrund von Resistenzförderung, mangelnden Nachweises der Wirksamkeit und Unverträglichkeitsreaktionen nur bedingt empfohlen [130]. Das antiparasitäre Permethrin erzielte eine ähnliche Wirksamkeit wie Metronidazol [122]. Auch topische Retinoide zeigten vergleichbare Effekte zu Metronidazol in der Reduktion entzündlicher Läsionen [131]. Für Calcineurininhibitoren besteht aufgrund ambivalenter Studienlage bisher keine konkrete Empfehlung in der deutschen Leitlinie [115]. In zwei randomisierten Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Benzoylperoxid-Creme bei PPR evaluiert [132]. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die Behandlung mit Benzoylperoxid-Creme bei PPR als wirksam und verträglich einzustufen ist. Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht identifiziert.

1.1.4.2 Systemische Therapie

Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt bei Therapie-resistenten Rosazea-Verläufen die systemische Anwendung von Tetrazyklinen (Doxycyclin), sowie im *off-label-use* den Einsatz von Makroliden, Betablockern oder Isotretinoin [115].

Tetrazykline der zweiten Generation wie Doxycyclin, werden aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit und Pharmakokinetik gegenüber älteren Tetrazyklinen bevorzugt. Die therapeutische Wirkung beruht auf der Hemmung der MMPs, was zu einer reduzierten Konzentration von LL-37 führt [133]. In einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie zeigte sich bereits bei 40 mg Doxycyclin (retardiert) eine signifikante antientzündliche Wirkung bei PPR [134], wobei erst höhere Dosen einen antimikrobiellen Effekt entfalten [135]. Positive Studienergebnisse wurden auch bei okulärer Rosazea verzeichnet [136, 137]. Aktuell ist in Deutschland nur Doxycyclin 40 mg einmal täglich per oral zur Rosazea-Behandlung zugelassen [115].

Makrolide, wie Clarithromycin und Azithromycin, werden aufgrund ihrer antimikrobiellen Wirksamkeit und immunmodulierenden Potenzials eingesetzt [138, 139]. Letzteres wird durch eine Reduktion der neutrophilen Granulozyten sowie entzündlicher Marker (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) und MMP9 bewirkt [140].

Auch Isotretinoin zeigt eine nachgewiesene Wirksamkeit bei entzündlichen Läsionen und phymatösen Hautveränderungen [141, 142]. Dieser Effekt wird vermutlich über die Regulation der Sebumproduktion, die Reduktion der mikrobiellen Besiedlung sowie immunmodulatorische Eigenschaften erzielt [143]. Diese umfassen eine reduzierte Expression von TLR2 sowie eine verminderte Produktion proinflammatorischer Zytokine [144]. Der Einsatz erfolgt häufig erst als systemische Reservetherapie, da ein engmaschiges Monitoring erforderlich ist.

In Fällen von persistierendem Erythem und Flushing-Symptomatik, kann die orale Gabe von Betablockern in Betracht gezogen werden [145].

Bei schweren und bei therapieresistenten, leichten Verläufen werden topische und systemische Präparate kombiniert. Die deutsche Leitlinie führt drei Möglichkeiten auf: Doxycyclin oral wird in Kombination mit topischen Ivermectin empfohlen, zudem können die Kombinationen mit topischem Metronidazol oder Azelainsäure als therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden [115].

1.1.4.3 Interventionelle Therapieoptionen

In der Behandlung der Rosazea finden neben topischen und systemischen Therapien auch verschiedene interventionelle Maßnahmen Anwendung.

In der Behandlung des Erythems und der Teleangiektasien haben sich Lasertherapien als effektiv erwiesen [146, 147]. Laserbehandlungen basieren auf dem Prozess der selektiven Photothermolyse [148]. Hierbei wird die Energie der Lichtquelle von der Zielstruktur Hämoglobin in Wärme umgewandelt. Die dabei entstehende Hitze führt zu einer Schädigung der Gefäße. Der Pro-Yellow-Laser, ein Lasersystem mit einer Wellenlänge von 577 nm, eignet sich beispielweise zur Behandlung der ETR [149]. Zusätzlich geht die Anwendung dieses Lasersystems mit einer Abnahme der Demodex-Dichte bei Rosazea-Betroffenen einher [150]. Zur Behandlung des Rhinophyms werden ablativ-chirurgische oder -lasertherapeutische Verfahren eingesetzt [151].

Intensiv gepulstes Licht (IPL) wurde ebenfalls als nicht-invasive Behandlungsmethode bei Rosazea untersucht [152]. IPL wirkt durch die Abgabe kurzer Lichtimpulse mit verschiedenen Wellenlängen, die gezielt auf bestimmte Zielstrukturen wie Melanin und Hämoglobin einwirken, wodurch die Hauttextur und -Pigmentierung beeinflusst werden [153]. In der aktuellen S2k-Leitlinie der AWMF zur Lasertherapie wird der Einsatz von IPL bei Rosazea-bedingten Teleangiektasien und Erythemen empfohlen [154].

1.1.4.4 Neue experimentelle Therapiemöglichkeiten

Trotz der Kombination von Lokal- und Systemtherapien kann nicht in allen Fällen eine suffiziente Symptombesserung erzielt werden, weshalb alternative Ansätze erforscht werden. In diesem Zusammenhang wurden in den letzten Jahren weitere Wirkstoffe untersucht, die auf eine Unterbindung der Immundysregulation bei Rosazea abzielen.

Das Anti-Malaria-Medikament Hydroxychloroquin (HCQ) verminderte in einem experimentellen Rosazea-Mausmodell die LL-37 vermittelte MC-Aktivierung [155]. In einer klinischen Studie zeigte sich nach achtwöchiger, zweimal täglicher HCQ-Einnahme eine Verbesserung des Erythems und der entzündlichen Läsionen [156]. Auch ein anderes Anti-Malaria-Präparat (Artemisinin) unterdrückte die CD4+-T-Zell-Infiltration und reduzierte die Zytokinanzahl [157]. So konnte ein Ansprechen bei PPR beobachtet werden [158]. Auch

Tranexamsäure führte im LL-37-induzierten Mausmodell zu einer Verbesserung des Erythems und einer Modulation der Entzündung durch eine Reduktion von TLR2, KLK5 und der T-Zell-Infiltration, während eine Hemmung der Angiogenese durch verringerte VEGF-Expression postuliert wurde [159, 160].

Aufgrund der Rolle von IL-17 in der Pathogenese der Rosazea wurde der Einsatz des IL-17A-Antikörper Secukinumab in einer offenen, verblindeten, einarmigen Phase-1b-Studie untersucht [161]. Eine signifikante Reduktion der entzündlichen Läsionen und Erytheme bei PPR wurde nach 16-wöchiger Behandlung beobachtet. Eine konkrete Anwendungsempfehlung wird zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht gegeben.

Zudem werden JAK-Inhibitoren als vielversprechend erachtet, da in Fallberichten eine Besserung der Rosazea-Effloreszenzen durch die in Deutschland für die atopische Dermatitis zugelassenen JAK1-Inhibitoren Upadacitinib und Abrocitinib als auch durch den Pan-Jak-Inhibitor Tofacitinib beschrieben wurden [162, 163].

Auch Botulinumtoxin A könnte eine vielversprechende Therapieoption darstellen [164]. In einem LL-37 induzierten Mausmodell reduzierte Onabotulinumtoxin A das Hauterythem, die MC-Degranulation sowie die mRNA-Expression von Rosazea-Biomarkern [165]. Diese präklinischen Ergebnisse werden durch klinische Befunde gestützt, die eine Verbesserung des persistierenden Erythems nach einmaliger intradermaler Injektion zeigten [166]. Dennoch werfen die Notwendigkeit wiederholter Behandlungen sowie das Risiko von Gesichtsmuskellähmungen Fragen zur langfristigen Kosten-Effizienz und Sicherheitsbedenken auf.

Neben immunmodulierenden Therapien zeigen auch Wirkstoffe mit Einfluss auf Neurotransmittersysteme eine Wirksamkeit in der Behandlung der Rosazea. Paroxetin, ein selektiver Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahme-Hemmer, erwies sich als effektiv und gut verträglich bei der Behandlung der vaskulären Dysregulation und Flush-Symptomatik [167]. Bei einer Patientin mit therapieresistenter, schwerer ETR führte die orale Einnahme von Sumatriptan, einem Medikament zur Behandlung von Migräne, zu einer Milderung ihrer Symptome (Erythem, Dysästhesie, Schwellung) [168].

Mehreren Studien dokumentieren positive Behandlungsergebnisse für die Anwendung der photodynamischen Therapie (PDT) bei Rosazea [169]. Bei der PDT entstehen reaktive

Sauerstoff- und Stickstoffspezies durch die Exposition eines Photosensibilisators gegenüber einer Lichtquelle [170]. Die Anwendung der 5-Aminolävulinsäure-PDT (ALA-PDT) führte zu einer Reduktion entzündlicher Läsionen bei Rosazea [171]. Die zugrundeliegenden Mechanismen wurden in der Studie nicht untersucht. In der Grundlagenforschung konnte jedoch gezeigt werden, dass PDT die Expression von TLR2 und TLR4 senkt, dies wurde beispielsweise bei *Propionibacterium acnes* ko-kultivierten Keratinozyten beobachtet [172]. Ein in Studien beobachteter Anstieg der Demodex-Dichte nach der PDT-Therapie könnte allerdings potenziell hinderlich für die Behandlungserfolge sein, da die Milben als Kofaktoren in der Pathogenese der Rosazea diskutiert werden [173]. Die aktuellste Studie von Aksoy et al. [174] zeigt hingegen keine Veränderung der Demodex-Dichte nach PDT.

Auch kurzweilige Radiofrequenzbehandlung und fraktioniertes Mikroneedling zeigten bei Rosazea-Betroffenen positive Behandlungsergebnisse [175, 176]. Die Applikation von Ultraschall konnte therapieresistente Erytheme effektiv lindern [177]. Abbildung 4 fasst die unterschiedlichen Therapien der Rosazea zusammen.

	Erythem	Teleangiektasien	PPR	Rhinophym	okulär
zugelassen	Brimonidin		Ivermectin Azelainsäure Metronidazol <i>Doxycyclin</i> <i>Ivermectin</i>		Ciclosporin
off-label	<i>Carvedilol</i>	<i>Carvedilol</i>	Permethrin Minocyclin Benzylbenzoat Retinoide TCI <i>Isotretinoin</i> <i>Doxycyclin</i> <i>Tetracyclin</i> <i>Azithromycin</i>	<i>Isotretinoin</i>	Azithromycin Tetrazykline Steroide <i>Doxycyclin</i> <i>Azithromycin</i>
IVT	Laser IPL	Laser IPL		ablative Laserchirurgie	
experimenteller Einsatz	Hydroxychloroquin Artemisinin Tranexsamsäure IL-17-Antikörper Botulinum Toxin A JAK-Inhibitoren Paroxetin				

Abbildung 4 Übersicht der Therapiemöglichkeiten der Rosazea. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt. Dargestellt sind die empfohlenen Therapien der aktuellen deutschen AWMF-S2k-Leitlinie für Rosazea [115]. Die in der Abbildung kursiv dargestellten Präparate kennzeichnen systemische Therapien, die normal geschriebenen Wirkstoffe werden topisch appliziert. In der dritten Kategorie „experimenteller Einsatz“ wurde die Applikationsart nicht differenziert. IL-17-Antikörper, Interleukin-17-Antikörper; IPL-Laser, intense pulsed light Laser; IVT, interventionelle Therapien; JAK-Inhibitoren, Januskinasen-Inhibitoren; PPR, papulo-pustulöse Rosazea, TCI, topische Calcineurininhibitoren. Für die Erstellung der Abbildung wurden die folgenden Quellen herangezogen: Geng et al. [4], Tu et al. 2024 [72], Clanner-Engelshofen et al. 2022 [115], Hua et al. 2024 [178], Lenders et al. 2024 [179].

1.2 Kaltes Atmosphärendruckplasma

1.2.1 Technische Grundlagen

Physikalisch definiert ist Plasma ein durch Energiezufuhr erzeugtes, partiell oder komplett ionisiertes Gas [180]. Abhängig vom Druck, der zur Bildung des Plasmas erforderlich ist, werden unterschiedliche Formen des Plasmas differenziert: Niederdruck-, Atmosphärendruck- und Hochdruckplasma [181]. Entsprechend der Gastemperatur klassifiziert man kaltes/nicht-thermisches und heißes/thermisches Plasma [182]. Kaltes Atmosphärendruck-Plasma (KAP) entwickelt sich zu einer neuen, aussichtsreichen Behandlungsmethode in einer Vielzahl unterschiedlicher medizinischer Indikationen. KAP stellt ein ionisiertes Gas dar, dessen Generierung und Verwendung bei Raumtemperatur erfolgt [183]. Die Erzeugung von KAP lässt sich in drei Schritte unterteilen [184]. Zunächst wird durch eine Hochspannungsentladung die Ionisation eines neutralen Gases induziert, was zur Entstehung von Plasma führt. Durch folgende Umgebungsreaktionen werden weitere Substanzen erzeugt. Ladungsübertragung oder Anregung resultieren in elektromagnetischer Strahlung (einschließlich UV-Strahlung).

Dabei werden zwei Formen von KAP unterschieden: direktes und indirektes Plasma [185]. Indirektes Plasma in Form eines *Plasma Jets (Atmospheric Pressure Plasma Jet, APPJ)* wird in einem geschlossenen System zwischen zwei Elektroden erzeugt und über einen Gasstrom transportiert [186]. Dadurch gelingt eine gezielte, punktuelle Applikation von Effluenten in Hautschichten. Es sind verschiedene indirekte KAP-Quellen verfügbar. 2013 wurde beispielsweise der kINPen® MED (INP Greifswald/neoplas tools GmbH, Greifswald, Germany) zugelassen [187]. Alternative indirekte Quellen sind der MicroPlaSter® oder der *Atmospheric Pressure MicroPlasma Jet®* (APMPJ) [188]. Bei einigen direkten Plasmaquellen, wie der dielektrischen Barriereentladung (*dielectric barrier discharge, DBD*), fungiert die Haut als Gegenelektrode. Plasma wird direkt an der Hautoberfläche erzeugt und erreicht so ein größeres Hautareal [189]. Dabei ist im Gegensatz zu indirekten Plasmageräten kein Trägergas notwendig, stattdessen wird die Umgebungsluft verwendet. PlasmaDerm® ist ein von der CINOXY GmbH (Duderstadt, Deutschland) entwickeltes DBD-Plasmagerät.

Der Aufbau der DBD-Plasmaquelle PlasmaDerm® besteht aus einer Hochspannungselektrode (HV-Elektrode), die durch ein Dielektrikum (z.B. Keramik, Glas) isoliert ist [190], und der Haut als Gegenelektrode (Abbildung 5) [191]. Die an die HV-Elektrode angelegte Hochwechselspannung erzeugt ein elektrisches Feld zwischen den Elektroden, welches durch

das Dielektrikum begrenzt wird [192]. Die Elektronen, die für die Erzeugung des Plasmas notwendig sind, stammen aus Atomen und Molekülen der Umgebungsluft (Stickstoff, Sauerstoff, Argon). Die Ionisation, d. h. die Bildung von Elektronen und positiven Ionen aus Gasmolekülen der Umgebungsluft, erfolgt in Abhängigkeit von der Stärke des elektrischen Feldes [193]. Die beschleunigten, hochenergetischen Elektronen kollidieren mit anderen Molekülen in der Entladungszone [194]. Durch Stoß- (Freisetzung weiterer Elektronen) und Ionisations-Prozesse entstehen unterschiedliche reaktive Gasspezies (reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS), zusammengefasst RONS), weitere Radikale, UV-Photonen sowie angeregte Moleküle und Atome [183]. Diese reaktiven Spezies bilden das Plasma. Eine Besonderheit ist, dass diese Reaktionen auch bei niedrigen Temperaturen ablaufen und keinen Katalysator benötigen.

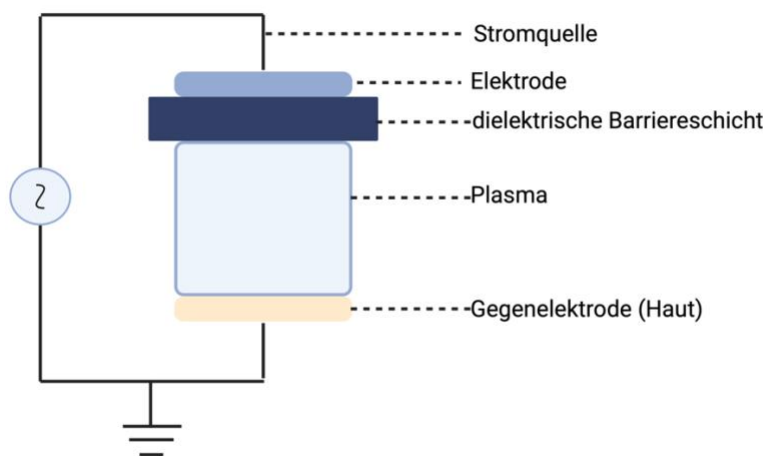


Abbildung 5 Mechanistischer Aufbau einer DBD-Plasmaquelle. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt. Wie z.B. bei PlasmaDerm® nutzt die abgebildete Plasmaquelle die Haut als Gegenelektrode. Für die Erstellung der Abbildung wurden die folgenden Quellen herangezogen: Wiegand et al. 2017 [181], Schönebeck et al. 2016 [191], Hoffmann et al. 2013 [195], He et al. 2022 [196].

1.2.2 Wirkungsweise von KAP

KAP weist eine Reihe von Eigenschaften auf. Als ionisiertes Gas induziert es durch elektrische Energie RONS, bildet UV-Strahlung und erzeugt elektrische Felder sowie geladene Teilchen [197]. Die Derivate der RONS umfassen Ozon (O_3), das Superoxid-Anion (O_2^-), das Singulett-Sauerstoff (1O_2) und das Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Hinzu kommen die Hydroxylradikale ($-OH$), die Peroxidradikale (ROO), Stickstoffmonoxid (NO), Stickstoffdioxid (NO_2), Nitrate (NO_3) und Peroxynitrit ($ONOO^-$) [198, 199].

RONs verfügen über ein großes Wirkungspotenzial in verschiedenen biologischen und zellulären Prozessen [200]. Sie beeinflussen Molekülstrukturen, verändern die Zellpermeabilität und -penetration und bewirken, abhängig von ihrer Dosierung, eine Hormesis bis hin zur Zellschädigung [201]. Durch RONS können biomolekulare Zelloxidation, der Zellmetabolismus und Zellsignalwege moduliert werden [202, 203]. Von besonderem Interesse in der Medizin ist die immunmodulierende Wirkung von KAP [201].

1.2.2.1 Immunmodulation durch KAP

Die immunmodulatorischen Eigenschaften von KAP wurden in verschiedenen präklinischen Studien genauer untersucht. Dabei konnten sowohl antiinflammatorische als auch proinflammatorische Effekte demonstriert werden.

Mehrere Studien belegen das entzündungshemmende Potenzial von KAP insbesondere durch die Beeinflussung der Zytokinexpression und Immunzelldifferenzierung. Kim et al. demonstrierten eine antiinflammatorische Wirkung von KAP auf Psoriasis-Läsionen [204]. Die Applikation von Plasma-Patches reduzierte die Expression und Sekretion proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-36, TNF α) in Keratinozyten und verhinderte eine Beeinträchtigung der *tight junctions*. Die Autoren führten diese Effekte primär auf die Wirkung des Plasmas zurück, unabhängig von der enthaltenen Strahlung [204]. Hirasawa et al. beobachteten eine dosisabhängige Hemmung der IL-6-Expression in einer monozytären, leukämischen Zelllinie nach KAP-Wendung [205]. Die Herunterregulation von IL-23 und dem DNA-bindenden Protein RFX5 deuten auf eine verminderte Th17-Proliferation und -Differenzierung hin [205]. Gleichzeitig könnte die erhöhte Konzentration des transformierenden Wachstumsfaktors β (TGF- β) die Expression regulatorischer T-Zellen (Tregs) fördern.

Lee et al. belegten, dass KAP durch Hemmung des NF- κ B -Signalwegs in aktivierten MCs zu einer verminderten Zytokinexpression (IL-6, IL-13, TNF α) führt [206].

In einem Imiquimod-induzierten Psoriasis-Modell wurde eine gesteigerte Expression des *programmed cell death protein 1* (PD-1) auf IL-17 produzierenden T-Zellen festgestellt [207]. Eine Besserung von psoriasiformen Läsionen konnte durch KAP über eine Stimulation der PD-L1-Expression in HaCaT-Zellen vermittelt werden [208].

Darüber hinaus wird eine Reduktion entzündlicher Prozesse durch die Stabilisierung der Redox-Homöostase als weiterer Mechanismus postuliert [209].

Entgegen der oben beschriebenen antientzündlichen Wirkung zeigte die Studie von Zhong et al. eine entzündungsfördernde Wirkung von KAP [210]. Hierbei wurde in menschlichen Keratinozyten eine Induktion der Expression proinflammatorischer Zytokine und Chemokine beobachtet.

1.2.2.2 Anti-Tumor-Wirkung

KAP weist eine relative Zellselektivität auf, sodass seine zellulären Effekte zelltyp-spezifisch variieren können [211]. Obgleich die genauen Mechanismen bislang noch nicht abschließend geklärt sind, wird eine dosisabhängige anti-tumorale Wirkung als zentral gesehen [212, 213]. Höhere Dosen verstärken die Apoptose in Tumorzellen, vermutlich infolge einer übermäßigen Akkumulation von RONS [214]. Da entartete Zellen bereits basal höhere RONS-Konzentrationen aufweisen [215], könnte die zusätzliche RONS-Generierung durch KAP ihre gesteigerte Sensitivität erklären [216]. Dazu passend weisen Tumorzellen eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber KAP-generierten H_2O_2 auf [217, 218], deren gesteigerte Konzentration durch verstärkte Expression von Aquaporinkanälen in Tumorzellen begünstigt wird [219]. Besonders Tumorzellen mit p53-Verlust, einem Schlüsselschritt der Tumorprogression [220], weisen eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber KAP auf [221].

Neben diesen direkten zytotoxischen Effekten trägt KAP auch zur anti-tumoralen Immunantwort bei, indem es immunogenen Zelltod induziert, die Freisetzung von DAMPs fördert und antigenpräsentierende Zellen aktiviert [222, 223]. Darüber hinaus könnte KAP durch oxidative Modifikation tumorspezifischer Antigene, wie CD47, immunsuppressive Signale auf Tumorzellen reduzieren und so die Immunerkennung verstärken [224, 225].

1.2.2.3 Antimikrobieller Effekt

Eine bedeutende Eigenschaft von KAP ist dessen antimikrobielle Wirkung [226], welche auch hauptsächlich von RONS vermittelt wird [227]. RONS führen dosisabhängig zur wirksamen Inaktivierung von Mikroorganismen durch Zellzyklusarrest, Zerstörung von Biofilmen und Beschädigung von Zellmembranen [228, 229]. RONS begünstigen die Bildung von Malondialdehyd (MDA) in *Escherichia coli*, das in den Zellkern diffundiert und oxidative DNA-Schäden induziert [230]. Zudem kann die Akkumulation plasmagenerierter, geladener Teilchen die Bakterienmembran perforieren, was zur Destabilisierung der Zellwand und zum

Austritt zytoplasmatischer Bestandteile führt [231]. KAP bewirkt so *in vivo* eine wirksame Inaktivierung einer Vielzahl von Bakterien [232]. Ein weiterer antibakterieller Effekt von KAP könnte in der RONS-induzierten Modifikation von Proteinen und Nukleinsäuremolekülen liegen, welche durch veränderte Interaktionen die Zellfunktion beeinträchtigt [233, 234]. Auch eine antiparasitäre Wirksamkeit von KAP konnte in einer Studie von Daeschlein et al. demonstriert werden [235]. Isolierte Demodex-Milben wurden durch zweimalige KAP-Anwendung (jeweils 1 Sekunde im Abstand von 10 Minuten) suffizient abgetötet. In kombinierter Anwendung mit Silber-Nanopartikeln zeigte KAP ebenfalls eine antifungale Wirkung [236]. Friedman et al. demonstrierten eine antivirale KAP-Wirksamkeit durch Förderung der Abheilung von durch humanes Papillomavirus (HPV) verursachten Warzen [237].

1.2.2.4 Förderung von Wundheilung und Vaskularisation

Im Rahmen der Angiogenese, welche unter anderem einen integralen Bestandteil der proliferativen Phase der Wundheilung darstellt [238], fungiert das Signalmolekül VEGF (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor) als ein wesentlicher Faktor [239]. Ein positiver Einfluss auf die Wundheilung zeigt sich durch Anstieg der initial reduzierten VEGF-Konzentration in der Haut von Mäusen mit diabetischen Wunden nach einmal täglicher 15-tägiger KAP-Behandlung (15 Sekunden) [240]. Zudem fördert KAP die Expression angiogener Botenstoffe (unter anderem Angiopoetine und Angiogenin) [241] und steigert anhaltend den kapillären Blutfluss in chronischen Wunden der unteren Extremitäten [242]. Die Studie von Borchardt et al. veranschaulicht zudem eine Besserung der Mikrozirkulation, des lokalen Hämoglobinwertes und der Sauerstoffsättigung durch viereinhalbminütige KAP-Anwendung auf gesunder Haut [243]. Passend dazu wurde eine KAP-vermittelte Verbesserung der Gewebeparameter (Sauerstoffsättigung, Hämoglobin- und Gewebewasserverteilung) bei Spalthauttransplantat-Entnahmestellen beobachtet [244].

Darüber hinaus stimuliert KAP die Expression von wundheilungsfördernden Botenstoffen (IL-6, IL-8, TGF- β 1 und TGF- β 2) sowie Kollagen 1 [245] und führt zur Proliferation von Keratinozyten [246]. Es wird ein differenzierter Effekt von KAP auf die Zellmigration und die Kollagenproduktion vermutet: Während KAP in gesundem Gewebe die Wundheilung fördern kann, kann eine pathologische Überproduktion, wie sie beispielweise in Keloiden auftritt, unterbunden werden [247].

Durch eine Erniedrigung des pH-Wertes unterstützt KAP eine intakte Hautbarriere und wirkt exfolierend [248]. Eine verminderte Hautalterung könnte durch eine KAP-vermittelte Verbesserung der Hautelastizität gefördert werden [249].

Die oben genannten Hauptwirkungen von KAP (Immunmodulation, antineoplastische Wirkung, antimikrobieller Effekt sowie Förderung von Wundheilung und Vaskularisation) fasst Abbildung 6 zusammen.

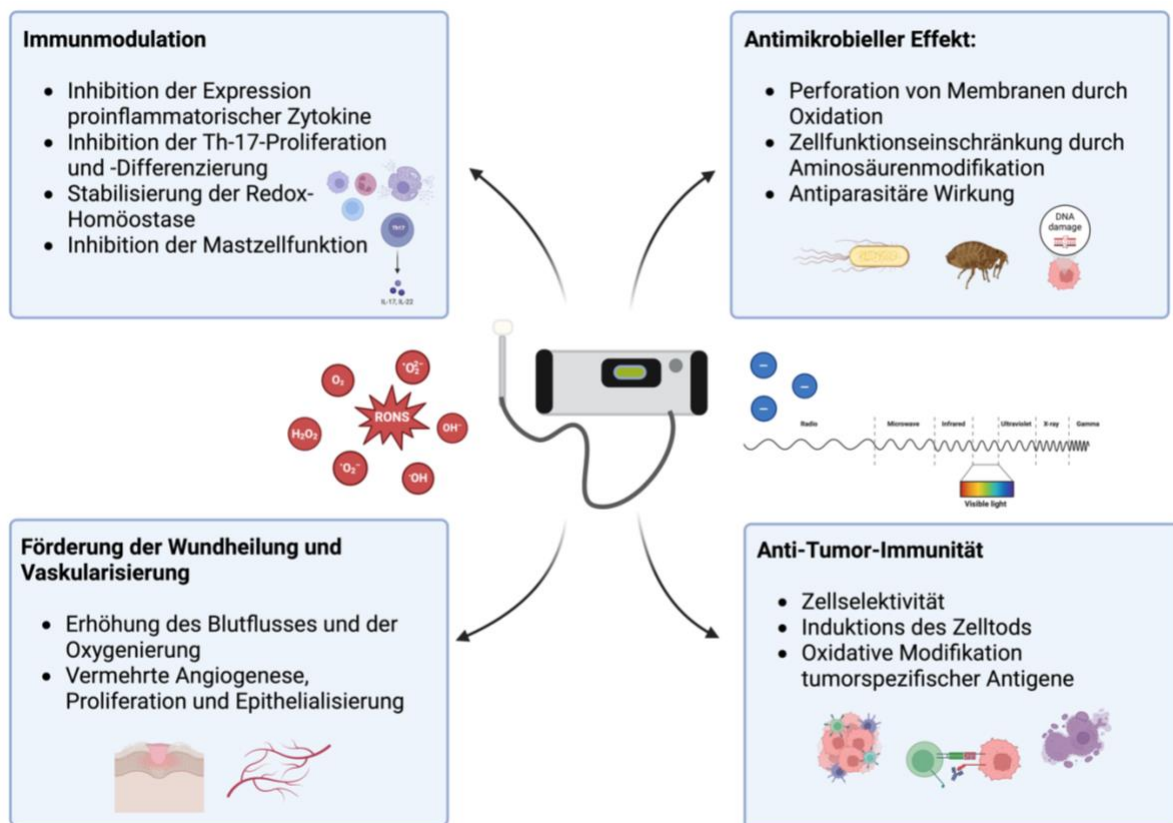


Abbildung 6 Wirkmechanismen von kaltem Atmosphärendruckplasma. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt. Die gelisteten Eigenschaften sind dem vorherigen Text zu entnehmen. Für die Erstellung der Abbildung wurden die folgenden Quellen herangezogen: Tan et al. 2022 [7], Gan et al. 2021 [9], Bernhardt et al. 2019 [187], Busco et al. 2020 [201], Niedźwiedź et al. 2019 [226], Liu et al. 2024 [250].

1.2.3 KAP-Anwendungsbereiche in der Medizin

Die Anwendung von KAP umfasst ein breites medizinisches Feld [251, 252]. So zeigte eine KAP-Behandlung eine signifikante krebshemmende Wirkung bei einer Vielzahl von Krebsarten in

vitro [253]. Diese Wirkung konnte unter anderem bei Glioblastomen, Kopf- und Halskrebs, Lungenkrebs oder gastrointestinale Malignomen demonstriert werden [254-257].

Auch in der Dermatologie zeigt die KAP-Anwendung ein großes Potenzial. In Deutschland ist die KAP-Therapie für die unterstützende Behandlung von chronischen Wunden mit gestörter oder verzögerter Heilung zugelassen [258]. Hierbei sind vor allem die antimikrobielle Wirkung, die Förderung der Proliferation von Endothelzellen und die physiologische Absenkung des pH-Wertes von Vorteil [259]. Eine beschleunigte Wundheilung war dabei unabhängig von Ätiologie der Wunde und dessen Infektionsstatus und überlegen gegenüber herkömmlichen phasenadaptierten Wundauflagen [260].

Bei einer Vielzahl weiterer dermatologischer Erkrankungen wird die KAP-Therapie untersucht [7, 261]. Verschiedene klinische Studien und Fallberichte demonstrieren die Wirksamkeit von KAP als eine effektive, verträgliche Behandlungsalternative bei aktinischen Keratosen [262, 263]. Lin et al. demonstrierten das Potenzial der DBD-Anwendung (in Kombination mit anderen Therapien) bei der Behandlung von Melanomen [264].

Entzündliche Hauterkrankungen, wie beispielsweise allergische Kontaktdermatitis oder Windeldermatitis, zeigten ein positives Ansprechen auf eine KAP-Behandlung [265, 266]. Zudem konnte eine Reduktion des Auftretens einer Strahlendermatitis im Rahmen der Ganzbrustbestrahlung von Brustkrebspatientinnen durch eine KAP-Anwendung erzielt werden [267].

In einer prospektiven Pilot-Studie von Kim et al. konnte KAP eine klinische Verbesserung sowie eine Reduktion der *Staphylococcus aureus*-Besiedlung bei atopischer Dermatitis erreichen [268]. Passend dazu berichteten Sun et al. über eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine (IL-1 β , TNF α) durch KAP bei Dinitrofluorbenzol-induzierter atopischer Dermatitis [269]. Sie vermuteten, dass hierbei die Hochregulation des *Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor* (MANF) ursächlich sein könnte, da MANF ein entzündungshemmendes Potenzial aufweist [270].

Weitere Studien versprechen einen positiven Effekt von KAP auf Psoriasis und oralen Lichen planus [208, 271]. Zudem könnte KAP eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris darstellen [272]. Die KAP-Anwendung führte hier zu einer signifikanten Reduktion entzündlicher Läsionen und zu einer verbesserten Ästhetik.

2. Ziel und Fragestellung der Arbeit

Die Rosazea ist eine häufige chronisch-entzündliche Dermatose, die in vielen Fällen mit einer hohen psychischen Belastung Betroffener einhergeht. Aufgrund der teils unzureichenden Wirkung zugelassener Therapien, insbesondere bei Vorliegen multipler klinischer Symptome, besteht bei der Behandlung der Rosazea weiterhin ein erheblicher Forschungsbedarf. Darüber hinaus stellen Behandlungen wie die Lasertherapie eine weniger praktikable Option dar, da sie mit hohen Kosten verbunden sind und ausschließlich in spezialisierten, medizinischen Einrichtungen durchgeführt werden können, wodurch eine Anwendung zu Hause ausgeschlossen ist.

Die Pathogenese der Rosazea ist komplex und stellt eine Interaktion aus Inflammation, mikrobieller Besiedlung und neurovaskulärer Dysregulation dar (siehe Abbildung 1). KAP adressiert diese unterschiedlichen Pathomechanismen (siehe Abbildung 6) und zeigte bereits bei verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, die in ihrer Pathogenese der Rosazea ähnlich sind. Besonders die positiven Therapieergebnisse von KAP bei Akne vulgaris, einer Erkrankung mit vielen Parallelen zu Rosazea, legen die Vermutung nahe, dass KAP auch bei Rosazea wirksam sein könnte.

Ich führte deshalb im Rahmen meiner Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Rostock eine prospektive Pilot-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von KAP bei der Rosazea durch.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der Übersichtlichkeit bei Probandenbezeichnungen die Sprachform des generischen Maskulinum verwendet, die als geschlechtsunabhängig zu erachten ist und auch weibliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten einschließt.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als prospektive, vom Prüfarzt initiierte, randomisierte, kontrollierte split-face Pilot-Studie an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von Oktober bis Dezember 2021 erstellt und umfasste die Zielstellung der Studie sowie Definition der Ein- und Ausschlusskriterien, des Studienaufbaus und der primären und sekundären Endpunkte. Es wurden primäre und sekundäre Hypothesen formuliert und die Auswertungsmethoden der einzelnen Endpunkte festgelegt.

Die Rekrutierungszeit erstreckte sich von Februar bis Mai 2022. Voraussetzung für die Studienteilnahme waren das Vorliegen von ETR und/ oder PPR (entsprechend der Einteilung nach Subtypen). Ausgeschlossen wurden Teilnehmer, die innerhalb der vorherigen vier Wochen vor der Teilnahme eine topische, systemische oder interventionelle Behandlung der Rosazea, beispielsweise mit Antibiotika oder Lasertherapie erhalten hatten. Eine vorherige Kortikosteroidtherapie stellte ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. Eine Teilnahme war zudem nicht möglich bei bestehender Schwangerschaft, Minderjährigen, dem Vorhandensein von Implantaten (insbesondere elektrisch leitende), bekannten oder vermuteten Herzrhythmusstörungen, dem Auftreten von Herzversagen innerhalb der vorherigen sechs Monate oder Epilepsie [273]. Teilnehmer konnten während der Studie ihre vorbestehende, von ihnen selbst als gut verträglich eingeschätzte Basispflege sowie Lichtschutzmittel weiterhin verwenden, das Anwenden von aktiven Wirkstoffen zur Behandlung einer Rosazea oder der Beginn neuer Pflegeprodukte war untersagt.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Rostock lag vor (Ethikkommission-Votum Nr. A 2021-0275 vom 16.12.2021). Eine Vergütung wurde nicht gezahlt, die Teilnehmer erhielten aber eine Aufwandsentschädigung für den zeitlichen Aufwand im Rahmen der Studien-assozierten Besuche an der Klinik.

3.2 Plasma Behandlung und Fotodokumentation

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine randomisierte, halbseitige Behandlung über einen Zeitraum von sechs Wochen durchgeführt. Als Gerät wurde das DBD-Gerät

PlasmaDerm® Flex (CINOGY Technologies GmbH, Duderstadt, Deutschland) verwendet. Das PlasmaDerm®-Gerät besteht aus einer Steuereinheit, die mit einem Handgerät verbunden ist. Ein Plasma-Applikator (*Spacer*) ist mit dem Handgerät verbunden.

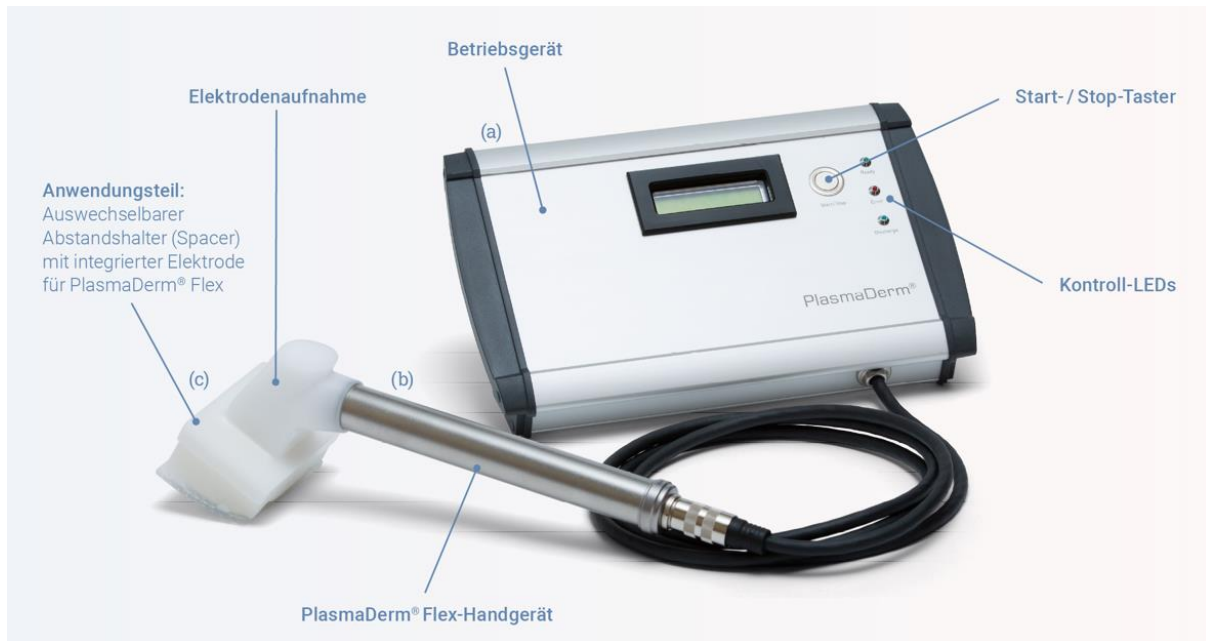


Abbildung 7 DBD-Gerät PlasmaDerm® Flex (CINOGY Technologies GmbH, Duderstadt, Deutschland). Die Beschriftungen zeigen die einzelnen Bestandteile des Plasmageräts, (a) Betriebsgerät, (b) Handgerät, (c) Spacer. Die Abbildung ist auf der Website <https://plasmaderm.de/technologie/> erschienen, es liegt das Einverständnis der CINOGY Technologies GmbH zur Verwendung dieser Abbildung vor. Sie wurde der Website am 15.01.2025 entnommen, nachfolgende Veränderungen der Abbildung auf der Webseite sind möglich.

Der Spacer wird direkt auf die zu behandelnde Hautpartie aufgesetzt. Aus Sicherheitsgründen kann das Gerät nur durch Drücken der Einschalttaste (Start-/Stop-Taste) gestartet werden. Durch Aktivierung des Geräts wird der Betrieb des KAP-Systems für eine vordefinierte Dauer von 90 Sekunden initiiert, wobei diese Laufzeit nicht manuell anpassbar ist.

Mittels computergestützter Randomisierung wurde die Behandlung einer KAP-behandelten (B) Gesichtshälfte zugeteilt. Die andere Gesichtshälfte diente als unbehandelte Kontrollseite (K). Die Behandlung wurde auf der betroffenen Haut von Kinn, Wange und Stirn durchgeführt, während die Nase von der Behandlung ausgenommen wurde, um so eine genaue Trennung der beiden Gesichtshälften B und K zu gewährleisten. Jedes betroffene Areal der behandelten Seite wurde einmalig täglich für 90 Sekunden (entspricht der voreingestellten Behandlungsdauer des Geräts) behandelt. Alle Teilnehmer wurden gründlich in die

Anwendung ihrer KAP-Geräte eingewiesen und die erste Behandlung wurde in der Klinik durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die selbstständige Durchführung der Behandlung zu Hause. Dabei wurde die Probanden instruiert, die Behandlung vor einem Spiegel durchzuführen, um so die korrekte KAP-Anwendung auf den gekrümmten Gesichtspartien zu gewährleisten.

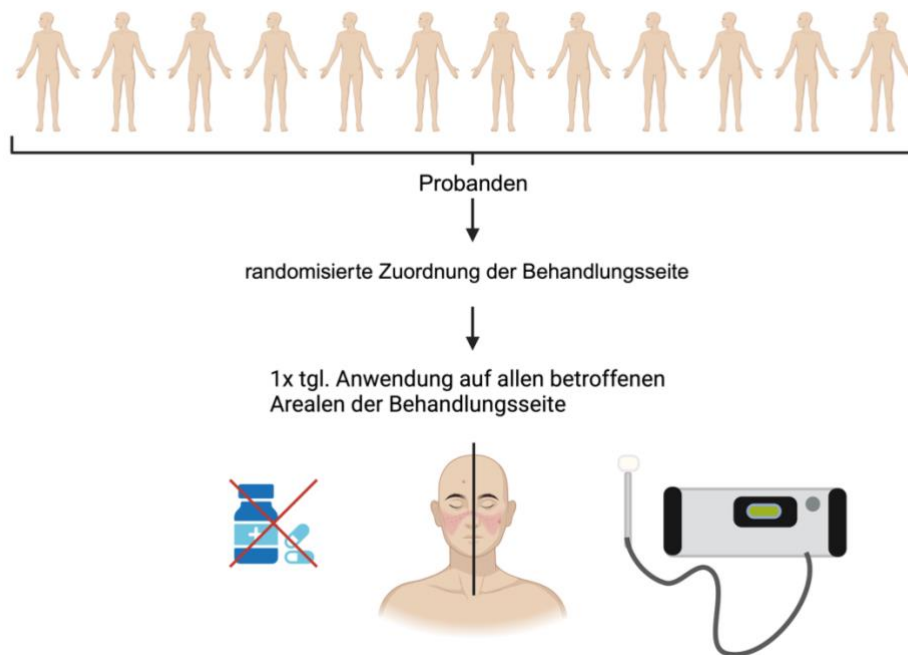


Abbildung 8 Studiendesign. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt.

Im Rahmen der Studie wurden Studienbesuche (Visiten) in der Klinik zu Studienbeginn, nach drei und nach sechs Wochen KAP-Behandlung durchgeführt. Zu Studienbeginn sowie nach sechs Wochen (siehe Abbildung 9) wurde eine standardisierte Fotodokumentation mit frontalen und lateralen Fotos durchgeführt, die von zwei verblindeten Untersuchern ausgewertet wurden. Bei Unstimmigkeiten wurde ein dritter verblindeter Untersucher hinzugezogen. Die Visite in der Woche 3 diente der Überprüfung der korrekten KAP-Anwendung. Bei allen Visiten in der Klinik wurden die Probanden nach unerwünschten Ereignissen befragt. Um eine Pseudonymisierung der Probanden zu gewährleisten, wurden sämtliche Dokumentationen lediglich unter einer individuellen Teilnehmernummer, unter der die zuvor bei Studieneinschluss Probanden registriert wurden, gekennzeichnet.

Nach Abschluss des sechswöchigen Halbseitenversuchs bestand für die Probanden die Möglichkeit, die KAP-Behandlung auf beiden Gesichtshälften für weitere sechs Wochen durchzuführen. Weiterführende Erläuterungen zu dieser „Verlängerung der Studie“ sind dem entsprechenden Kapitel 3.7 weiter unten zu entnehmen.

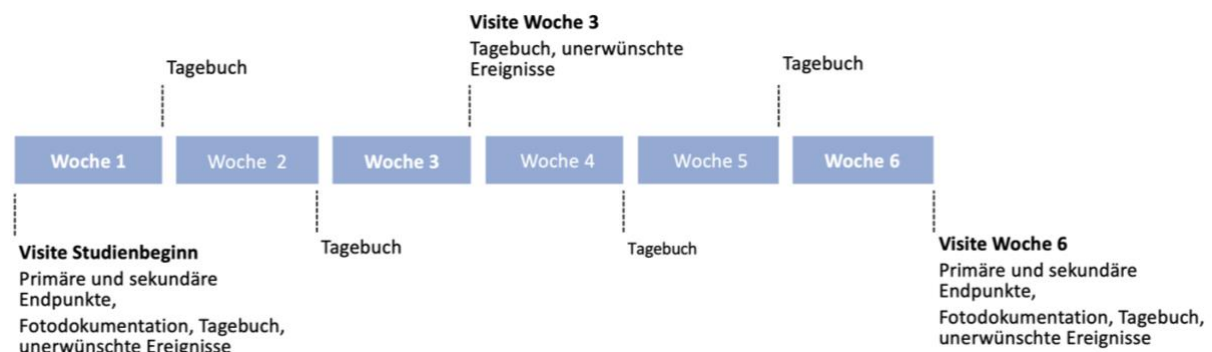


Abbildung 9 Zeitplan der Pilotstudie mit Angabe der Visiten und der erfassten Endpunkte.

3.3 Primäre Endpunkte

Zu Beginn (Woche 0) und in Woche 6 wurden die beiden primären Endpunkte der *Investigator's Global Assessment (IGA) of Rosacea Severity Score* (Schweregrad der Rosazea) und der *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* erhoben (siehe Abbildung 9).

3.3.1 Investigator Global Assessment (IGA)

Der IGA stellt eine der am häufigsten verwendeten Bewertungsmethoden zur Beurteilung der Behandlungseffekte bei dermatologischen Krankheitsbildern, inklusive der Rosazea, dar [274-277]. Deshalb wurde er auch in der vorliegenden Untersuchung als Instrument zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien zur Rosazea zu gewährleisten. In meiner Doktorarbeit wurde der zuvor in klinischen Studien zur Anwendung von Ivermectin verwendete und an die Rosazea angepasste IGA eingesetzt [278]. Dieser kombiniert die Bewertung des Erythems mit der Quantifizierung entzündlicher Läsionen. Die Einordnung erfolgt anhand einer Skala von fünf Schweregraden (Grad 0-4) (Tabelle 2). Der Schweregrad des IGA wird anhand beider Kategorien bestimmt, wobei der Gesamtwert dem höheren der beiden Einzelwerte entspricht. Wenn beispielsweise ein

Erythem einen Schweregrad von 1 und entzündliche Läsionen einen Schweregrad von 3 haben, wird der IGA-Gesamtwert auf 3 festgelegt, da der höhere Wert zwischen den Kategorien ausschlaggebend ist.

Eine signifikante Verbesserung der IGA-Gesamtwerte auf der KAP-behandelten Seite im Vergleich zur Kontrollseite wurde als Behandlungserfolg in unserer Studie gewertet.

Grad	Beschreibung	Anzahl/Größe der entzündlichen Läsionen	Erythem
0	abgeheilt	keine	kein
1	fast abgeheilt	sehr wenige kleine Papeln/Pusteln	sehr mild
2	mild	wenige kleine Papeln/Pusteln	mild
3	moderat	mehrere kleine oder große Papeln/Pusteln	moderat
4	schwer	zahlreiche kleine und/oder große Papeln/Pusteln	schwer

Tabelle 2 Investigator Global Assessment (IGA) Score. Der verwendete IGA-Score ist Schaller M et al. „Superior Efficacy with Ivermectin 1% Cream Compared to Metronidazole 0.75% Cream Contributes to a Better Quality of Life in Patients with Severe Papulopustular Rosacea: A Subanalysis of the Randomized, Investigator-Blinded ATTRACT Study“. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 [278] entnommen. Eine Übersetzung in die deutsche Sprache wurde von mir selbst vorgenommen.

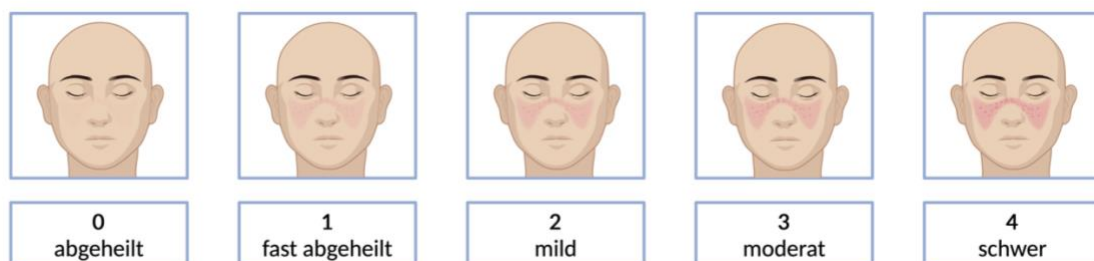


Abbildung 10 Abbildung des IGA-Scores. Diese Abbildung wurde mit BioRender® erstellt. Die Abbildung veranschaulicht den Schweregrad des IGA-Scores, wobei zur besseren Übersicht lediglich Ausprägungen auf Wange und Nase dargestellt sind. Eine Manifestation der Rosazea ist jedoch auch in anderen Gesichtsbereichen (Stirn, Kinn) möglich. Für die Erstellung der Abbildung wurden die folgende Quelle herangezogen: Seo et al. 2021 [279].

3.3.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der DLQI ist ein häufig genutztes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen [280]. Er wurde von Andrew Y. Finlay und Gul Karum Khan an der University of Wales, College of Medicine (heutige Cardiff University) entwickelt [281].

Der DLQI wird sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien eingesetzt. Ein höherer DLQI (0-30) korreliert mit einer stärkeren Einschränkung der Lebensqualität [282]. Der DLQI umfasst insgesamt 10 Fragen mit je vier Antwortmöglichkeiten (0-3 Punkte), die unterschiedliche Kategorien umfassen. Dazu zählen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung [281]. Die Interpretation des Gesamtscores wird wie folgend vorgenommen: 0–1 Punkte werden als kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität gewertet, 2–5 Punkte als kleiner Einfluss, 6–10 Punkte als mittlerer Einfluss, 11–20 Punkte als starker Einfluss, 21–30 Punkte als sehr starker Einfluss. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) ist, neben seiner Bedeutung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, eine Veränderung des DLQI-Scores auch als Indikator für die klinische Wirksamkeit einer Rosazea-Behandlung heranzuziehen [283].

In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante Verbesserung vom Ausgangswert bis zur Woche 6 als Behandlungserfolg gewertet.

3.4 Sekundäre Endpunkte

3.4.1 Anzahl der entzündlichen Läsionen (Papeln und Pusteln)

Die PPR ist gekennzeichnet durch das Vorliegen entzündlicher Läsionen (Papeln und Pusteln). Zur Erfassung des Behandlungseffekts erfolgte eine Markierung und Zählung der Läsionen auf den angefertigten Fotos durch den Prüfarzt. Diese Methode findet in Studien zu verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern, inklusive der Rosazea, Anwendung [277]. Untersucht wurde dabei der Unterschied der Veränderung der Anzahl der Läsionen zwischen KAP-behandelter Gesichtshälfte und Kontrollgesichtshälfte von Woche 0 zu Woche 6.

3.4.2 Rötungsintensität

Die Rötungsintensität wurde unter Verwendung des Bildanalyseprogramms "ImageJ®" analysiert (verfügbar unter <https://imagej.net/ij/index.html>, letzter Zugriff am 25. Februar 2025) [284]. Voraussetzung für die Analyse sind standardisierte Bildaufnahmen mit festgelegtem Abstand der Probanden zur Kamera und gleichen Beleuchtungsverhältnissen vor einem neutralen (in unserem Fall dunklen) Hintergrund. Mithilfe dieses Verfahrens ist eine retrospektive Bildbeurteilung möglich.

Die Quantifizierung der mittleren Rotintensität erfolgte mittels der *Commission Internationale de l'Éclairage* (CIE)-Farbraummethode $L^*a^*b^*$ (L, Helligkeit; a, Grün-Rot-Verhältnis; b, Blau-Gelb-Verhältnis) [285]. Unter Verwendung der frontalen Bildaufnahmen wurde zunächst das intensivste sichtbare Erythem als *Region of Interest* (ROI) 1 definiert. Die Markierung einer zweiten ROI auf nicht-läsionaler Haut diente der Bestimmung des physiologischen, individuellen Rotanteils des Probanden. Nach Festlegung dieser beiden ROIs wurde zunächst die *red-green-blue* (RGB)-Farbaufteilungsfunktion verwendet. Im darauffolgenden Schritt wurde das RGB-Bild in den Farbraum CIE Lab*-transformiert. Der durchschnittliche Rotanteil (α) des ROI 1 wurde gemessen und mit dem α -Wert des ROI 2 verglichen. Die daraus resultierende Differenz ($\Delta\alpha$) wurde als Indikator für die individuelle Intensität des Erythems des Probanden herangezogen. Der genaue Ablauf zur Analyse der Rötungsintensität ist in Abbildung 11 dargestellt. Der untersuchte Endpunkt bestand im Unterschied der Veränderung des $\Delta\alpha$ zwischen KAP-behandelter Gesichtshälfte und Kontrollgesichtshälfte von Woche 0 zu Woche 6. Alle abgebildeten Probanden haben ihr schriftliches Einverständnis zur Verwendung der Bildmaterialien für diese Dissertation gegeben.

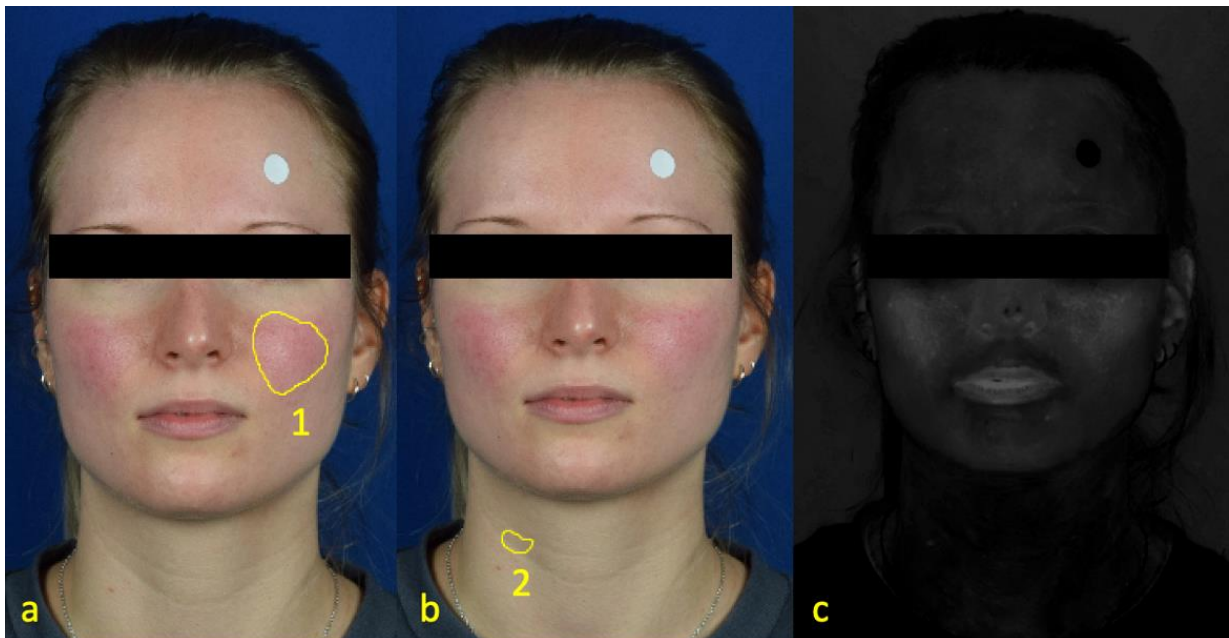


Abbildung 11 Bestimmung der Rötungsintensität α mittels ImageJ®. Fotoanalyse einer weiblichen Studienteilnehmerin mit ETR zum Studienbeginn. (a) Das Erythem wurde als Region of Interest (ROI) 1 in den frontalen Bildern definiert. (b) ROI 2 wurde auf einer nicht-läsionalen Region des Halses ausgewählt. (c) Der CIE $L^*a^*b^*$ -Farbraumfilter wurde angewandt, um die mittlere Intensität der Hautrötung für ROI 1 und ROI 2 zu analysieren. Anschließend wurde $\Delta\alpha$ aus der Differenz gebildet. Die

Berechnung wurde nach der Methode von Logger et al. durchgeführt [284]. Die Verwendung dieser Abbildung erfolgt im Einverständnis mit der Probandin. ETR, Rosazea erythemato-teleangiectatica.

3.4.3 Erythemgröße

Die Bestimmung der Erythemgröße erfolgte ebenfalls unter Zuhilfenahme von ImageJ®. Laterale Fotografien ermöglichten eine präzise Evaluation der betroffenen Areale, in denen die Erythemfläche folglich als ROI 3 bezeichnet wurde. Ein standardisierter weißer Aufkleber (12 mm Durchmesser) auf nicht-läsionaler Haut fungierte als definierter Größen-Maßstab für die Messung. Die Größe von ROI 3 wurde anschließend im Verhältnis zum Referenzpunkt berechnet. Der Vorgang der Erythemgrößen-Bestimmung kann Abbildung 12 entnommen werden. Der untersuchte Endpunkt war der Unterschied in der Veränderung der Erythemgröße zwischen der KAP-behandelten und der Kontrollgesichtshälfte nach einer sechswöchigen Behandlung.

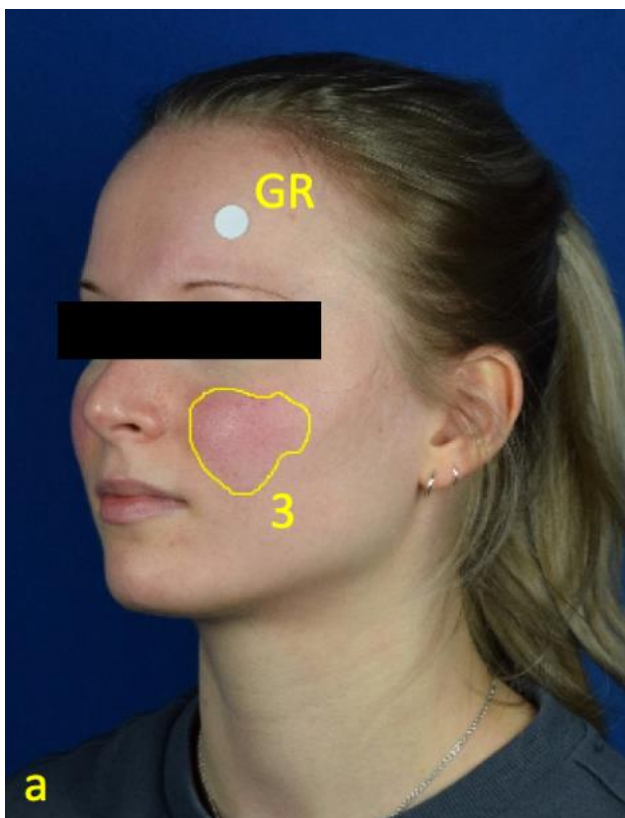


Abbildung 12 Bestimmung der Erythemgröße. (a) Applikation einer standardisierten Größenreferenz (GR). Definierung des Erythems als ROI 3. Messung des ROI 3 im Verhältnis zur GR. Die Verwendung dieser Abbildung erfolgt im Einverständnis mit der Probandin.

3.5 Rosazea Tagebuch

Zur Erfassung der subjektiven Beschwerden der Probanden und der Verträglichkeit wurde wöchentlich ein online auszufüllendes „Tagebuch“ zur Verfügung gestellt. Dieses Tagebuch wurde von der deutschen Aufklärungskampagne "Aktiv gegen Rosacea" (<https://rosacea-info.de>) bezogen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine Modifikation des Original-Tagebuchs vorgenommen [286] (modifizierte Version, siehe Anlage 1). Darin wurden die Probanden gebeten, die Ausprägungen der Hauptsymptome (Erythem und/oder Papeln/Pusteln) sowie der Zusatzsymptome (Brennen, Stechen, trockenes Aussehen) anzugeben. Die Bewertung erfolgte dabei auf einer fünfstufigen Skala von "nicht betroffen" bis „sehr stark betroffen“ sowie für den aktuellen Hautzustand von „sehr gut“ bis „stark betroffen“. Die Antwortmöglichkeiten wurden in numerische Werte umgewandelt, wobei für die Ausprägung der Symptome „Nein“ mit 0, „Leicht“ mit 1, „Mäßig stark“ mit 2, „Stark“ mit 3 und „Sehr stark“ mit 4 kodiert wurden, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen.

Darüber hinaus wurden folgende Aspekte evaluiert: das Auftreten vordefinierter Triggerfaktoren (Wetter, scharfe Speisen, Alkohol, Stress), die Anwendung spezifischer Hautpflegeprodukte, die subjektive Beurteilung des Behandlungseffekt und das Auftreten lässionaler Beschwerden (Reizungen oder Schmerzen). Des Weiteren wurde die regelmäßige KAP-Anwendung dokumentiert. Darüber hinaus bestand für die Probanden die Option, ihre subjektiven Erfahrungen im Zusammenhang mit der KAP-Behandlung in einem Freitextfeld zu dokumentieren.

3.6 Nebenwirkungen

Die Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen erfolgte getrennt für beide Gesichtsseiten angelehnt an die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 5.0 unter Berücksichtigung des Zusammenhangs mit der KAP-Behandlung [287]. In der vorliegenden Studie wurden demnach Ereignisse, die ausschließlich und/oder mit erhöhter Intensität auf der mit KAP behandelten Gesichtshälfte auftraten, als behandlungsbedingt klassifiziert.

3.7 Verlängerung der Studie

Während der sechswöchigen Halbseitenbehandlung äußerten mehrere Teilnehmer den Wunsch, nach Ablauf dieser Zeit ihr gesamtes betroffenes Gesicht mit KAP behandeln zu

dürfen. Nach Einholung eines positiven Addendums bei der Ethikkommission (Ethikkommission-Votum Nr. A 2021-0275, Addendum vom 23.02.2022) wurde deshalb den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben die KAP-Behandlung für weitere sechs Wochen im gesamten Gesicht fortzuführen. Bei allen Probanden, die an der Studienverlängerung teilnahmen, wurde eine weitere Visite in Woche 12 durchgeführt. Bestandteile der Visite in Woche 12 waren die erneute Evaluation der Endpunkte, das Ausfüllen des Tagebuchs sowie eine weitere Fotodokumentation. Die Endpunkte wurden so angepasst, dass anstelle einer Analyse der Veränderung zwischen Kontroll- und Behandlungsseite, nun die Veränderung von Woche 6 bis Woche 12 für beide Gesichtshälften separat evaluiert wurde.

3.8 Statistische Analysen

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS Statistics for Windows (Version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

Zum Zweck des Vergleichs von IGA, DLQI, Anzahl der entzündlichen Läsionen, $\Delta\alpha$, Erythemgröße und Tagebuch-Parameter vom Ausgangswert bis zur sechsten Woche wurde aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der nicht-normalverteilten Daten ein Wilcoxon-Signed-Rank-Test durchgeführt. Ein p -Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Es wurde darauf geachtet, die p -Werte nicht um Mehrfachtests zu bereinigen.

Zur Erstellung der Grafiken kam GraphPad Software Prism (Version 10) (GraphPad Software, San Diego, CA) zum Einsatz.

Für quantitative Merkmale wurden Boxplots mit Median, Interquartilsabstände, Minimum- und Maximum-Werte angegeben. Zusätzlich wurden Häufigkeitsverteilungen als Histogramme dargestellt.

4. Ergebnisse der Studie

4.1 Bei Studieneintritt vorliegende Merkmale

Vor Beginn wurde mittels einer Projektausschreibung auf der Website der Hautklinik Rostock (<https://dermatologie.med.uni-rostock.de>) sowie mittels Flyer, die in der Hautklinik verteilt wurden, interessierten Personen die Möglichkeit einer Teilnahme an der Pilotstudie angeboten. Über die Pilotstudie berichtete auch die Presseabteilung der Universitätsmedizin Rostock in einem Artikel am 28.01.2022, der von Tageszeitungen aufgenommen wurde.

Bei in Frage kommenden Studienteilnehmern wurden im Rahmen eines Screening-Besuches in der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock die Ein- und Ausschlusskriterien durch Priv.-Doz. Dr. med. habil. Alexander Thiem und mich überprüft. Insgesamt wurden 12 Probanden (10 Frauen, 2 Männer) mit einem medianen Alter von 50,2 Lebensjahren in die Pilotstudie eingeschlossen und absolvierten alle die sechs Wochen Studiendauer. Zu Beginn der Studie zeigten Erythem und entzündliche Läsionen ein ähnliches Verteilungsmuster zwischen beiden Gesichtshälften ($p > 0.05$ für den Unterschied der Endpunkte zwischen Behandlungs- und Kontrollgesichtshälfte). Effloreszenzen manifestierten sich am häufigsten auf den Wangen (100% behandelte Gesichtshälfte B, 89% Kontrollseite K), gefolgt von dem Kinn (67% B, 67% K) und der Stirn (44% B, 33% K) der Probanden. Weitere Basismerkmale sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Merkmal	Wert		
Totale Probandenzahl, n	12		
Weiblich/männlich	10/2		
Alter, Jahre			
Median (min-max)	50.5 (27-77)		
Subtyp, n			
ETR	3		
ETR + PPR	9		
DLQI-Score, 0-30 Punkte			
Median (min-max)	2.5 (1-6)		
Mediane	Kontrollseite K	Behandelte Seite B	p Wert (K vs B)
IGA-Score, 0-4 Grade	3	3	0.6
Anzahl entzündlicher Läsionen, n	7	6	0.3
Rötungsintensität ($\Delta\alpha$)	13.0	11.9	0.5
Erythemgröße, cm ²	10.3	11.7	0.1

Tabelle 3 Basismerkmale der Studienteilnehmer. B, behandelte Seite; DLQI-Score, Dermatology quality of life index-Score; ETR, Rosacea erythemato-teleangiectatica; IGA-Score, Investigator Global Assessment-Score; K, Kontrollseite; PPR, Rosacea papulopustulosa.

4.2 Primäre Endpunkte

4.2.1 IGA

Zu Beginn der Pilotstudie zeigten die Probanden einen Ausgangswert des IGA-Scores von 2 - 4 auf der KAP-behandelten Gesichtshälfte sowie Werte von 1 - 4 auf der Kontrollhälfte. Der IGA-Score der behandelten Hälfte (mediane Veränderung $\Delta B = -1,0$) als auch Kontrollhälfte (mediane Veränderung $\Delta K = -1,0$) verringerte sich vom Ausgangswert bis zur sechsten Woche. Der Median aus dem Verhältnis Kontroll- und Behandlungshälfte zeigte keinen Unterschied ($p = 0,2$ für den Unterschied Median Kontrolle vs. Behandlung ($\text{Median}_{\Delta B - \Delta K} = 0,0$) (siehe Abbildung 13).

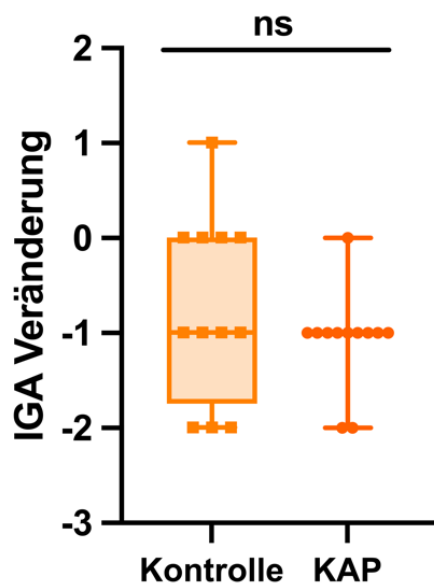


Abbildung 13 IGA-Veränderung der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen, ns= nicht signifikant. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt.

Im Seitenvergleich betrachtet, lagen die einzelnen IGA-Werte nach sechs Wochen zwischen 1 - 3 für die behandelte Gesichtshälfte und 1 - 4 auf der Kontrollhälfte. Die Verteilungsmuster der einzelnen IGA-Werte beider Gesichtshälften zu Beginn der Studie und Woche 6 sind den folgenden Abbildungen 14 und 15 zu entnehmen.

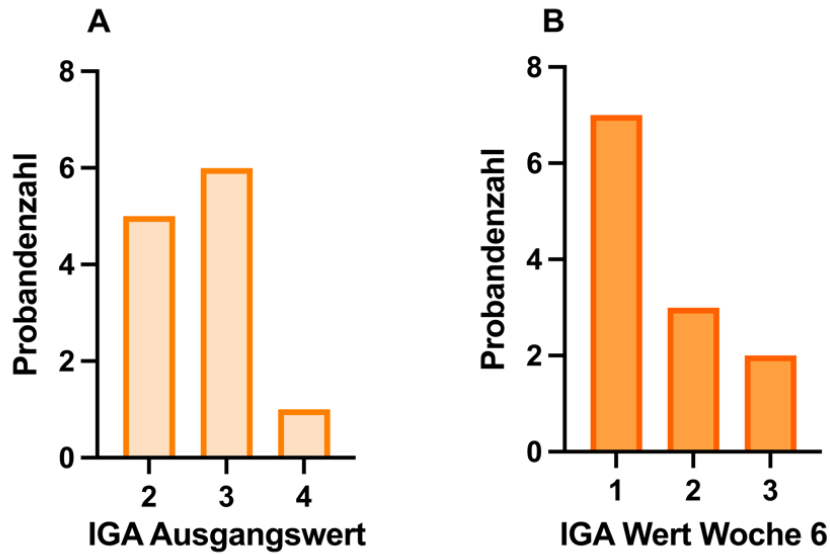


Abbildung 14 Verteilung der einzelnen IGA-Werte der behandelten Seite (KAP). (A) Ausgangswert, (B) nach 6 Wochen KAP Behandlung. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl $n=12$.

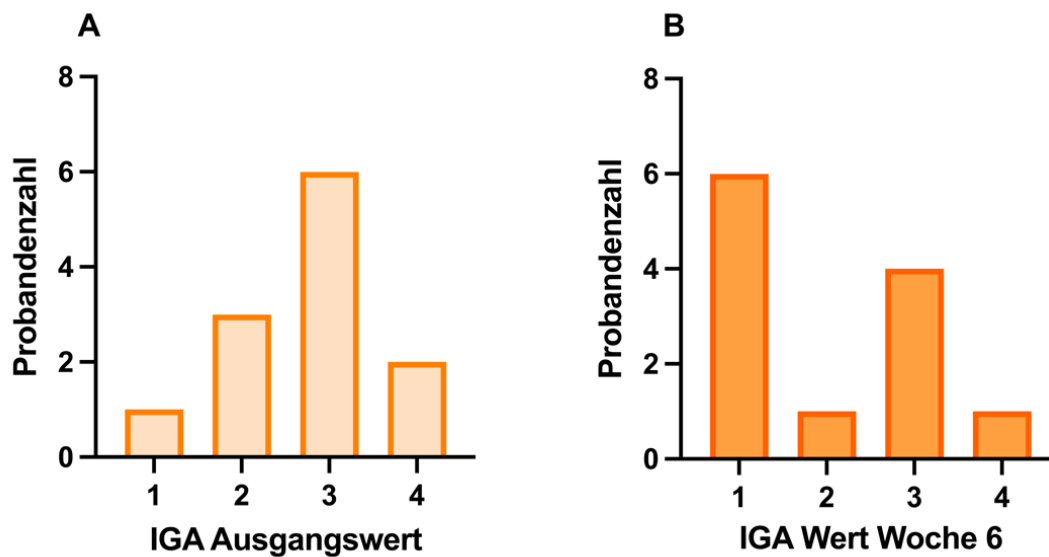


Abbildung 15 Verteilung der einzelnen IGA-Werte der unbehandelten Seite (Kontrolle). (A) Ausgangswert, (B) nach 6 Wochen. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl $n=12$.

4.2.2 DLQI

Der Probandenspezifische mediane DLQI betrug zu Beginn der Studie 2,5 mit einem Maximum von 6 und einem Minimum von 1. Nach 6 Wochen Behandlung sank der mediane DLQI auf 1,0 ($p = 0,007$) mit einem Maximum von 4 und einem Minimum von 0 (siehe Abbildung 16).

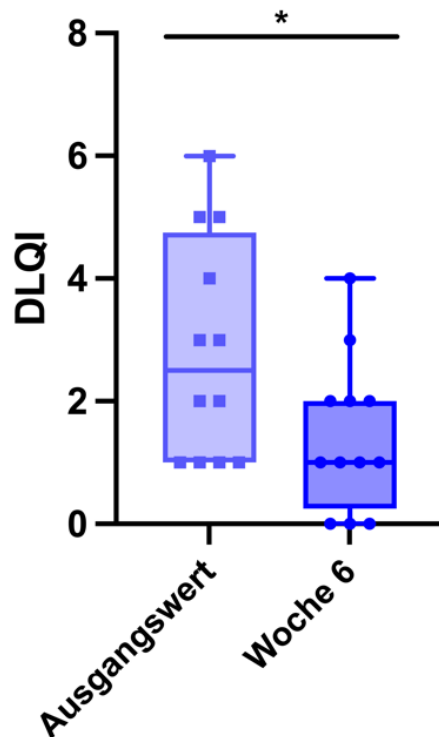


Abbildung 16 Medianer DLQI zu Studienbeginn (Ausgangswert) und in Woche 6, $*p < 0,05$. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt.

Die in Abbildung 17 dargestellten Häufigkeitsverteilungen der einzelnen DLQI-Werte zeigen eine Verschiebung der beobachteten DLQI-Werte in Richtung niedrigerer Werte. Nach sechs Wochen hatten insgesamt drei Probanden einen DLQI von 0.

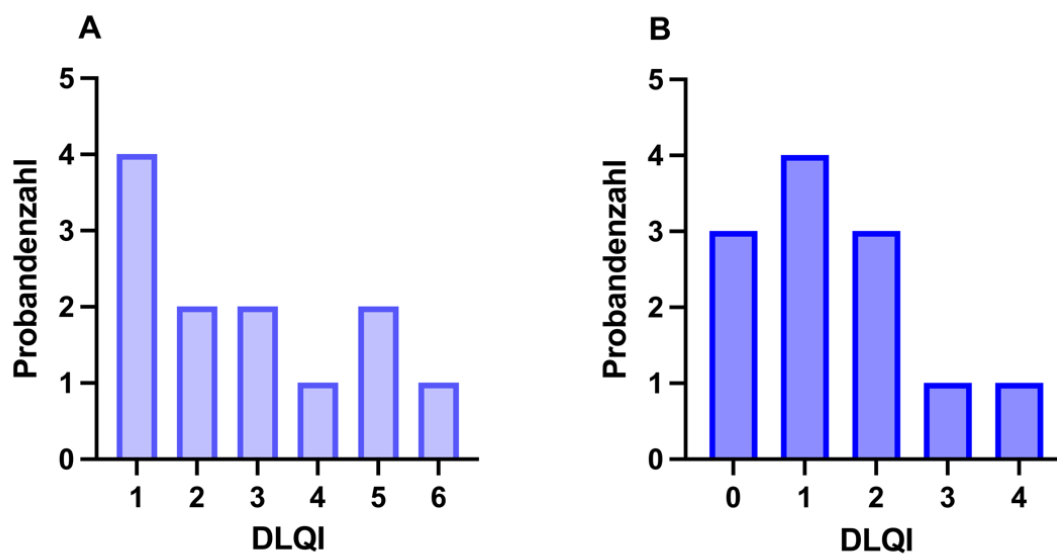


Abbildung 17 Häufigkeitsverteilung der einzelnen DLQI-Scores, (A) Ausgangswert, (B) nach 6 Wochen KAP-Behandlung. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl $n=12$.

4.3 Sekundäre Endpunkte

4.3.1 Anzahl der entzündlichen Läsionen (Papeln und Pusteln)

Auf der KAP-behandelten Gesichtshälfte konnte eine Abnahme der Läsionen verzeichnet werden (mediane Veränderung $\Delta B = -3,0$), während die Kontrollhälfte eine Zunahme an Läsionen nach 6 Wochen präsentierte (mediane Veränderung $\Delta K = +1,0$). Damit unterschieden sich beide Gesichtshälften nach sechs Wochen in der veränderten Anzahl entzündlicher Läsionen signifikant ($\text{Median}_{\Delta B - \Delta K} = -4,0$; ($p = 0,007$) (Abbildung 18).

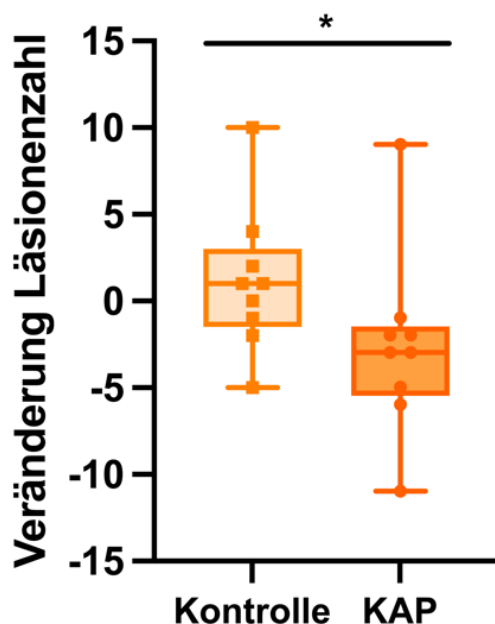


Abbildung 18 Veränderung der Läsionenzahl der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen. * $p < 0,05$. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt.

Die Verteilung der Läsionenzahl zu Beginn und nach 6 Wochen ist für beide Gesichtshälften den Abbildungen 19 und 20 zu entnehmen. Auf der X-Achse sind zur übersichtlicheren Darstellung die Läsionenzahlen zu Intervallen zusammengefasst (siehe Abbildungsbeschreibung). Eine signifikant größere Abnahme entzündlicher Läsionen in der KAP-behandelten Hälfte lässt sich in Abbildung 19 nachvollziehen.

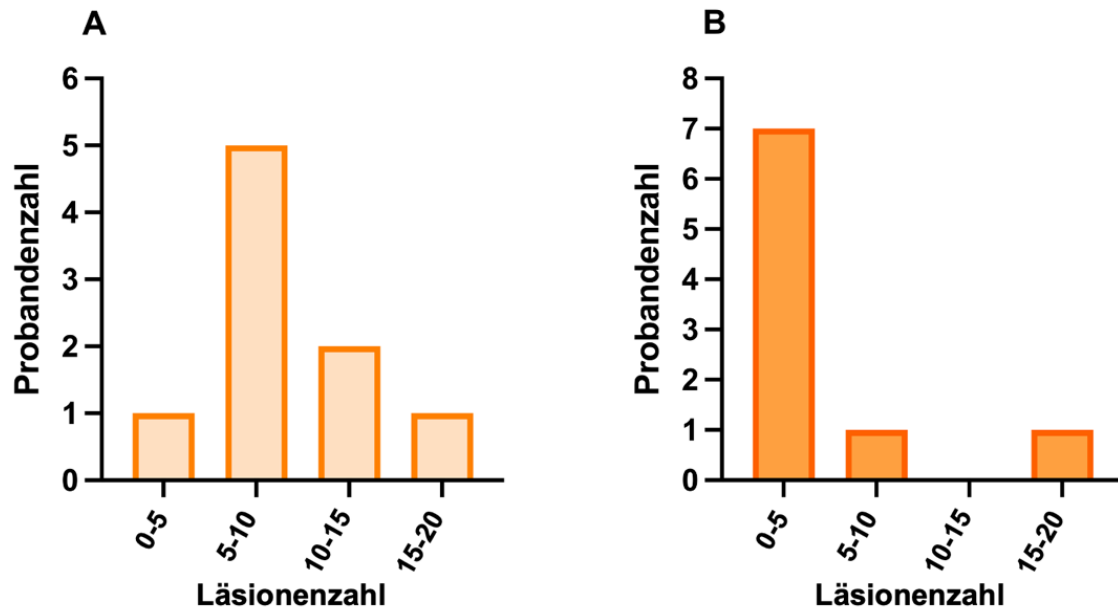


Abbildung 19 Verteilung der Läsionenzahl der Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP). (A) Ausgangswert, (B) nach 6 Wochen. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Probanden mit einer Läsionenzahl ≥ 0 , < 5 ; ≥ 5 , < 10 ; ≥ 10 , < 15 ; ≥ 15 , < 20 dargestellt. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl n=9.

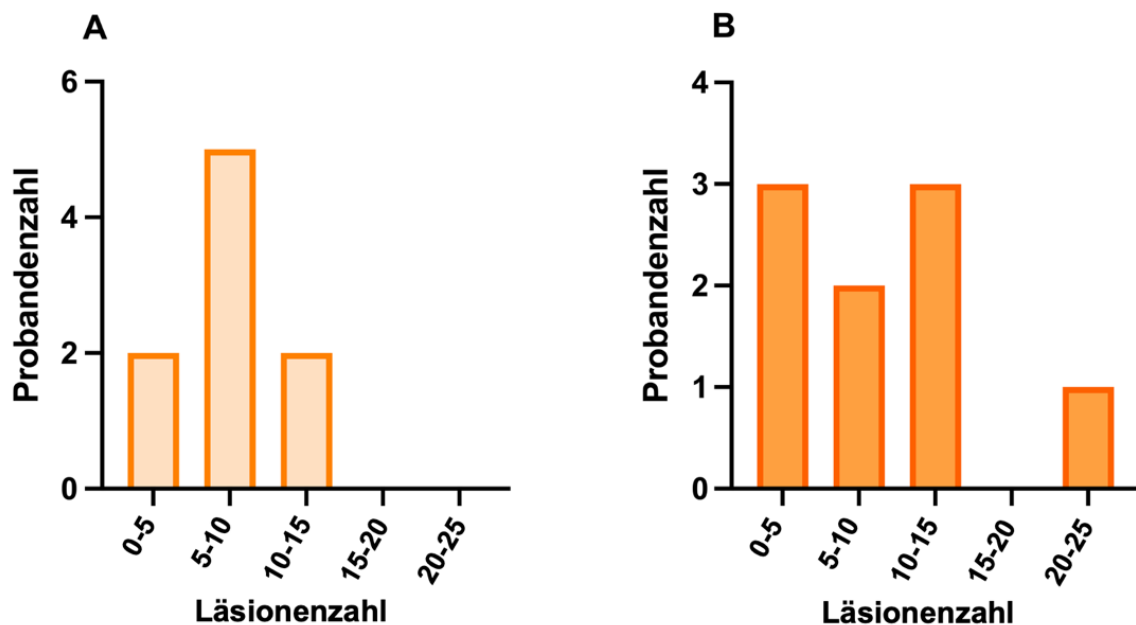


Abbildung 20 Verteilung der Läsionenzahl der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle). (A) Ausgangswert, (B) nach 6 Wochen. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Probanden mit einer Läsionenzahl ≥ 0 , < 5 ; ≥ 5 , < 10 ; ≥ 10 , < 15 ; ≥ 15 , < 20 ; ≥ 20 , < 25 dargestellt. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl n=9.

4.3.2 Rötungsintensität

Die Rötungsintensität $\Delta\alpha$ nahm auf der Behandlungsseite (mediane Veränderung $\Delta B = -1,1$) und der Kontrollseite (mediane Veränderung $\Delta K = -1,5$) ab. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied in der Abnahme zwischen beiden Seiten ($p = 0,5$; Median $_{\Delta B - \Delta K} = -0,4$) (Abbildung 21).

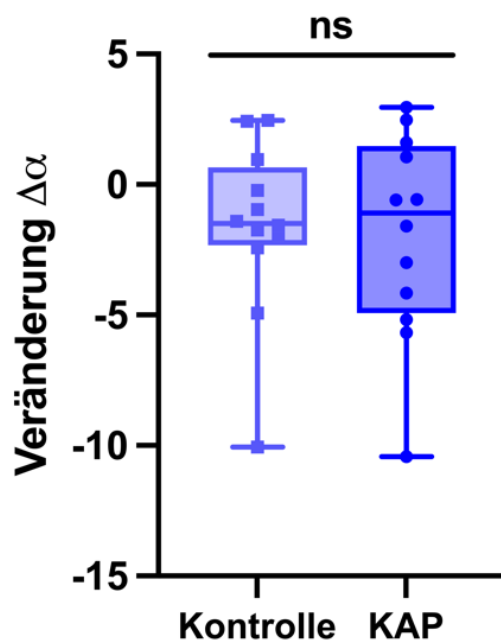


Abbildung 21 Veränderung der Rötungsintensität ($\Delta\alpha$) der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen. ns, nicht signifikant. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt.

Die Verteilungen der Rötungsintensität für die jeweilige Gesichtshälfte zum Ausgangszeitpunkt und nach 6 Wochen Behandlung sind den Abbildungen 22 und 23 zu entnehmen. In der Plasma-behandelten Hälfte war nach sechs Wochen Behandlung die höchste Rötungsintensität bei einem Probanden 17,49.

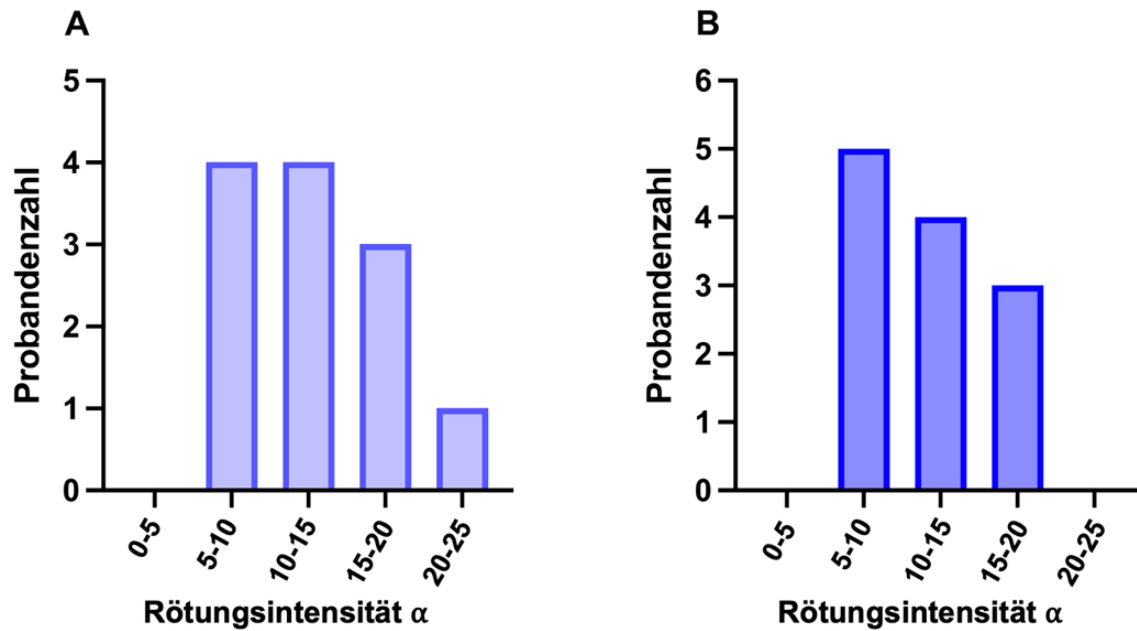


Abbildung 22 Verteilung der Rötungsintensität $\Delta\alpha$ der Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) (A) Ausgangswert (B) nach 6 Wochen. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Probanden mit einer Rötungsintensität $\geq 0, < 5$; $\geq 5, < 10$; $\geq 10, < 15$; $\geq 15, < 20$; $\geq 20, < 25$ dargestellt. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl n=12.

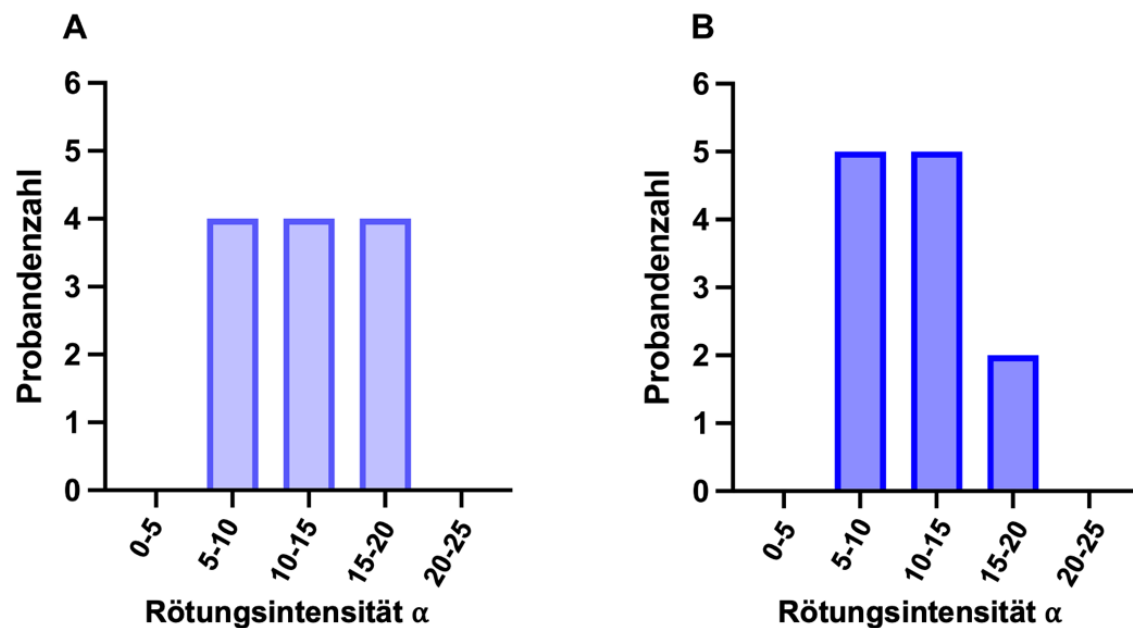


Abbildung 23 Verteilung der Rötungsintensität $\Delta\alpha$ der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle). (A) Ausgangswert, (B) nach 6 Wochen. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Probanden mit einer Rötungsintensität $\geq 0, < 5$; $\geq 5, < 10$; $\geq 10, < 15$; $\geq 15, < 20$; $\geq 20, < 25$ dargestellt. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl n=12.

4.3.3 Erythemgröße

Die KAP-Behandlung war mit einer Reduktion der Erythemgröße assoziiert. So zeigte sich auf der KAP-behandelten Gesichtshälfte eine Abnahme (mediane Veränderung $\Delta B = -1,2$), wohingegen in der unbehandelten Gesichtshälfte eine Zunahme des Erythems beobachtet wurde (mediane Veränderung $\Delta K = +0,4$). Der Unterschied der Veränderung der Erythemgröße zwischen beiden Seiten (Median $_{\Delta B - \Delta K} = -1,0$) war signifikant ($p = 0,041$), siehe Abbildung 24.

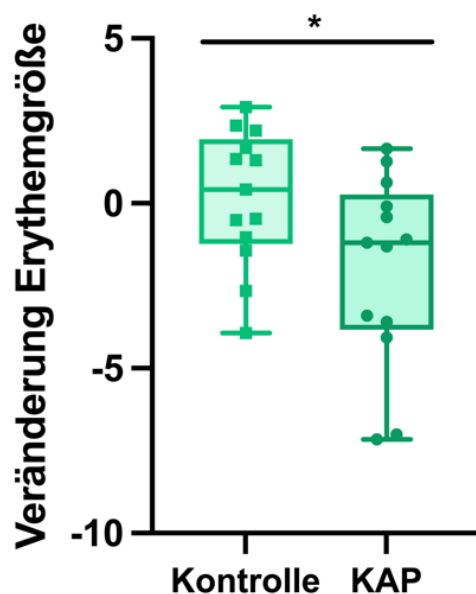


Abbildung 24 Veränderung der Erythemgröße der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen. * $p < 0,05$. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt.

Die Verteilung der unterschiedlichen Erythemgrößen ist in den Abbildungen 25 und 26 dargestellt. Für die KAP-behandelte Seite wurde nach einer sechswöchigen Anwendung am häufigsten eine Größe zwischen 5 und 10 cm² dokumentiert. Dahingegen zeigt sich auf der Kontrollseite am häufigsten eine Erythemgröße zwischen 10 und 15 cm².

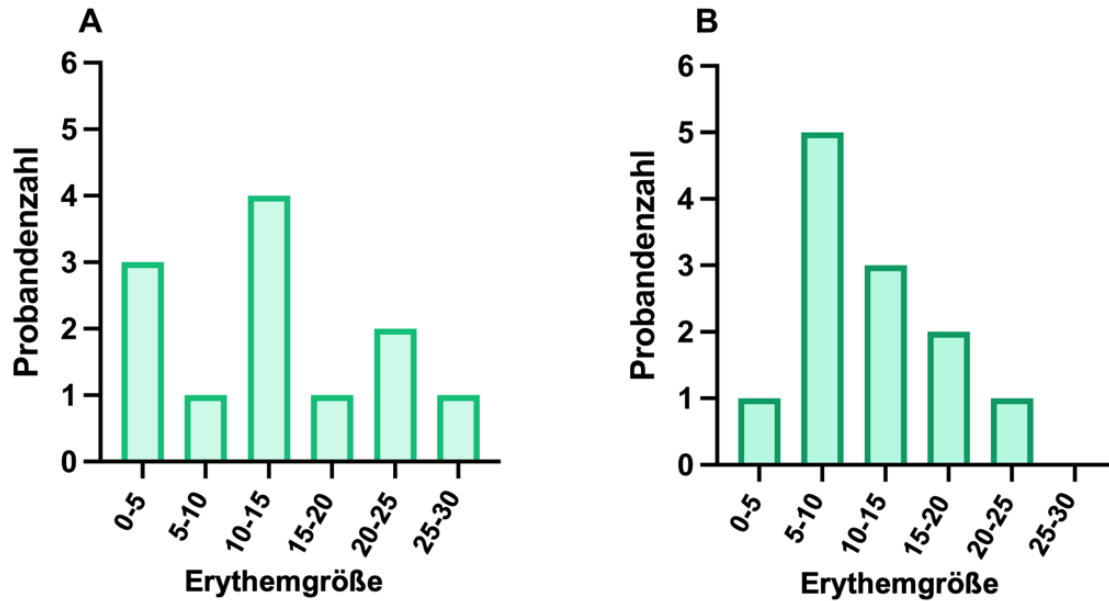


Abbildung 25 Verteilung der Erythemgröße in cm² der Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP). (A) Ausgangswert, (B) nach 6 Wochen. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Probanden mit einer Erythemgröße ≥ 0 , < 5 ; ≥ 5 , < 10 ; ≥ 10 , < 15 ; ≥ 15 , < 20 ; ≥ 20 , < 25 ; ≥ 25 , < 30 dargestellt. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl n=12.

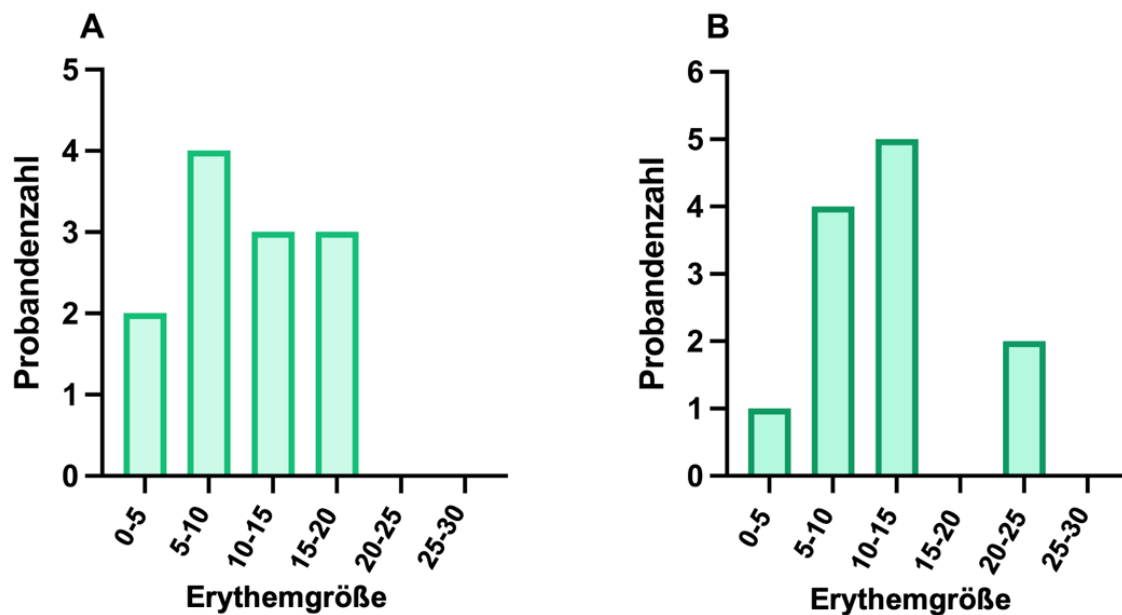


Abbildung 26 Verteilung der Erythemgröße in cm² der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle). (A) Ausgangswert (B) nach 6 Wochen. Auf der X-Achse sind die Anzahl der Probanden mit einer Erythemgröße ≥ 0 , < 5 ; ≥ 5 , < 10 ; ≥ 10 , < 15 ; ≥ 15 , < 20 ; ≥ 20 , < 25 ; ≥ 25 , < 30 dargestellt. Diese Abbildung wurde mit GraphPad Prism erstellt. Probandenanzahl n=12.

4.4 Standardisierte Fotodokumentation

Die standardisierte Fotodokumentation, anhand derer IGA, Anzahl entzündlicher Läsionen, $\Delta\alpha$ und Erythemgröße bestimmt wurden, beinhaltete frontale und laterale Bildaufnahmen des Gesichts zum Ausgangszeitpunkt sowie zur Woche 6, beziehungsweise Woche 12 im Rahmen der Studienverlängerung.

Anhand des in Abbildung 27 exemplarisch dargestellten Probanden mit ETR- und PPR-Subtyp, zeigte sich auf der KAP-behandelten Seite eine numerische Verbesserung aller erhobenen Parameter. Zum Vergleich sind die Parameter der unbehandelten Kontrollseite dargestellt. Nach sechs Wochen war eine Zunahme der Läsionen bei gleichzeitiger Verkleinerung der Erythemgröße zu verzeichnen.

Da der DLQI ein Maß für die hautbezogene Lebensqualität des gesamten Individuums darstellt, kann er nicht getrennt für beide Gesichtshälften erhoben werden. Bei dem Probanden wurde keine Verbesserung des DLQI beobachtet.

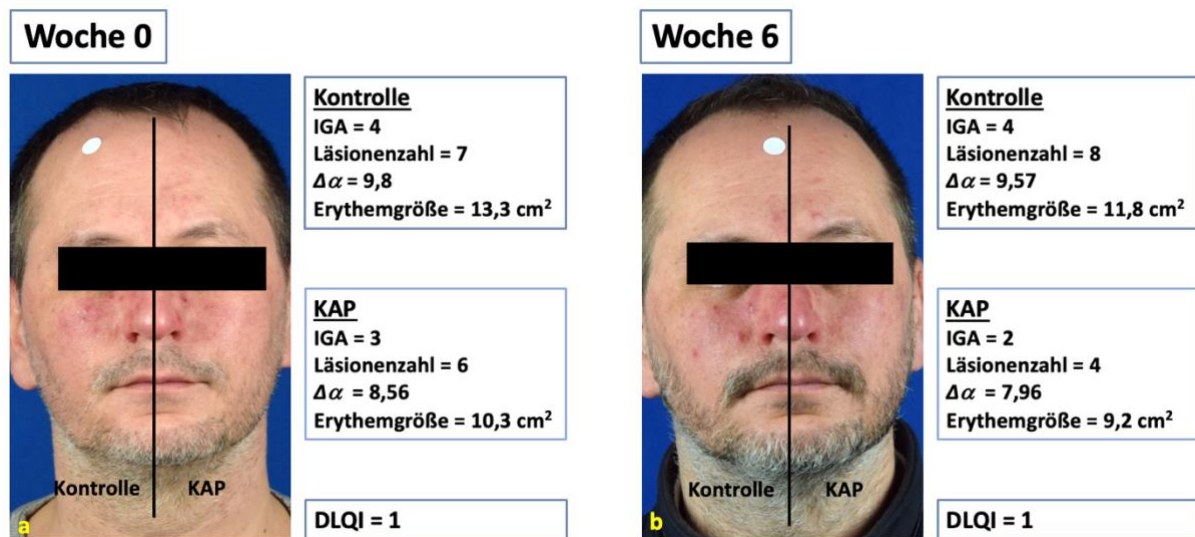


Abbildung 27 48-jähriger Proband zu (a) Studienbeginn (Woche 0) und (b) nach 6 Wochen KAP-Behandlung. Die Verwendung dieser Abbildung erfolgt im Einverständnis mit dem Proband. $\Delta\alpha$, Rötungsintensität; KAP, mit kaltem Atmosphärendruckplasma behandelte Gesichtshälfte; DLQI, Dermatology Life Quality Index; IGA, Investigator Global Assessment; Kontrolle, unbehandelte Kontrollseite.

Die Probandin in Abbildung 28 profitierte ebenfalls von der KAP-Behandlung. So verbesserten sich, bis auf einen Anstieg der Rötungsintensität $\Delta\alpha$, alle bestimmten Parameter der KAP-behandelten Seite. Zudem war eine Verbesserung des DLQI zu verzeichnen. Auf der Kontrollseite war bei gleichbleibender Läsionenzahl ein Anstieg von $\Delta\alpha$ und der Erythemgröße zu beobachten.

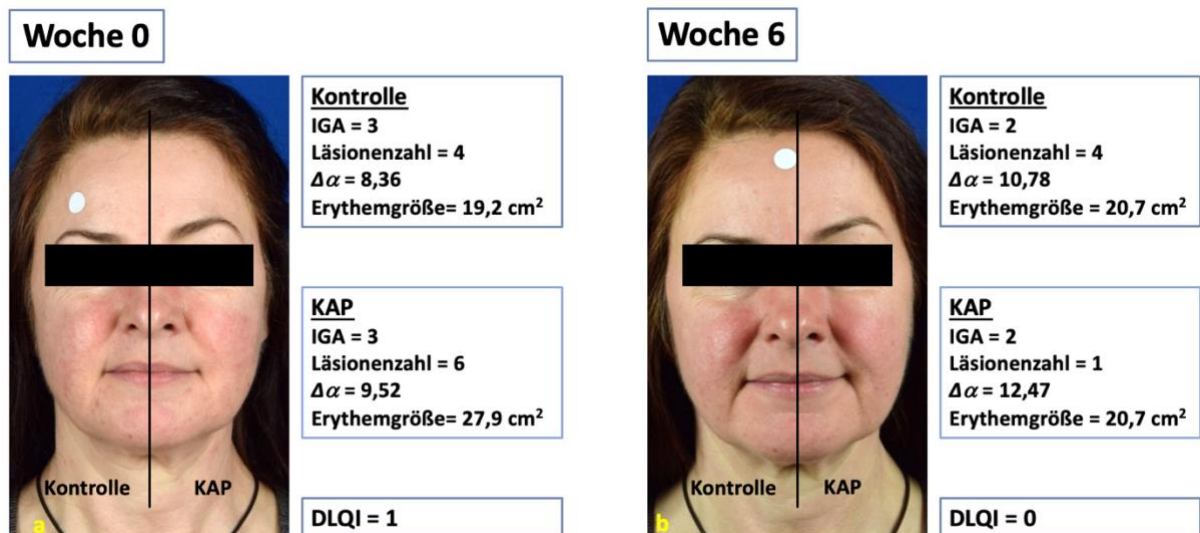


Abbildung 28 54-jährige Probandin zu (a) Studienbeginn (Woche 0) und (b) nach 6 Wochen KAP-Behandlung. Die Verwendung dieser Abbildung erfolgt im Einverständnis mit der Probandin. $\Delta\alpha$, Rötungsintensität; KAP, mit kaltem Atmosphärendruckplasma behandelte Gesichtshälfte; DLQI, Dermatology Life Quality Index; IGA, Investigator Global Assessment; Kontrolle, unbehandelte Kontrollseite.

4.5 Rosazea-Tagebuch

Die nachfolgenden Daten wurden aus den wöchentlichen Tagebüchern der Patienten extrahiert. Die Auswertung ergab, dass 75 % der Probanden die Behandlung als positiv bewerteten. Gemäß den Angaben der Probanden manifestierte sich die positive Veränderung bereits nach einer Woche Therapie (Median = 1,0) ($p = 0,01$).

Ein Unterschied in der Beurteilung des allgemeinen Hautbildes nach sechs Wochen KAP-Anwendung auf der behandelten Seite (Median = -0,5) und der unbehandelten Seite (Median = 0,0) wurde jedoch nicht festgestellt ($p = 0,28$). Der bei Studienbeginn ermittelte Erythem-Schweregrad (vergleiche Anlage 1, Rosazea Tagebuch: 1.1. Weist Ihre Haut flächige Rötungen auf?) (Median = 2,0) blieb in Woche 6 subjektiv unverändert (Median = 2,0) ($p = 0,26$). Das Ausmaß der Läsionen (Rosazea Tagebuch, Frage 1.4) nahm von Studienbeginn (Median = 1,5) bis Woche 6 (Median = 1,0) nicht signifikant ab ($p = 0,71$). Die Anzahl der von Erythemen betroffenen Gesichtsareale zeigte sich im Vergleich zwischen Behandlungsbeginn und Woche 6 in der behandelten Hälfte (Median = 0,0) und der unbehandelten Hälfte (Median = 0,0), nach Einschätzung der Probanden, unverändert ($p = 1,0$). Die Anzahl der betroffenen Läsionsbereiche auf der behandelten Gesichtshälfte (Median = 0,0) sowie auf der unbehandelten Hälfte (Median = 0,0) war subjektiv ebenfalls nicht signifikant verändert ($p = 0,59$).

Das Auftreten von auslösenden Faktoren (Trigger) war zu Beginn der Studie (Median = 4,0) und in Woche 6 (Median = 3,5) nicht signifikant reduziert ($p = 0,43$).

4.6 Ergebnisse der verlängerten Anwendung

Bei acht der insgesamt zwölf Probanden wurde die KAP-Behandlung über einen Zeitraum von sechs Wochen im gesamten betroffenen Gesicht (Nase ausgenommen) fortgeführt. Sieben der acht Probanden hatten sowohl ETR als auch PPR, die verbleibende Frau hatte eine ETR. Die KAP-Anwendung führte zu einer Reduktion der Läsionen der ehemaligen Kontrollseite (Median Läsionenzahl Woche 6 = 8,0; Woche 12 = 2,0; $p = 0,03$ für die Veränderung von Woche 6 zu Woche 12). Auf der ursprünglichen Behandlungsseite zeigte sich nach 12 Wochen eine weitere Verbesserung (Median Läsionenzahl Woche 6 = 4,0; Woche 12 = 2,0; $p = 0,04$ für Veränderung von Woche 6 zu Woche 12). Alle anderen erfassten Endpunkte (IGA, DLQI, Erythemgröße, Rötungsintensität) zeigten keine signifikante Veränderung.

4.7 Nebenwirkungen

Insgesamt manifestierten sich bei fünf Probanden Nebenwirkungen, die fünf verschiedenen Kategorien zugeordnet werden konnten (siehe Tabelle 4). Darunter fielen Parästhesien ($n=2$), Spannungsgefühl der Haut ($n=1$), trockene Haut ($n=1$), papulopustulöser Hautausschlag ($n=1$) und Erytheme ($n=1$). Alle unerwünschten Wirkungen wurden als mild eingestuft und in lediglich drei Fällen (Parästhesien, Spannungsgefühl der Haut, trockene Haut) wurden sie als behandlungsbedingt betrachtet. Keiner der in die Studie einbezogenen Teilnehmer beendete die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen oder aus anderen Gründen.

NW	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P 10	P 11	P 12
1	X					-						
2		X										
3									X			
4								-				
5								-				

Tabelle 4 Nebenwirkungen. Insgesamt wurden von fünf Teilnehmern Nebenwirkungen aus fünf verschiedenen Kategorien beobachtet: Parästhesien (NW1), Spannungsgefühl der Haut (NW2), trockene Haut (NW3), papulopustulöser Ausschlag (NW4) und Erythem (NW5). NW, Nebenwirkung; p, Teilnehmer; X, KAP-behandlungsbedingt; -, nicht KAP-behandlungsbedingt.

5. Diskussion

Die vorliegende Pilotstudie, die ich im Rahmen meiner Doktorarbeit durchgeführt habe, hat die Wirksamkeit von KAP bei entzündlichen Rosazea-Läsionen demonstriert. Außerdem wurde die Erythemgröße im KAP-behandelten Bereich reduziert. Diese Veränderungen waren mit einer Verbesserung der hautbezogenen Lebensqualität assoziiert.

Die Reduktion der Anzahl papulopustulöser Läsionen im KAP-behandelten Bereich passt zu den Ergebnissen einer prospektiven, randomisierten Studie mit KAP als Halbseitenbehandlung einer Akne vulgaris, bei der ebenfalls eine signifikante Reduktion entzündlicher Läsionen nachgewiesen wurde [288]. Akne vulgaris und Rosazea weisen klinische Ähnlichkeiten sowie ähnliche Prädispositionsstellen auf, wobei bei der Rosazea die für Akne typischen Komedonen fehlen [289]. Neben diesen Gemeinsamkeiten haben beide Erkrankungen, wie oben in der Einleitung erläutert (Kapitel 1.1.2.2), auch Parallelen in ihrer immunologischen Pathogenese [73].

Karrer et al. [288] verwendeten das Plasmagerät BioWeld1 System (IonMed Ltd, Yokneam, Israel), die betroffenen Bereiche wurden allerdings nur für eine Dauer von 10 Sekunden mit maximal zwei Wiederholungen über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen insgesamt 8- bis 10-malig behandelt. Dies legt nahe, dass auch eine geringere Behandlungsfrequenz sowie -dauer als in unserer Studie ausreichend sein könnte, um papulopustulöse Läsionen zu verbessern. Das PlasmaDerm®-Gerät ist im Gegensatz zu dem BioWeld-Gerät [290] speziell für die dermatologische Anwendung entwickelt und ermöglicht durch seine flächige Auflage eine anpassungsfähigere Behandlung, was ein Vorteil in unserer Studie war.

Weder in unserer Studie, noch in der Studie von Karrer et al. [288], wurde der antientzündliche Wirkmechanismus auf molekularer oder zellulärer Ebene genauer untersucht. Für das immunmodulierende Potenzial von KAP gibt es jedoch eine Vielzahl von Belegen aus anderen Studien.

Als wesentlicher Einflussfaktor auf Entstehung und Aufrechterhaltung bei PPR wird die pathologisch erhöhte Demodex-Besiedlung postuliert [82]. Eine antiparasitäre Wirksamkeit von KAP konnte von Daeschlein et al. demonstriert werden [235]. So führte die KAP-

Anwendung (Tag 1 für 4 x 15 Sekunden = 60 Sekunden, Tag 2 zweimalige 1-sekündige Behandlung im 10-Minuten-Intervall) zur suffizienten Abtötung von Demodex-Milben.

Malik et al. untersuchten die KAP-vermittelte Reduktion des Demodex-Zahl bereits bei der Rosazea. In ihrer Studie war die zweimal wöchentliche KAP-Anwendung der einmal täglichen Applikation von Ivermectin-Creme bei der Reduktion überlegen [291].

Fan et al. demonstrierten die Wirksamkeit der PDT bei PPR [171]. Auch die deutsche AWMF-S2k-Leitlinie für Rosazea führt die PDT als alternative Therapie an, verzichtet bisher jedoch auf eine generelle Empfehlung, da aktuelle randomisierte, placebokontrollierte Studien fehlen, um die ersten positiven Ergebnisse zu bestätigen [115]. Wie zuvor bereits beschrieben (Kapitel 1.1.4.4), wirken KAP als auch PDT primär durch die Bildung von RONS, die gezielt zelluläre Prozesse modulieren. Das gemeinsame Wirkprinzip von KAP und PDT könnte eine weitere Erklärung dafür liefern, warum KAP in unserer Pilot-Studie bei PPR eine signifikante Reduktion entzündlicher Läsionen zeigte.

Auch bei anderen dermatologischen Erkrankungen hat sich die Anwendung von KAP als wirksam erwiesen [7]. Die Ähnlichkeiten in der Pathogenese dieser Erkrankungen mit der Rosazea (siehe Kapitel 1.1.2) lassen vermuten, dass zusätzliche, bei diesen Erkrankungen beobachtete Wirkmechanismen von KAP die Ergebnisse unserer Pilotstudie erklären könnten. Die Pathogenese der Rosazea weist wie obig aufgeführt einige Parallelen zur Psoriasis auf – einer Erkrankung, für die bereits erste grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen mit KAP durchgeführt wurden. Beide Erkrankungen sind durch eine erhöhte Expression proinflammatorischer Zytokine gekennzeichnet [74, 292]. Bei Psoriasis bewirkte KAP eine Reduktion dieser Zytokine, [204], was annehmen lässt, dass ein ähnlicher Effekt auch bei Rosazea eintreten könnte. Zudem weisen Rosazea-Betroffene einen erhöhten Anteil an Th17 mit gesteigerter IL-17 Konzentration auf [293], ein Muster, das auch bei Psoriasis beobachtet wird [76]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass KAP TH17 inhibiert [208], ein Mechanismus, durch den ein antiinflammatorischer Effekt bei Rosazea entfaltet werden könnte.

Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der atopischen Dermatitis scheinen Mastzellen, wie auch bei der Rosazea, eine Rolle zu spielen [77]. KAP reduziert die MC-Aktivität bei der atopischen Dermatitis im Mausmodell, indem es deren Expression hemmt und die Zytokin-

Produktion vermindert [206]. Dies könnte einen Erklärungsansatz dafür liefern, dass KAP durch Mastzellhemmung auf die Rosazea-Pathogenese einwirken könnte.

Eine weitere Gemeinsamkeit mit der atopischen Dermatitis [78] bildet eine erhöhte Makrophagen-Infiltration, bei der Rosazea [294] insbesondere vom M1-Subtyp [295]. Die Ergebnisse von Wu et al. deuten darauf hin, dass eine Hemmung der M1-Polarisierung einen therapeutischen Ansatz bei Rosazea darstellen könnte [296]. Mittels Isosilybin A konnte in dieser Studie [296] durch die Hemmung von ERK, p38 und NF- κ B sowie durch eine Modulation der Makrophagen-Polarisierung Erythem und Entzündungszellinfiltration in einem Rosazea-Mausmodell reduziert werden. Dazu passend haben mehrere Studien bereits gezeigt, dass KAP ebenfalls eine modulierende Wirkung auf Makrophagen besitzt [297]. Unabhängig vom abweichenden Versuchsaufbau führten Plasma-behandelte Lösungen bei der atopischen Dermatitis zu einer MC- und Makrophagen-Reduktion und verminderte Zytokinexpression [298], was das Potenzial von Plasma unterstreicht. Aufgrund der immunologischen Gemeinsamkeiten von Rosazea und atopischer Dermatitis lässt sich hypothesieren, dass KAP auch bei Rosazea eine Polarisierung der Makrophagen in Richtung des M2-Phänotyps fördern und so zur Linderung der Rosazea-Symptomatik beitragen könnte.

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Rosazea-Pathogenese ist der NF- κ B-Signalweg bei der LL-37 vermittelten Inflammation [299]. KAP konnte bei anaplastischen Schilddrüsenkrebszellen diesen Signalweg [300] hemmen, was übertragen auf unsere Pilot-Studie, zur beobachteten Entzündungsminderung beitragen könnte.

Zusätzlich zu der positiven Wirkung auf entzündliche Läsionen beobachteten wir ebenfalls eine signifikante Verkleinerung der Erythemgröße unter KAP-Behandlung (KAP vs. Kontrolle; $p = 0.041$). Das Erythem stellt das häufigste vorliegende Symptom der Rosazea dar [301] und wird vermutlich durch einen komplexen Mechanismus aus neurovaskulärer Dysregulation und Inflammation verursacht (siehe Abbildung 3) [72]. So imponieren histologisch erweiterte Kapillaren und ein entzündliches Infiltrat bei ETR [88]. Zudem wird eine erhöhte Demodex-Besiedlung sowohl bei PPR als auch ETR beobachtet [302]. Die Bedeutung der Demodex-Besiedlung in der Pathogenese der Rosazea wird dabei von Forton et al. diskutiert [82]. Sie vermuten, dass die Milbenproliferation ein zentraler Faktor für die inflammatorischen Prozesse ist, die zu der Ausbildung des Erythems und entzündlicher Läsionen führen.

Zwar werden Erythemgröße und Rötungsintensität auch durch den Blutfluss und vaskuläre Malformationen beeinflusst [25, 301], jedoch wird unter Berücksichtigung der Demodex-Besiedlung und des Schlüsselproteins LL-37 in der Rosazea-assoziierten Erythem-Pathogenese die entzündliche Komponente in der Entstehung deutlich [303]. Weiterhin unterstützt die Wirksamkeit antiinflammatorischer Substanzen in der Therapie des Erythems die Hypothese einer vorwiegend entzündlichen Genese.

So führte die topische Anwendung des Serinprotease-Inhibitors ϵ -Aminocaprinsäure durch Hemmung von KLK5 (Abbildung 2) zu einer signifikanten Verbesserung des Erythems bei Rosazea-Betroffenen [304]. Ebenso veranschaulichte die Studie von Kim et al. [305] die Wirksamkeit im Mausmodell des entzündungshemmenden und anti-anginösen *Erythroid Differentiation Regulator 1* als mögliche Therapieoption Rosazea-assoziiierter Erytheme.

Wie bereits erwähnt nehmen MCs eine signifikante Rolle in der entzündlichen Pathogenese der Rosazea ein [52]. Dies wird durch den Therapieerfolg von MC-modulierende Wirkstoffe wie z.B. HCQ, Brimonidin und Artemisinin in der Erythembehandlung unterstrichen [306]. Auch oral eingenommene Paroxetin-Präparate (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) zeigten in einer Meta-Analyse eine Wirksamkeit gegen Erytheme [167], vermutlich über eine zusätzliche immunmodulierende Komponente durch Minderung proinflammatorischer Zytokine [307].

Kombiniert man die Beobachtungen der zuvor beschriebenen und in Studien nachgewiesenen Wirksamkeit antiinflammatorischer Präparate bei ETR, die erhöhte Demodex-Besiedlung bei ETR und PPR und das obig dargestellte antientzündliche und antiparasitäre Potenzial von KAP, lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine Reduktion der Erythemgröße in unserer Pilot-Studie möglicherweise auf eine Immunmodulation und Milbeneradikation durch KAP zurückzuführen sein könnte. Diese Hypothese muss jedoch durch weiterfolgende Studien geklärt werden.

Hingegen beobachteten wir keine Reduktion der Rötungsintensität durch KAP. Die fehlende Reduktion nach sechswöchiger Behandlung könnte auf die Präsenz von Teleangiektasien zurückzuführen sein. Die dauerhaft erweiterten Blutgefäße tragen neben dem Erythem maßgeblich zur sichtbaren Rötung bei [308]. Während KAP primär wie oben aufgeführt immunmodulierend und durchblutungsfördernd [309] wirkt, sind bisher keine Reduktion von strukturellen Gefäßänderungen wie Teleangiektasien beschrieben worden. Der von Borchardt

et al. [243] beschriebene Anstieg der Mikrozirkulation der Haut durch KAP könnte sogar zu einer Intensivierung der Rötung führen. Aktuell kommen etablierte Verfahren wie die Lasertherapie zur Behandlung von Teleangiektasien zum Einsatz [310].

Der DLQI offenbart bei Rosazea-Betroffenen eine eingeschränkte Lebensqualität aufgrund ihrer Hauterkrankung im Vergleich zu einer gesunden Bevölkerung [311]. Während der DLQI in einer hautgesunden Population auf einem sehr niedrigen Niveau (Werte zwischen 0 - 0,5) variiert [312], wurden bei Rosazea-Betroffenen deutlich höhere Werte (zwischen 4,3 und 17,3) beobachtet [313]. Dabei könnten auch mildere Symptome zu einer erheblichen psychischen Beeinträchtigung führen [314, 315]. Trotz der in unserer Pilotstudie festgestellten geringeren Belastung als bei Rosazea-Betroffenen üblich [311], zeigte die KAP-Behandlung nach sechs Wochen eine signifikante Verbesserung des DLQI ($p = 0,007$; Abbildung 16). Unklar ist jedoch, ob diese Verbesserung als klinisch bedeutsam zu werten ist.

Neben dem DLQI wurden in der Studie von Yamasaki et al. auch die Ergebnisse weiterer Fragebögen zur Erfassung der durch Rosazea bedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität analysiert [316]. Dabei wurde auch der Skindex-16 evaluiert, ein weiterer, validierter Fragebogen zur Erhebung der hautbezogenen Lebensqualität [317]. Im Vergleich zum DLQI liegt der Schwerpunkt des Skindex-16 stärker auf der emotionalen und psychologischen Belastung [318]. Im Skindex-16 zeigen an Rosazea Erkrankte ebenfalls eine deutliche Lebensqualitätseinschränkung und es wird insbesondere die emotionale Belastung hervorgehoben, welche Rosazea-Betroffene erfahren [316, 319]. Weder DLQI noch Skindex-16 sind allerdings spezifisch für die Rosazea konzipiert, was ihre Aussagekraft hinsichtlich der Rosazea-assoziierten Lebensqualität limitieren könnte. Eine präzisere Erfassung der Lebensqualität könnte durch den speziell für Rosazea entwickelten RosaQoL erfolgen, welcher aufgrund seiner höheren Sensibilität eine differenzierte Darstellung der krankheitsbedingten Einschränkungen ermöglichen soll [320].

Der in unserer Pilotstudie eingesetzte IGA bietet eine umfassende Einschätzung des Gesamtzustandes durch eine kombinierte Beurteilung von Erythem und entzündlichen Läsionen (siehe Tabelle 2). Der Gesamtscore ergibt sich dabei aber aus dem höheren Einzelscore. Dies erschwert eine isolierte Betrachtung einzelner Symptome und eine

differenzierte Bewertung der Behandlungseffekte. Obwohl in unserer Studie kein signifikanter Unterschied in der IGA-Verbesserung zwischen der KAP behandelten Seite im Vergleich zur unbehandelten Seite nachgewiesen werden konnte ($p = 0,2$), legen die positiven Ergebnisse der sekundären Endpunkte (Anzahl der entzündlichen Läsionen und Erythem) nahe, dass KAP möglicherweise eine spezifische Wirkung auf einzelne Symptome sowohl des PPR- als auch ETR-Subtypens ausüben könnte. Da bei Patienten mit kombiniert auftretenden Rosazea-Symptomen häufig eine multimodale Therapie erforderlich ist [321], könnte KAP durch die potenzielle Wirkung auf Erythemgröße und entzündliche Läsionen zugleich einen therapeutischen Vorteil bieten und den Bedarf an kombinierten Behandlungen reduzieren.

Wie in der Studie von Karrer et al. [288], in der die Probanden mit Akne vulgaris eine verbesserte Ästhetik der mit KAP behandelten Seite am Ende der Behandlung sowie bis zu vier Wochen im Nachhinein beschrieben, bewerteten 75% der Probanden in unserer Pilotstudie in ihren Tagebucheinträgen die KAP-Behandlung durchweg positiv.

Trotz dieser positiven Bewertung der KAP-Anwendung, zeigte sich diese Zufriedenheit nicht in einer subjektiven Verbesserung der wahrgenommenen entzündlichen Läsionen und des Erythems (Kapitel 4.5).

Diese Diskrepanz zwischen der globalen Bewertung und der spezifischen Symptomwahrnehmung könnte darauf zurückzuführen sein, dass dermatologische Patienten ihre Hauterscheinungen als ausgeprägter wahrnehmen als medizinisches Fachpersonal [322]. Das verwendete Tagebuch (Anlage 1) sah keine differenzierte Bewertung zwischen Rötungsintensität und Erythemgröße vor, was zusätzlich dazu beigetragen haben könnte, dass Verbesserungen des Erythems nicht adäquat erfasst wurden. Dies legt nahe, dass die eingesetzten Skalen des Tagebuchs möglicherweise nicht empfindlich genug waren, um die für die Probanden relevanten Veränderungen der entzündlichen Läsionen und des Erythems adäquat zu erfassen. Trotz der gezielten Anpassung des für Rosazea-Betroffene entwickelten Instruments könnte der Einsatz weiterer, differenzierterer Instrumente erforderlich sein, um die subjektiven Symptome präziser abzubilden.

Die geringe Prävalenz unerwünschter Nebenwirkungen (Tabelle 4), die allesamt mild ausgeprägt und nur zum Teil auf KAP zurückzuführen waren, verdeutlicht das insgesamt gute Verträglichkeitsprofil der Anwendung. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der guten

Verträglichkeit unterschiedlicher Plasmaquellen, die in einer Vielzahl von Studien festgestellt wurde [323]. Langzeitdaten aus *in-vivo* Studien belegen ebenfalls die gute Toleranz von KAP bei der Behandlung von Hautläsionen [324, 325]. So wurden beispielsweise fünf Jahre nach der KAP-Wundbehandlung keine malignen Hautveränderungen oder Entzündungsreaktionen in den Plasma-behandelten Arealen beobachtet [325].

Auch das Erstlinienpräparat Metronidazol, welches häufig bei Rosazea eingesetzt wird, wies in Studien eine vergleichbar geringe Nebenwirkungsrate auf, wobei unter anderem Überempfindlichkeitsreaktionen, trockene Haut und Dysästhesie als mögliche Nebenwirkungen beschrieben wurden [115]. Im Gegensatz dazu ist die systemische Behandlung (Kapitel 1.1.4.2) mit Risiken verbunden, die systemischen Nebenwirkungen sowie die Entwicklung von Resistenzen bei langfristiger Anwendung umfassen [326, 327].

Die Bedeutung einer gut verträglichen Therapie wird in der Studie von Willams et al. deutlich [328]. Sie beobachteten höhere Rosazea-bedingte Gesundheitskosten bei Patienten mit therapiebedingten Nebenwirkungen [328]. Daher könnte die gute Verträglichkeit von KAP sich potenziell auf die Therapieadhärenz und -zufriedenheit der Patienten auswirken und so Therapiewechsel oder -abbrüche reduzieren. Allerdings ist die Aussagekraft der Verträglichkeit von KAP bei Rosazea in unserer Pilotstudie aufgrund der geringen Probandenzahl limitiert.

Die oben bereits erwähnte PDT gilt als sichere Rosazea-Therapie [169] und zeigt meist nur milde, transiente Nebenwirkungen [171]. Obwohl sowohl KAP als auch PDT eine gute Verträglichkeit aufweisen, liegt der entscheidende Vorteil der KAP-Therapie in ihrer Anwendungsfreundlichkeit. Im Gegensatz zur PDT kann KAP eigenständig von den Patienten genutzt werden kann und besticht durch eine schmerzfreie Anwendung und den mit der Behandlung verbundenen geringeren Zeitaufwand.

Die aktuelle deutsche Rosazea-Leitlinie empfiehlt bei therapieresistenter Rosazea eine kombinierte Behandlung [115]. Unterschiedliche Studien unterstreichen das Potenzial von KAP in Kombination mit anderen Therapieverfahren. Insbesondere in der Onkologie wird die Integration von KAP in eine multimodale Therapie intensiv untersucht [329-331]. Auch in der Dermatologie sind innovative Ansätze in Form von Kombinationstherapien mit KAP Gegenstand von Forschungsstudien [7].

In diesem Zusammenhang zeigte KAP eine Wirksamkeit in Kombination mit unterschiedlichen Lasersystemen (beispielweise fraktionierter CO₂-Laser) bei verschiedenen hyperproliferativen Hauterkrankungen (z.B. Lichen planus, Keloide) [332]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein vergleichbarer Ansatz von KAP und Laser auch bei der therapieresistenten phymatösen Rosazea in Betracht gezogen werden könnte.

Neben seiner direkten therapeutischen Wirkung besitzt KAP in der Kombinationstherapie das Potenzial, die Effektivität anderer Therapeutika zu steigern. So induziert die Applikation von KAP eine kurzfristige Veränderung der Hautpermeabilität, was potenziell die transdermale Penetration von Medikamenten verbessert [333, 334]. Beispielsweise erhöhte KAP durch transdermale Modifikation die Absorption eines Phytopharmakons bei psoriasiformer Dermatitis [335].

Da eine gestörte Hautbarriere sowohl bei atopischer Dermatitis als auch bei Rosazea eine pathophysiologische Rolle spielt (Kapitel 1.1.2.2) [104], rückt der potenzielle Einfluss von KAP auf die Barrierefunktion zunehmend in den Fokus. Bai et al. veranschaulichten den positiven Einfluss von KAP auf die Hautbarriere bei atopischer Dermatitis [336]. Angesichts dieser Gemeinsamkeit erscheint es plausibel, dass KAP auch bei Rosazea eine ähnliche unterstützende Wirkung auf die gestörte Hautbarriere entfaltet. Dies könnte nicht nur die Barrierefunktion stärken, sondern möglicherweise auch zur Linderung der Symptomatik beitragen. Angesichts der vielversprechenden Ergebnisse in anderen dermatologischen Indikationen und der potenziellen Synergieeffekte mit anderen Therapiemodalitäten, erscheint die weitere Untersuchung von KAP in der Kombinations-Behandlung der Rosazea als vielversprechender Forschungsansatz.

Unsere Pilotstudie weist mehrere Limitationen auf, die berücksichtigt werden sollten. Als monozentrische Studie mit geringer Probandenzahl ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse eingeschränkt. Obwohl die Geschlechterverteilung studienabhängig variiert, weist unsere Pilotstudie aufgrund der Überzahl an Frauen (siehe Tabelle 3) keine adäquate Verteilung im Vergleich zur allgemeinen Geschlechtsprävalenz (Kapitel 1.1.1) [16] auf.

Zudem können Anwendungsfehler (inklusive Anwendung auf beiden Gesichtshälften) trotz ausführlicher Instruktionen bei Studienbeginn nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auch der nur bedingt kontrollierbare Einfluss von Triggerfaktoren beeinflusst die

Studienergebnisse. Jedoch werden durch das Split-Face-Studiendesign diese Einflüsse abgemildert, da beide Gesichtshälften den gleichen Bedingungen unterliegen.

Darüber hinaus wurde in der Studie der DLQI anstelle eines speziell für Rosazea entwickelten Lebensqualität-Instruments eingesetzt. Obwohl die Verwendung des DLQI gemäß der Empfehlungen der EADV zulässig ist [283], könnten speziell für die Rosazea-entwickelte Lebensqualitäts-Instrumente, wie der RosaQoL, den Vorteil bieten, eine höhere Sensibilität für die Lebensqualität von Rosazea-Patienten aufzuweisen [337].

Die Bestimmung der Rötungsintensität und Erythemgröße mittels ImageJ® stellt eine innovative Methode dar [284]. Logger et al. [284] stellten allerdings nur eine schwache Korrelation zwischen einem klinischen, fünfstufigen Score zur Beurteilung der Erythemschwere im Gesicht (*clinical erythema severity assessment* Score) und $\Delta\alpha$ (Rangkorrelation nach Spearman $R_s = 0,30$, $p = 0,007$) fest, was auf einen Optimierungsbedarf hindeuten könnte.

Tao et al. schlugen eine alternative Methode zur Quantifizierung des Gesichtserythems bei Rosazea vor, indem sie das Programm ImageJ® in Kombination mit dem nichtinvasiven VISIA®-System (multispektrale Bildgebung mit digitaler Analyse) [338] zur Analyse der Rötungsintensität nutzten [339]. Diese Methode zeigte eine hohe Übereinstimmung mit klinisch erhobenen Scores. Aufgrund der hohen Anschaffungskosten wurde in der vorliegenden Pilotstudie auf den Einsatz des VISIA®-Systems verzichtet.

Obwohl inzwischen eine neue Klassifikation vorliegt, die auf der Differenzierung nach diagnostischen, Major- und Minor-Symptomen basiert und eine individuellere sowie detailliertere Erfassung der Rosazea-Symptome ermöglichen soll, findet diese Einteilung in aktuellen Studien bisher kaum Anwendung [302, 340, 341]. Um eine bessere Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit vorliegenden Studien zur Rosazea zu gewährleisten, welche die „alte“ Klassifikation nach Subtypen verwendeten, wurde daher die bisher etablierte Klassifikation nach Subtypen verwendet.

Als Limitation ist zudem die eingeschränkte statistische Aussagekraft kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Durch eine hohe Varianz kann trotz klinisch erkennbarer Zusammenhänge

nicht immer eine statistische Signifikanz erzielt werden. Daher belegt ein nicht signifikanter p -Wert nicht zwingend die Nullhypothese bedingt durch die geringe Probandenzahl. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz sollte daher neben statischen Ergebnissen auch die klinische Einschätzung berücksichtigt und diskutiert werden.

Angesichts der aufgezeigten Wirksamkeit von KAP bei Rosazea stellt sich die Frage, inwieweit KAP bereits gegenwärtig als therapeutische Option zur routinemäßigen Behandlung der Rosazea in Betracht gezogen werden kann.

Obwohl KAP bereits für die Therapie chronischer Wunden etabliert ist und in der AWMF S2k-Leitlinie „Rationaler therapeutischer Einsatz von kaltem physikalischem Plasma“ [183] empfohlen wird, wird die Behandlung bisher nicht von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland erstattet. Ein weiteres Hindernis für die routinemäßige Anwendung der KAP-Therapie stellt somit die fehlende Kostenübernahme dar. Zudem erfordert der regelmäßige Austausch des Spacers zusätzliche finanzielle Aufwendungen, die die Gesamtkosten der Behandlung weiter erhöhen.

Interessanterweise zeigen Beikert et al. [342], dass Rosazea-Patienten insbesondere bei schwerer Ausprägung bereit sind, für wirksame Therapien höhere finanzielle Mittel aufzuwenden. Dies deutet auf eine grundsätzliche Offenheit für innovative Behandlungsansätze wie die KAP-Therapie hin. Die Etablierung von IPL in China belegt, dass auch kostenintensivere Verfahren bei nachgewiesener Wirksamkeit akzeptiert werden [343]. Eine zunehmende klinische Anwendung der KAP-Therapie könnte in Zukunft die Entwicklung kostengünstigerer Geräte fördern und somit die Zugänglichkeit für eine breitere Patientengruppe verbessern.

Obwohl die aktuelle Rosazea-Behandlung primär auf von Krankenkassen finanzierten Therapien basiert und die Zulassung weiterer Medikamente erwartet wird [344], signalisiert das Interesse der Studienteilnehmer an KAP die Nachfrage nach innovativen Behandlungsalternativen. Mit fortschreitender klinischer Forschung, die auch die möglichen Synergieeffekte von KAP mit etablierten Verfahren untersucht, und optimierten Kostenstrukturen könnte KAP in der Zukunft eine vielversprechende Behandlungsoption für Rosazea darstellen.

6. Zusammenfassung

Rosazea ist eine häufige dermatologische Erkrankung, die sich durch verschiedene klinische Subtypen manifestiert, darunter die erythemato-teleangiektatische, papulo-pustulöse, phymatöse und okuläre Rosazea.

Die Rosazea ist durch eine komplexe Pathogenese gekennzeichnet, bei der verschiedene interagierende Faktoren zur Entstehung und Ausprägung der unterschiedlichen Symptome beitragen. Neben einer genetischen Prädisposition und neurovaskulärer Dysregulation wird insbesondere eine inflammatorische Komponente vermutet. Die Behandlung dieser chronischen Hauterkrankung stellt sowohl für Patienten als auch für Ärzte eine Herausforderung dar, da häufig eine multimodale Therapie erforderlich ist, um die Vielzahl der Symptome adäquat zu adressieren. Neben der Identifikation und Vermeidung auslösender Faktoren sowie der Implementierung einer reizarmen Hautpflege und Lichtschutzmaßnahmen, kommen verschiedene topische und systemische Therapeutika zum Einsatz. Trotz der Vielzahl verfügbarer therapeutischer Optionen bleibt der Behandlungserfolg mitunter begrenzt, was die Notwendigkeit neuer Behandlungsansätze unterstreicht.

KAP ist eine innovative, vielseitig einsetzbare Therapie, die sich durch seine immunmodulierenden, antimikrobiellen, antitumoralen und vasomodulierenden Eigenschaften auszeichnet. Die positive Wirkung von kaltem Plasma auf unterschiedliche Erkrankungen mit pathophysiologischen Mechanismen, die auch bei der Rosazea eine Rolle spielen, wurde durch verschiedene Studien belegt. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen haben wir in einer Pilotstudie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von KAP bei der Behandlung von Rosazea evaluiert.

Im Rahmen unserer Pilotstudie konnten wir nachweisen, dass KAP eine signifikante Verbesserung entzündlicher Läsionen sowie eine Reduktion der Erythemgröße bewirkt. Dies ging mit einer Verbesserung der hautbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer einher. Ergänzend wurde die KAP-Therapie im wöchentlichen Patienten-Tagebuch subjektiv positiv bewertet, was die Akzeptanz und Zufriedenheit der Probanden widerspiegelt.

Die positiven Ergebnisse dieser Pilotstudie könnten das Interesse für weiterführende Studien wecken. Diese sollten nicht nur darauf abzielen, die Ergebnisse zu validieren, sondern auch

die kombinierte Anwendung von KAP mit anderen, etablierten Therapieansätzen untersuchen. Ein vertieftes Verständnis der Synergieeffekte könnte das therapeutische Potenzial von KAP bei der Rosazea erheblich erweitern.

7. Literaturverzeichnis

1. Debersaques, J., *Historical notes on (Acne) rosacea*. Eur J Dermatol, 1995. **5**: 16-22.
2. Wilson, J.R. Rosacea in Early English Medicine [Internet]. [Letzter Zugriff am 14.02.2025]. Verfügbar unter: <https://wilson.fas.harvard.edu/stigma-in-shakespeare/rosacea-in-early-english-medicine>.
3. Rainer, B.M., Kang, S., and Chien, A.L., *Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment*. Dermatoendocrinol, 2017. **9**: e1361574.
4. Geng, R.S.Q., Bourkas, A.N., Mufti, A., and Sibbald, R.G., *Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates*. J Cutan Med Surg, 2024. **28**: 178-189.
5. Ma, Y., Sun, T., Ren, K., Min, T., Xie, X., Wang, H., Xu, G., Dang, C., and Zhang, H., *Applications of cold atmospheric plasma in immune-mediated inflammatory diseases via redox homeostasis: evidence and prospects*. Heliyon, 2023. **9**: e22568.
6. Khalaf, A.T., Abdalla, A.N., Ren, K., and Liu, X., *Cold atmospheric plasma (CAP): a revolutionary approach in dermatology and skincare*. Eur J Med Res, 2024. **29**: 487.
7. Tan, F., Wang, Y., Zhang, S., Shui, R., and Chen, J., *Plasma Dermatology: Skin Therapy Using Cold Atmospheric Plasma*. Front Oncol, 2022. **12**: 918484.
8. Emmert, S., van Welzen, A., Masur, K., Gerling, T., Bekeschus, S., Eschenburg, C., Wahl, P., Bernhardt, T., Schäfer, M., Semmler, M.L., Grabow, N., Fischer, T., Thiem, A., Jung, O., and Boeckmann, L., *Kaltes Atmosphärendruckplasma zur Behandlung akuter und chronischer Wunden*. Hautarzt, 2020. **71**: 855-862.
9. Gan, L., Jiang, J., Duan, J.W., Wu, X.J.Z., Zhang, S., Duan, X.R., Song, J.Q., and Chen, H.X., *Cold atmospheric plasma applications in dermatology: A systematic review*. J Biophotonics, 2021. **14**: e202000415.
10. Augustin, M., Herberger, K., Hintzen, S., Heigel, H., Franzke, N., and Schafer, I., *Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers*. Br J Dermatol, 2011. **165**: 865-73.
11. Gallo, R.L., Granstein, R.D., Kang, S., Mannis, M., Steinhoff, M., Tan, J., and Thiboutot, D., *Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee*. J Am Acad Dermatol, 2018. **78**: 148-155.
12. Heisig, M. and Reich, A., *Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2018. **11**: 103-107.
13. Höpfner, A. Eine retrospektive Studie der Epidemiologie von Rosazea-Patienten der Jahre 2012-2014 aus der Ambulanz der Dermatologischen Klinik der LMU München [Dissertation]. Medizinische Fakultät LMU München; 2020.
14. Gether, L., Overgaard, L.K., Egeberg, A., and Thyssen, J.P., *Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol, 2018. **179**: 282-289.
15. Zierl, S., Guertler, A., Hildebrand, J.A., Clanner-Engelshofen, B.M., French, L.E., and Reinholz, M., *A comprehensive epidemiological study of rosacea in Germany*. Eur J Dermatol, 2021. **31**: 744-751.
16. Hilbring, C., Augustin, M., Kirsten, N., and Mohr, N., *Epidemiology of rosacea in a population-based study of 161,269 German employees*. Int J Dermatol, 2022. **61**: 570-576.
17. Kyriakis, K.P., Palamaras, I., Terzoudi, S., Emmanuelides, S., Michailides, C., and Pagana, G., *Epidemiologic aspects of rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**: 918-9.

18. Fitzpatrick, T.B., *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI*. Arch Dermatol, 1988. **124**: 869-71.
19. Maliyar, K. and Abdulla, S.J., *Dermatology: how to manage rosacea in skin of colour*. Drugs Context, 2022. **11**.
20. Alexis, A.F., Callender, V.D., Baldwin, H.E., Desai, S.R., Rendon, M.I., and Taylor, S.C., *Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience*. J Am Acad Dermatol, 2019. **80**: 1722-1729 e7.
21. Dlova, N.C. and Mosam, A., *Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI*. Clin Exp Dermatol, 2017. **42**: 670-673.
22. Awosika, O. and Oussedik, E., *Genetic Predisposition to Rosacea*. Dermatol Clin, 2018. **36**: 87-92.
23. Kumar, A.M., Shih, Y.-H., and Chang, A.L.S., *Genetics of Rosacea*, in *Rosacea*, J.H. Cary and H.I. Maibach, Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. 23-34.
24. Aponte, J.L., Chiano, M.N., Yerges-Armstrong, L.M., Hinds, D.A., Tian, C., Gupta, A., Guo, C., Fraser, D.J., Freudenberg, J.M., Rajpal, D.K., Ehm, M.G., and Waterworth, D.M., *Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes*. Hum Mol Genet, 2018. **27**: 2762-2772.
25. Steinhoff, M., Schaubert, J., and Leyden, J.J., *New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**: S15-26.
26. Wu, W.H., Geng, H., Cho, E., Eliassen, A.H., Drucker, A.M., Li, T.Y., Qureshi, A.A., and Li, W.Q., *Reproductive and hormonal factors and risk of incident rosacea among US White women*. J Am Acad Dermatol, 2022. **87**: 138-140.
27. Steinhoff, M., Buddenkotte, J., Aubert, J., Sulk, M., Novak, P., Schwab, V.D., Mess, C., Cevikbas, F., Rivier, M., Carlván, I., Deret, S., Rosignoli, C., Metze, D., Luger, T.A., and Voegel, J.J., *Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea*. J Invest Dermatol Symp Proc, 2011. **15**: 2-11.
28. Chen, C., Wang, P., Zhang, L., Liu, X., Zhang, H., Cao, Y., Wang, X., and Zeng, Q., *Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates*. Biomedicines, 2023. **11**.
29. Woo, Y.R., Lim, J.H., Cho, D.H., and Park, H.J., *Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition*. Int J Mol Sci, 2016. **17**.
30. Aldrich, N., Gerstenblith, M., Fu, P., Tuttle, M.S., Varma, P., Gotow, E., Cooper, K.D., Mann, M., and Popkin, D.L., *Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins*. JAMA Dermatol, 2015. **151**: 1213-9.
31. Chang, A.L.S., Raber, I., Xu, J., Li, R., Spitale, R., Chen, J., Kiefer, A.K., Tian, C., Eriksson, N.K., Hinds, D.A., and Tung, J.Y., *Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study*. J Invest Dermatol, 2015. **135**: 1548-1555.
32. Erlich, H., Valdes, A.M., Noble, J., Carlson, J.A., Varney, M., Concannon, P., Mychaleckyj, J.C., Todd, J.A., Bonella, P., Fear, A.L., Lavant, E., Louey, A., and Moonsamy, P., *HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families*. Diabetes, 2008. **57**: 1084-92.
33. Li, M., He, S.X., He, Y.X., Hu, X.H., and Zhou, Z., *Detecting potential causal relationship between inflammatory bowel disease and rosacea using bi-directional Mendelian randomization*. Sci Rep, 2023. **13**: 14910.
34. Han, J., Kraft, P., Nan, H., Guo, Q., Chen, C., Qureshi, A., Hankinson, S.E., Hu, F.B., Duffy, D.L., Zhao, Z.Z., Martin, N.G., Montgomery, G.W., Hayward, N.K., Thomas, G., Hoover,

- R.N., Chanock, S., and Hunter, D.J., *A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation*. PLoS Genet, 2008. **4**: e1000074.
35. Weidinger, S., Willis-Owen, S.A., Kamatani, Y., Baurecht, H., Morar, N., Liang, L., Edser, P., Street, T., Rodriguez, E., O'Regan, G.M., Beattie, P., Fölster-Holst, R., Franke, A., Novak, N., Fahy, C.M., Winge, M.C., Kabesch, M., Illig, T., Heath, S., Söderhäll, C., Melén, E., Pershagen, G., Kere, J., Bradley, M., Lieden, A., Nordenskjöld, M., Harper, J.I., McLean, W.H., Brown, S.J., Cookson, W.O., Lathrop, G.M., Irvine, A.D., and Moffatt, M.F., *A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis*. Hum Mol Genet, 2013. **22**: 4841-56.
 36. Xiao, W., Li, J., Huang, X., Zhu, Q., Liu, T., Xie, H., Deng, Z., and Tang, Y., *Mediation roles of neutrophils and high-density lipoprotein (HDL) on the relationship between HLA-DQB1 and rosacea*. Ann Med, 2022. **54**: 1530-1537.
 37. Egeberg, A., Hansen, P.R., Gislason, G.H., and Thyssen, J.P., *Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2016. **74**: 667-72 e1.
 38. Wang, Y., Chen, J., Shen, Z.Y., Zhang, J., Zhu, Y.J., and Xia, X.Q., *Screening of Diagnostic Biomarkers and Immune Infiltration Characteristics Linking Rheumatoid Arthritis and Rosacea Based on Bioinformatics Analysis*. J Inflamm Res, 2024. **17**: 5177-5195.
 39. Yamasaki, K., Di Nardo, A., Bardan, A., Murakami, M., Ohtake, T., Coda, A., Dorschner, R.A., Bonnart, C., Descargues, P., Hovnanian, A., Morhenn, V.B., and Gallo, R.L., *Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea*. Nat Med, 2007. **13**: 975-80.
 40. Yamasaki, K., Kanada, K., Macleod, D.T., Borkowski, A.W., Morizane, S., Nakatsuji, T., Cogen, A.L., and Gallo, R.L., *TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes*. J Invest Dermatol, 2011. **131**: 688-97.
 41. Yamasaki, K. and Gallo, R.L., *Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity*. J Invest Dermatol Symp Proc, 2011. **15**: 12-5.
 42. Schaubert, J., Dorschner, R.A., Coda, A.B., Büchau, A.S., Liu, P.T., Kiken, D., Helfrich, Y.R., Kang, S., Elalieh, H.Z., Steinmeyer, A., Zügel, U., Bikle, D.D., Modlin, R.L., and Gallo, R.L., *Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism*. J Clin Invest, 2007. **117**: 803-11.
 43. Melnik, B.C., *Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis*. Exp Dermatol, 2014. **23**: 868-73.
 44. Park, K., Elias, P.M., Oda, Y., Mackenzie, D., Mauro, T., Holleran, W.M., and Uchida, Y., *Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway*. J Biol Chem, 2011. **286**: 34121-30.
 45. Yamasaki, K., Schaubert, J., Coda, A., Lin, H., Dorschner, R.A., Schechter, N.M., Bonnart, C., Descargues, P., Hovnanian, A., and Gallo, R.L., *Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin*. FASEB J, 2006. **20**: 2068-80.
 46. Meyer-Hoffert, U. and Schröder, J.-M., *Epidermal Proteases in the Pathogenesis of Rosacea*. JIDSP, 2011. **15**: 16-23.
 47. Two, A.M., Wu, W., Gallo, R.L., and Hata, T.R., *Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors*. J Am Acad Dermatol, 2015. **72**: 749-58; quiz 759-60.

48. Deng, Z., Chen, M., Liu, Y., Xu, S., Ouyang, Y., Shi, W., Jian, D., Wang, B., Liu, F., Li, J., Shi, Q., Peng, Q., Sha, K., Xiao, W., Liu, T., Zhang, Y., Zhang, H., Wang, Q., Sun, L., Xie, H., and Li, J., *A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea*. EMBO Mol Med, 2021. **13**: e13560.
49. Yang, F., Wang, L., Song, D., Zhang, L., Wang, X., Du, D., and Jiang, X., *Signaling pathways and targeted therapy for rosacea*. Front Immunol, 2024. **15**: 1367994.
50. Yang, B., Good, D., Mosaib, T., Liu, W., Ni, G., Kaur, J., Liu, X., Jessop, C., Yang, L., Fadhil, R., Yi, Z., and Wei, M.Q., *Significance of LL-37 on Immunomodulation and Disease Outcome*. Biomed Res Int, 2020. **2020**: 8349712.
51. Salvado, M.D., Di Gennaro, A., Lindbom, L., Agerberth, B., and Haeggström, J.Z., *Cathelicidin LL-37 induces angiogenesis via PGE2-EP3 signaling in endothelial cells, in vivo inhibition by aspirin*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**: 1965-72.
52. Muto, Y., Wang, Z., Vanderberghe, M., Two, A., Gallo, R.L., and Di Nardo, A., *Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea*. J Invest Dermatol, 2014. **134**: 2728-2736.
53. Wang, L., Wang, Y.-J., Hao, D., Wen, X., Du, D., He, G., and Jiang, X., *The Theranostics Role of Mast Cells in the Pathophysiology of Rosacea*. Front Med, 2020. **6**.
54. Robert, S., Gicquel, T., Victoni, T., Valença, S., Barreto, E., Bailly-Maître, B., Boichot, E., and Lagente, V., *Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis*. Biosci Rep, 2016. **36**.
55. Choi, J.E. and Di Nardo, A., *Skin neurogenic inflammation*. Semin Immunopathol, 2018. **40**: 249-259.
56. Li, Y., Shan, Z., Yang, B., Yang, D., Men, C., Cui, Y., and Wu, J., *Cathelicidin LL37 Promotes Epithelial and Smooth-Muscle-Like Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells through the Wnt/ β -Catenin and NF- κ B Pathways*. Biochemistry (Mosc), 2017. **82**: 1336-1345.
57. Harden, J.L., Shih, Y.H., Xu, J., Li, R., Rajendran, D., Hofland, H., and Chang, A.L.S., *Paired Transcriptomic and Proteomic Analysis Implicates IL-1 β in the Pathogenesis of Papulopustular Rosacea Explants*. J Invest Dermatol, 2021. **141**: 800-809.
58. Chen, M., Xie, H., Chen, Z., Xu, S., Wang, B., Peng, Q., Sha, K., Xiao, W., Liu, T., Zhang, Y., Li, J., and Deng, Z., *Thalidomide ameliorates rosacea-like skin inflammation and suppresses NF- κ B activation in keratinocytes*. Biomed Pharmacother, 2019. **116**: 109011.
59. Salzer, S., Kresse, S., Hirai, Y., Koglin, S., Reinholz, M., Ruzicka, T., and Schaubert, J., *Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: Possible implications for rosacea*. J Dermatol Sci, 2014. **76**: 173-179.
60. Blevins, H.M., Xu, Y., Bibby, S., and Zhang, S., *The NLRP3 Inflammasome Pathway: A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases*. Front Aging Neurosci, 2022. **14**.
61. Yoon, S.H., Hwang, I., Lee, E., Cho, H.J., Ryu, J.H., Kim, T.G., and Yu, J.W., *Antimicrobial Peptide LL-37 Drives Rosacea-Like Skin Inflammation in an NLRP3-Dependent Manner*. J Invest Dermatol, 2021. **141**: 2885-2894 e5.
62. Van Den Eeckhout, B., Tavernier, J., and Gerlo, S., *Interleukin-1 as Innate Mediator of T Cell Immunity*. Front Immunol, 2020. **11**: 621931.
63. Buhl, T., Sulk, M., Nowak, P., Buddenkotte, J., McDonald, I., Aubert, J., Carlavan, I., Deret, S., Reiniche, P., Rivier, M., Voegel, J.J., and Steinhoff, M., *Molecular and*

- Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways.* J Invest Dermatol, 2015. **135**: 2198-2208.
64. Peric, M., Koglin, S., Kim, S.M., Morizane, S., Besch, R., Prinz, J.C., Ruzicka, T., Gallo, R.L., and Schaubert, J., *IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes.* J Immunol, 2008. **181**: 8504-12.
 65. Maden, S., *Rosacea: An Overview of Its Etiological Factors, Pathogenesis, Classification and Therapy Options.* Dermato, 2023. **3**: 241-262.
 66. Minns, D., Smith, K.J., Alessandrini, V., Hardisty, G., Melrose, L., Jackson-Jones, L., MacDonald, A.S., Davidson, D.J., and Gwyer Findlay, E., *The neutrophil antimicrobial peptide cathelicidin promotes Th17 differentiation.* Nat Commun, 2021. **12**: 1285.
 67. Zhang, C., Jin, H., Kang, Y., Wu, Y., Zheng, R., Zhang, Z., Xu, H., Cai, W., Gao, X., Liu, H., Mao, N., and Yang, J., *IL-17A-neutralizing antibody ameliorates inflammation and fibrosis in rosacea by antagonizing the CXCL5/CXCR2 axis.* FASEB J, 2024. **38**: e70096.
 68. Sun, Y.H., Man, X.Y., Xuan, X.Y., Huang, C.Z., Shen, Y., and Lao, L.M., *Tofacitinib for the treatment of erythematotelangiectatic and papulopustular rosacea: A retrospective case series.* Dermatol Ther, 2022. **35**: e15848.
 69. Meng, X., Zhong, Y., Kuang, X., Zhang, Y., Yang, L., Cai, Y., Wang, F., He, F., Xie, H., Wang, B., and Li, J., *Targeting the STAT3/IL-36G signaling pathway can be a promising approach to treat rosacea.* J Adv Res, 2024.
 70. Li, G., Tang, X., Zhang, S., Deng, Z., Wang, B., Shi, W., Xie, H., Liu, B., and Li, J., *Aging-Conferred SIRT7 Decline Inhibits Rosacea-Like Skin Inflammation by Modulating Toll-Like Receptor 2–NF-kappaB Signaling.* J Invest Dermatol, 2022. **142**: 2580-2590 e6.
 71. Rodrigues-Braz, D., Zhao, M., Yesilirmak, N., Aractingi, S., Behar-Cohen, F., and Bourges, J.L., *Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models.* Mol Vis, 2021. **27**: 323-353.
 72. Tu, K.Y., Jung, C.J., Shih, Y.H., and Chang, A.L.S., *Therapeutic strategies focusing on immune dysregulation and neuroinflammation in rosacea.* Front Immunol, 2024. **15**: 1403798.
 73. Liang, J., Chen, Y., Wang, Z., Wang, Y., Mu, S., Zhang, D., Wang, Z., and Zeng, W., *Exploring the association between rosacea and acne by integrated bioinformatics analysis.* Sci Rep, 2024. **14**: 3065.
 74. Cai, Y., Xue, F., Quan, C., Qu, M., Liu, N., Zhang, Y., Fleming, C., Hu, X., Zhang, H.G., Weichselbaum, R., Fu, Y.X., Tieri, D., Rouchka, E.C., Zheng, J., and Yan, J., *A Critical Role of the IL-18-IL-1R Signaling Pathway in Skin Inflammation and Psoriasis Pathogenesis.* J Invest Dermatol, 2019. **139**: 146-156.
 75. Baliwag, J., Barnes, D.H., and Johnston, A., *Cytokines in psoriasis.* Cytokine, 2015. **73**: 342-50.
 76. Lauffer, F., Eyerich, K., Boehncke, W.-H., Asadullah, K., Beissert, S., Ghoreschi, K., and Schön, M.P., *Zytokine der IL-17-Familie bei der Psoriasis.* J Dtsch Dermatol Ges, 2020. **18**: 675-681.
 77. Liu, F.-T., Goodarzi, H., and Chen, H.-Y., *IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis.* Clin Rev Allergy Immunol, 2011. **41**: 298-310.
 78. Huang, Y., Zhao, C., Zheng, G., Yuan, Y., Gong, L., Liu, R., and An, J., *Dictamine Ameliorates DNFB-Induced Atopic Dermatitis Like Skin Lesions in Mice by Inhibiting M1 Macrophage Polarization and Promoting Autophagy.* Biol Pharm Bull, 2024. **47**: 175-186.

79. Holmes, A.D., *Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**: 1025-32.
80. Wei, F., Li, L., Kong, Y., Yan, X., Varghese, K.J., Zhang, S., Jiang, J., Chai, B., and Chen, H., *Evidence for the clinical association between Demodex and rosacea : a review*. Dermatology, 2023.
81. Casas, C., Paul, C., Lahfa, M., Livideanu, B., Lejeune, O., Alvarez-Georges, S., Saint-Martory, C., Degouy, A., Mengeaud, V., Ginisty, H., Durbise, E., Schmitt, A.M., and Redoules, D., *Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation*. Exp Dermatol, 2012. **21**: 906-10.
82. Forton, F.M.N., *Rosacea, an infectious disease: why rosacea with papulopustules should be considered a demodicosis. A narrative review*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022. **36**: 987-1002.
83. Buddenkotte, J. and Steinhoff, M., *Recent advances in understanding and managing rosacea*. F1000Res, 2018. **7**.
84. Koller, B., Muller-Wiefel, A.S., Rupec, R., Korting, H.C., and Ruzicka, T., *Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes*. PLoS One, 2011. **6**: e16594.
85. Yang, X., *Relationship between Helicobacter pylori and Rosacea: review and discussion*. BMC Infect Dis, 2018. **18**: 318.
86. Saleh, P., Naghavi-Behzad, M., Herizchi, H., Mokhtari, F., Mirza-Aghazadeh-Attari, M., and Piri, R., *Effects of Helicobacter pylori treatment on rosacea: A single-arm clinical trial study*. J Dermatol, 2017. **44**: 1033-1037.
87. Wlaschek, M., Bolsen, K., Herrmann, G., Schwarz, A., Wilmroth, F., Heinrich, P.C., Goerz, G., and Scharffetter-Kochanek, K., *UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived-collagenase by IL-6: a possible mechanism in dermal photodamage?* J Invest Dermatol, 1993. **101**: 164-8.
88. Cribier, B., *Rosacea under the microscope: characteristic histological findings*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**: 1336-43.
89. Harijith, A., Ebenezer, D.L., and Natarajan, V., *Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation*. Front Physiol, 2014. **5**: 352.
90. Wladis, E.J. and Adam, A.P., *Immune signaling in rosacea*. Ocul Surf, 2021. **22**: 224-229.
91. Wu, S. and Tong, L., *Differential Signaling Circuits in Regulation of Ultraviolet C Light-induced Early- and Late-phase Activation of NF- κ B*. J Photochem Photobiol, 2010. **86**: 995-999.
92. Peng, Q., Sha, K., Liu, Y., Chen, M., Xu, S., Xie, H., Deng, Z., and Li, J., *mTORC1-Mediated Angiogenesis is Required for the Development of Rosacea*. Front Cell Dev Biol, 2021. **9**: 751785.
93. Sulk, M., Seeliger, S., Aubert, J., Schwab, V.D., Cevikbas, F., Rivier, M., Nowak, P., Voegel, J.J., Buddenkotte, J., and Steinhoff, M., *Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea*. J Invest Dermatol, 2012. **132**: 1253-62.
94. Mehta, D. and Granstein, R.D., *Immunoregulatory Effects of Neuropeptides on Endothelial Cells: Relevance to Dermatological Disorders*. Dermatology, 2019. **235**: 175-186.
95. O'Connor, T.M., O'Connell, J., O'Brien, D.I., Goode, T., Bredin, C.P., and Shanahan, F., *The role of substance P in inflammatory disease*. J Cell Physiol, 2004. **201**: 167-80.

96. Marek-Jozefowicz, L., Nedoszytko, B., Grochocka, M., Zmijewski, M.A., Czajkowski, R., Cubala, W.J., and Slominski, A.T., *Molecular Mechanisms of Neurogenic Inflammation of the Skin*. Int J Mol Sci, 2023. **24**.
97. Shi, X., Wang, L., Li, X., Sahbaie, P., Kingery, W.S., and Clark, J.D., *Neuropeptides contribute to peripheral nociceptive sensitization by regulating interleukin-16 production in keratinocytes*. Anesth Analg, 2011. **113**: 175-83.
98. Pernow, B., *Substance P*. Pharmacol Rev, 1983. **35**: 85-141.
99. Peng, Q., Sha, K., Liu, Y., Chen, M., Xu, S., Xie, H., Deng, Z., and Li, J., *mTORC1-Mediated Angiogenesis is Required for the Development of Rosacea*. Front Cell Dev Biol, 2021. **9**.
100. Koczulla, R., von Degenfeld, G., Kupatt, C., Krötz, F., Zahler, S., Gloe, T., Issbrücker, K., Unterberger, P., Zaiou, M., Lebherz, C., Karl, A., Raake, P., Pfosser, A., Boekstegers, P., Welsch, U., Hiemstra, P.S., Vogelmeier, C., Gallo, R.L., Clauss, M., and Bals, R., *An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18*. J Clin Invest, 2003. **111**: 1665-72.
101. Addor, F.A., *Skin barrier in rosacea*. An Bras Dermatol, 2016. **91**: 59-63.
102. Wang, Y., Wang, B., Huang, Y., Li, Y., Yan, S., Xie, H., Zhang, Y., and Li, J., *Multi-Transcriptomic Analysis and Experimental Validation Implicate a Central Role of STAT3 in Skin Barrier Dysfunction Induced Aggravation of Rosacea*. J Inflamm Res, 2022. **15**: 2141-2156.
103. Darlenski, R., Kazandjieva, J., Tsankov, N., and Fluhr, J.W., *Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea*. Exp Dermatol, 2013. **22**: 752-753.
104. Medgyesi, B., Dajnoki, Z., Béke, G., Gáspár, K., Szabó, I.L., Janka, E.A., Pólska, S., Hendrik, Z., Méhes, G., Törőcsik, D., Bíró, T., Kapitány, A., and Szegedi, A., *Rosacea Is Characterized by a Profoundly Diminished Skin Barrier*. J Invest Dermatol, 2020. **140**: 1938-1950.e5.
105. Shi, V.Y., Leo, M., Hassoun, L., Chahal, D.S., Maibach, H.I., and Sivamani, R.K., *Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses*. J Am Acad Dermatol, 2015. **73**: 856-63.
106. Lacey, N., Russell-Hallinan, A., Zouboulis, C.C., and Powell, F.C., *Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea*. Br J Dermatol, 2018. **179**: 420-430.
107. Mattii, M., Lovaszi, M., Garzorz, N., Atenhan, A., Quaranta, M., Lauffer, F., Konstantinow, A., Kupper, M., Zouboulis, C.C., Kemeny, L., Eyerich, K., Schmidt-Weber, C.B., Torocsik, D., and Eyerich, S., *Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells*. Br J Dermatol, 2018. **178**: 722-730.
108. Wilkin, J., Dahl, M., Detmar, M., Drake, L., Feinstein, A., Odom, R., and Powell, F., *Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**: 584-587.
109. Del Rosso, J.Q., *Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema*. J Clin Aesthet Dermatol, 2012. **5**: 16-25.
110. Culp, B. and Scheinfeld, N., *Rosacea: a review*. P t, 2009. **34**: 38-45.
111. Tavassoli, S., Wong, N., and Chan, E., *Ocular manifestations of rosacea: A clinical review*. Clin Exp Ophthalmol, 2021. **49**: 104-117.

112. Schaller, M., Almeida, L.M.C., Bewley, A., Cribier, B., Del Rosso, J., Dlova, N.C., Gallo, R.L., Granstein, R.D., Kautz, G., Mannis, M.J., Micali, G., Oon, H.H., Rajagopalan, M., Steinhoff, M., Tanghetti, E., Thiboutot, D., Troielli, P., Webster, G., Zierhut, M., van Zuuren, E.J., and Tan, J., *Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel*. Br J Dermatol, 2020. **182**: 1269-1276.
113. Wilkin, J.K. and McGee, J.S., *Introduction to Clinical Rosacea*, in *Rosacea*, J.H. Cary and H.I. Maibach, Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. 1-13.
114. Weinkle, A.P., Doktor, V., and Emer, J., *Update on the Management of Rosacea*. Plast Surg Nurs, 2015. **35**: 184-202.
115. Clanner-Engelshofen, B.M., Bernhard, D., Dargatz, S., Flaig, M.J., Gieler, U., Kinberger, M., Klovekorn, W., Kuna, A.C., Lauchli, S., Lehmann, P., Nast, A., Pleyer, U., Schaller, M., Schofer, H., Steinhoff, M., Schwennesen, T., Werner, R.N., Zierhut, M., and Reinholz, M., *S2k-Leitlinie: Rosazea*. J Dtsch Dermatol Ges, 2022. **20**: 1147-1167.
116. Tan, J. and Berg, M., *Rosacea: current state of epidemiology*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**: S27-35.
117. Barakji, Y.A., Ronnstad, A.T.M., Christensen, M.O., Zachariae, C., Wienholtz, N.K.F., Halling, A.S., Maul, J.T., Thomsen, S.F., Egeberg, A., and Thyssen, J.P., *Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Dermatol, 2022. **158**: 617-625.
118. Moore, A., Kempers, S., Murakawa, G., Weiss, J., Tauscher, A., Swinyer, L., Liu, H., and Leoni, M., *Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study*. J Drugs Dermatol, 2014. **13**: 56-61.
119. Liu, F., Zhou, Q., Wang, H., Fu, H., Li, Y., Tao, M., Luo, H., and Cao, Y., *Efficacy and safety of oxymetazoline for the treatment of rosacea: A meta-analysis*. J Cosmet Dermatol, 2023. **22**: 2408-2419.
120. Dahl, M.V., Jarratt, M., Kaplan, D., Tuley, M.R., and Baker, M.D., *Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**: 723-30.
121. Rizzo, A., Paolillo, R., Guida, L., Annunziata, M., Bevilacqua, N., and Tufano, M.A., *Effect of metronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells*. Int Immunopharmacol, 2010. **10**: 744-50.
122. Kocak, M., Yagli, S., Vahapoglu, G., and Eksioglu, M., *Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study*. Dermatology, 2002. **205**: 265-70.
123. Coda, A.B., Hata, T., Miller, J., Audish, D., Kotol, P., Two, A., Shafiq, F., Yamasaki, K., Harper, J.C., Del Rosso, J.Q., and Gallo, R.L., *Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**: 570-7.
124. Trave, I., Micalizzi, C., Cozzani, E., Gasparini, G., and Parodi, A., *Papulopustular Rosacea Treated With Ivermectin 1% Cream: Remission of the Demodex Mite Infestation Over Time and Evaluation of Clinical Relapses*. Dermatol Pract Concept, 2022. **12**: e2022201.
125. Schaller, M., Gonser, L., Belge, K., Braunsdorf, C., Nordin, R., Scheu, A., and Borelli, C., *Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**: 1907-1911.

126. Siddiqui, K., Stein Gold, L., and Gill, J., *The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis*. Springerplus, 2016. **5**: 1151.
127. Huang, H.P., Hsu, C.K., and Lee, J.Y., *Rosacea with persistent facial erythema and high Demodex density effectively treated with topical ivermectin alone or combined with oral carvedilol*. Dermatol Ther, 2021. **34**: e14899.
128. Yeh, M.C., Tsai, J., Huang, Y.C., and Wang, H.H., *Topical Metronidazole Versus Ivermectin for Low-density Demodex Rosacea: A Rater-blinded, Randomized, Split-face Trial*. Acta Derm Venereol, 2022. **102**: adv00811.
129. Webster, G., Draelos, Z.D., Graber, E., Lee, M.S., Dhawan, S., Salman, M., and Magrath, G.N., *A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea*. Br J Dermatol, 2020. **183**: 471-479.
130. Martel, P., Jarratt, M., Weiss, J., and Carlvann, I., *Lack of significant anti-inflammatory activity with clindamycin in the treatment of rosacea: results of 2 randomized, vehicle-controlled trials*. Cutis, 2017. **100**: 53-58.
131. Altinyazar, H.C., Koca, R., Tekin, N.S., and Eştürk, E., *Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea*. Int J Dermatol, 2005. **44**: 252-5.
132. Bhatia, N.D., Werschler, W.P., Baldwin, H., Sugarman, J., Green, L.J., Levy-Hacham, O., Nov, O., Ram, V., and Stein Gold, L., *Efficacy and Safety of Microencapsulated Benzoyl Peroxide Cream, 5%, in Rosacea: Results From Two Phase III, Randomized, Vehicle-Controlled Trials*. J Clin Aesthet Dermatol, 2023. **16**: 34-40.
133. Kanada, K.N., Nakatsuji, T., and Gallo, R.L., *Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin*. J Invest Dermatol, 2012. **132**: 1435-42.
134. Del Rosso, J.Q., Schlessinger, J., and Werschler, P., *Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea*. J Drugs Dermatol, 2008. **7**: 573-6.
135. Husein-ElAhmed, H. and Steinhoff, M., *Bewertung der Wirksamkeit sub-antimikrobieller Dosierungen von Doxycyclin bei Rosacea: Systematische Auswertung von klinischen Studien und Metaanalyse*. J Dtsch Dermatol Ges, 2021. **19**: 7-18.
136. Del Rosso, J.Q., Brantman, S., and Baldwin, H., *Long-term inflammatory rosacea management with subantibiotic dose oral doxycycline 40 mg modified-release capsules once daily*. Dermatol Ther, 2022. **35**: e15180.
137. Valentín, S., Morales, A., Sánchez, J.L., and Rivera, A., *Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2009. **2**: 129-40.
138. Alzolibani, A.A. and Zedan, K., *Macrolides in chronic inflammatory skin disorders*. Mediators Inflamm, 2012. **2012**: 159354.
139. Ryu, G., Lee, E., Park, S.I., Park, M., Hong, S.D., Jung, Y.G., and Kim, H.Y., *The Mechanism of Action and Clinical Efficacy of Low-Dose Long-Term Macrolide Therapy in Chronic Rhinosinusitis*. Int J Mol Sci, 2023. **24**.
140. Zimmermann, P., Ziesenitz, V.C., Curtis, N., and Ritz, N., *The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms*. Front Immunol, 2018. **9**: 302.
141. Sbidian, E., Vicaut, É., Chidiack, H., Anselin, E., Cribier, B., Dréno, B., and Chosidow, O., *A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea*. J Invest Dermatol, 2016. **136**: 1124-1129.

142. Desai, S. and Friedman, A., *Isotretinoin for rosacea: A systematic review*. JAAD Int, 2024. **16**: 112-118.
143. Paichitrojjana, A. and Paichitrojjana, A., *Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review*. Drug Des Devel Ther, 2023. **17**: 2573-2591.
144. Dispenza, M.C., Wolpert, E.B., Gilliland, K.L., Dai, J.P., Cong, Z., Nelson, A.M., and Thiboutot, D.M., *Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients*. J Invest Dermatol, 2012. **132**: 2198-205.
145. Logger, J.G.M., Olydam, J.I., and Driessen, R.J.B., *Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: A systematic review and update on proposed mode of action*. J Am Acad Dermatol, 2020. **83**: 1088-1097.
146. Dahan, S., *Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea*. Ann Dermatol Venereol, 2011. **138 Suppl 3**: S219-22.
147. Papageorgiou, P., Clayton, W., Norwood, S., Chopra, S., and Rustin, M., *Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results*. Br J Dermatol, 2008. **159**: 628-32.
148. Ong, G.H.M., Cheng, S.W.N., and Goh, C.L., *Update on Lasers and Energy-Based Devices for the Treatment of Vascular Lesions*, in *Updates on Lasers in Dermatology*, S.W.N. Cheng and C.L. Goh, Editors. 2024, Springer Nature Switzerland: Cham. 9-21.
149. Kapicioglu, Y., Sarac, G., and Cenk, H., *Treatment of erythematotelangiectatic rosacea, facial erythema, and facial telangiectasia with a 577-nm pro-yellow laser: a case series*. Lasers Med Sci, 2019. **34**: 93-98.
150. Temiz, S.A., Durmaz, K., Işık, B., Ataseven, A., and Dursun, R., *The effect of 577-nm pro-yellow laser on demodex density in patients with rosacea*. J Cosmet Dermatol, 2022. **21**: 242-246.
151. Kamrani, P., Boen, M., Fabi, S.G., and Goldman, M.P., *From CO2 to Er:YAG: A Comprehensive Review of Laser Treatments for Rhinophyma*. J Drugs Dermatol, 2024. **23**: 932-936.
152. Martignago, C.C.S., Bonifacio, M., Ascimann, L.T., Vassão, P.G., Parisi, J.R., Renno, A.P., Garcia, L.A., Ribeiro, D.A., and Renno, A.C.M., *Efficacy and safety of intense pulsed light in rosacea: A systematic review*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2024. **90**: 599-605.
153. Cai, Y., Zhu, Y., Wang, Y., and Xiang, W., *Intense pulsed light treatment for inflammatory skin diseases: a review*. Lasers in Medical Science, 2022. **37**: 3085-3105.
154. Paasch, U., Zidane, M., Baron, J.M., Bund, T., Cappius, H.-J., Drosner, M., Feise, K., Fischer, T., Gauglitz, G., Gerber, P.A., Grunewald, S., Herberger, K., Jung, A., Karsai, S., Kautz, G., Philipp, C., Schädel, D., Seitz, A.-T., and Nast, A., *S2k-Leitlinie: Lasertherapie der Haut*. J Dtsch Dermatol Ges, 2022. **20**: 1248-1270.
155. Li, J., Yuan, X., Tang, Y., Wang, B., Deng, Z., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Z., and Zhang, Y., *Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea*. Int Immunopharmacol, 2020. **79**: 106178.
156. Wang, B., Yuan, X., Huang, X., Tang, Y., Zhao, Z., Yang, B., Yang, B., Zheng, Y., Yuan, C., Xie, H., and Li, J., *Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, pilot study*. J Am Acad Dermatol, 2021. **84**: 543-545.
157. Yuan, X., Li, J., Li, Y., Deng, Z., Zhou, L., Long, J., Tang, Y., Zuo, Z., Zhang, Y., and Xie, H., *Artemisinin, a potential option to inhibit inflammation and angiogenesis in rosacea*. Biomed Pharmacother, 2019. **117**: 109181.

158. Wang, G.J., Gao, X.Y., Wu, Y., He, H.Q., Yu, Y., Qin, H.H., and Shen, W.T., *Evaluation of the efficacy and tolerance of artemether emulsion for the treatment of papulopustular rosacea: a randomized pilot study*. J Dermatolog Treat, 2019. **30**: 809-812.
159. Kim, M.S., Chang, S.E., Haw, S., Bak, H., Kim, Y.J., and Lee, M.W., *Tranexamic acid solution soaking is an excellent approach for rosacea patients: A preliminary observation in six patients*. J Dermatol, 2013. **40**: 70-71.
160. Li, Y., Xie, H., Deng, Z., Wang, B., Tang, Y., Zhao, Z., Yuan, X., Zuo, Z., Xu, S., Zhang, Y., and Li, J., *Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis*. Int Immunopharmacol, 2019. **67**: 326-334.
161. Kumar, A.M., Chiou, A.S., Shih, Y.H., Li, S., and Chang, A.L.S., *An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea*. Br J Dermatol, 2020. **183**: 942-943.
162. Zhang, T., Liu, X., Zhang, L., and Jiang, X., *Treatment of rosacea with upadacitinib and abrocitinib: case report and review of evidence for Janus kinase inhibition in rosacea*. Front Immunol, 2024. **15**: 1416004.
163. Sun, R., Fan, H., Liu, J., Gao, G., Liu, C., Zhang, D., and Ma, W., *The treatment of Tofacitinib for rosacea through the inhibition of the JAK/STAT signaling pathway*. Arch Dermatol Res, 2024. **316**: 566.
164. Alsaati, A.A., Alsaadoun, D., Kinkar, L.I., Alkhamis, R.S., Ahmed, W.A., and Almathami, A.H., *The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A for the Treatment of Rosacea: A Systematic Review*. Cureus, 2023. **15**: e51304.
165. Choi, J.E., Werbel, T., Wang, Z., Wu, C.C., Yaksh, T.L., and Di Nardo, A., *Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation*. J Dermatol Sci, 2019. **93**: 58-64.
166. Park, K.Y., Kwon, H.J., Kim, J.M., Jeong, G.J., Kim, B.J., Seo, S.J., and Kim, M.N., *A Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with Botulinum Toxin in Patients with Recalcitrant and Persistent Erythematotelangiectatic Rosacea*. Ann Dermatol, 2018. **30**: 688-693.
167. Wang, B., Huang, Y., Tang, Y., Zhao, Z., Shi, W., Jian, D., Liu, F., Gao, Q., Wang, P., Yang, J., Li, L., Xie, H., and Li, J., *Paroxetine is an effective treatment for refractory erythema of rosacea: Primary results from the Prospective Rosacea Refractory Erythema Randomized Clinical Trial*. J Am Acad Dermatol, 2023. **88**: 1300-1307.
168. Wienholtz, N., Ashina, M., Thyssen, J.P., and Egeberg, A., *Subtype-Specific Off-Label Treatment of Rosacea*. Case Rep Dermatol, 2021. **13**: 121-128.
169. Li, A., Fang, R., Mao, X., and Sun, Q., *Photodynamic therapy in the treatment of rosacea: A systematic review*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022. **38**: 102875.
170. Rkein, A.M. and Ozog, D.M., *Photodynamic Therapy*. Dermatologic Clinics, 2014. **32**: 415-425.
171. Fan, L., Yin, R., Lan, T., and Hamblin, M.R., *Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018. **24**: 82-87.
172. Ma, Y., Chen, Q., Liu, Y., Wang, Q., Huang, Z., and Xiang, L., *Effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy on TLRs in acne lesions and keratinocytes co-cultured with P. acnes*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016. **15**: 172-81.
173. Urgancı Tatlı, I.E. and Bilgin, D.I., *Effect of Phototherapy on Demodex Parasite Density*. Indian J Dermatol, 2022. **67**: 715-718.

174. Aksoy, H., Aslan Kayiran, M., Dede, Y., Altıntaş Kakşi, S., and Erdemir, V.A., *The effect of phototherapy on Demodex density: a case-control study*. Int J Dermatol, 2024. **63**: 201-206.
175. Kim, S.-J., Lee, Y., Seo, Y.-J., Lee, J.-H., and Im, M., *Comparative Efficacy of Radiofrequency and Pulsed Dye Laser in the Treatment of Rosacea*. Dermatol Surg, 2017. **43**: 204-209.
176. Hasan, A.I., Ali, K.A., and Latif, T.M., *A comparative study between fractional microneedling radiofrequency with systemic isotretinoin and fractional microneedling alone in the treatment of rosacea*. Postepy Dermatol Alergol, 2024. **41**: 495-499.
177. Kim, Y.J., Moon, I.J., Lee, H.W., Won, C.H., Chang, S.E., Lee, M.W., Choi, J.H., and Lee, W.J., *The Efficacy and Safety of Dual-Frequency Ultrasound for Improving Skin Hydration and Erythema in Patients with Rosacea and Acne*. J Clin Med, 2021. **10**.
178. Hua, N.J., Chen, J., Geng, R.S.Q., Sibbald, R.G., and Sibbald, C., *Efficacy of Treatments in Reducing Facial Erythema in Rosacea: A Systematic Review*. J Cutan Med Surg, 2024. **0**: 12034754241287546.
179. Lenders, D., Handgretinger, G., Borelli, C., and Schaller, M., *Rosazea (Teil 2, Therapie): Neue Aspekte in Diagnostik, Klassifikation und Therapie*. Dtsch Arztebl International, 2024. **121**: [6].
180. Chen, F.F., *Introduction*, in *Introduction to Plasma Physics and Controlled Fusion*, F.F. Chen, Editor. 2016, Springer International Publishing: Cham. 1-18.
181. Wiegand, C. and Elsner, P., *Plasmamedizin - Kaltes Plasma zur Behandlung von Hautinfektionen*. Aktuelle Derm, 2017. **43**: 339-345.
182. Karthik, C., Sarngadharan, S.C., and Thomas, V., *Low-Temperature Plasma Techniques in Biomedical Applications and Therapeutics: An Overview*. Int J Mol Sci, 2023. **25**.
183. Deutsche Gesellschaft für Mund-, K.-u.G.D. Sk2 Leitlinie Rationaler therapeutischer Einsatz von kaltem physikalischem Plasma Version 1.0 vom 23. Februar 2022 [Internet]. 2022 [Letzter Zugriff am 14.02.2025]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-107>.
184. T, V.O.N.W., Schmidt, A., Bekeschus, S., Wende, K., and Weltmann, K.D., *Plasma Medicine: A Field of Applied Redox Biology*. In Vivo, 2019. **33**: 1011-1026.
185. Gan, L., Zhang, S., Poorun, D., Liu, D., Lu, X., He, M., Duan, X., and Chen, H., *Medical applications of nonthermal atmospheric pressure plasma in dermatology*. J Dtsch Dermatol Ges, 2018. **16**: 7-13.
186. Gay-Mimbrera, J., Garcia, M.C., Isla-Tejera, B., Rodero-Serrano, A., Garcia-Nieto, A.V., and Ruano, J., *Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer*. Adv Ther, 2016. **33**: 894-909.
187. Bernhardt, T., Semmler, M.L., Schafer, M., Bekeschus, S., Emmert, S., and Boeckmann, L., *Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology*. Oxid Med Cell Longev, 2019. **2019**: 3873928.
188. Isbary, G., Zimmermann, J.L., Shimizu, T., Li, Y.F., Morfill, G.E., Thomas, H.M., Steffes, B., Heinlin, J., Karrer, S., and Stolz, W., *Non-thermal plasma—More than five years of clinical experience*. Clin Plasma Med, 2013. **1**: 19-23.
189. Gerling, T. and Weltmann, K.D., *Einführung in Atmosphärendruck-Plasmaquellen für plasmamedizinische Anwendungen*, in *Plasmamedizin: Kaltplasma in der medizinischen Anwendung*, H.-R. Metelmann, T. von Woedtke, and K.-D. Weltmann, Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. 3-15.

190. Küchler, A., *Dielektrische Systemeigenschaften*, in *Hochspannungstechnik: Grundlagen - Technologie - Anwendungen*. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. 269-300.
191. Schönebeck, R. and Wandke, D., *Plasmamedizingeräte auf dem deutschen Markt*, in *Plasmamedizin: Kaltplasma in der medizinischen Anwendung*, H.-R. Metelmann, T. von Woedtke, and K.-D. Weltmann, Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. 213-221.
192. Kuchenbecker, M., Bibinov, N., Kaemling, A., Wandke, D., Awakowicz, P., and Viöl, W., *Characterization of DBD plasma source for biomedical applications*. J Phys D Appl Phys, 2009. **42**: 045212.
193. Fridman, G., Peddinghaus, M., Balasubramanian, M., Ayan, H., Fridman, A., Gutsol, A., and Brooks, A., *Blood Coagulation and Living Tissue Sterilization by Floating-Electrode Dielectric Barrier Discharge in Air*. Plasma Chem Plasma Process, 2006. **26**: 425-442.
194. Subedi, D.P., Joshi, U.M., and Wong, C.S., *Dielectric Barrier Discharge (DBD) Plasmas and Their Applications*, in *Plasma Science and Technology for Emerging Economies: An AAAPT Experience*, R.S. Rawat, Editor. 2017, Springer Singapore: Singapore. 693-737.
195. Hoffmann, C., Berganza, C., and Zhang, J., *Cold Atmospheric Plasma: methods of production and application in dentistry and oncology*. Med Gas Res, 2013. **3**: 21.
196. He, J., Wen, X., Wu, L., Chen, H., Hu, J., and Hou, X., *Dielectric barrier discharge plasma for nanomaterials: Fabrication, modification and analytical applications*. Trends Analyt Chem, 2022. **156**: 116715.
197. Borchardt, T., Helmke, A., Ernst, J., Emmert, S., Schilling, A.F., Felmerer, G., and Viol, W., *Topically Confined Enhancement of Cutaneous Microcirculation by Cold Plasma*. Skin Pharmacol Physiol, 2022. **35**: 343-353.
198. Dickinson, B.C. and Chang, C.J., *Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses*. Nat Chem Biol, 2011. **7**: 504-11.
199. Genestra, M., *Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants*. Cellular Signalling, 2007. **19**: 1807-1819.
200. Helmke, A., *Niedertemperaturplasma: Eigenschaften, Wirkungen und Gerätetechnik*, in *Plasmamedizin: Kaltplasma in der medizinischen Anwendung*, H.-R. Metelmann, T. von Woedtke, and K.-D. Weltmann, Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. 33-45.
201. Busco, G., Robert, E., Chettouh-Hammas, N., Pouvesle, J.M., and Grillon, C., *The emerging potential of cold atmospheric plasma in skin biology*. Free Radic Biol Med, 2020. **161**: 290-304.
202. Attri, P., Kumar, N., Park, J.H., Yadav, D.K., Choi, S., Uhm, H.S., Kim, I.T., Choi, E.H., and Lee, W., *Influence of reactive species on the modification of biomolecules generated from the soft plasma*. Sci Rep, 2015. **5**: 8221.
203. Kim, S.J. and Chung, T.H., *Cold atmospheric plasma jet-generated RONS and their selective effects on normal and carcinoma cells*. Sci Rep, 2016. **6**: 20332.
204. Kim, N., Lee, S., Lee, S., Kang, J., Choi, Y.A., Park, J., Park, C.K., Khang, D., and Kim, S.H., *Portable Cold Atmospheric Plasma Patch-Mediated Skin Anti-Inflammatory Therapy*. Adv Sci (Weinh), 2022. **9**: e2202800.
205. Hirasawa, I., Odagiri, H., Park, G., Sanghavi, R., Oshita, T., Togi, A., Yoshikawa, K., Mizutani, K., Takeuchi, Y., Kobayashi, H., Katagiri, S., Iwata, T., and Aoki, A., *Anti-*

- inflammatory effects of cold atmospheric plasma irradiation on the THP-1 human acute monocytic leukemia cell line.* PLoS One, 2023. **18**: e0292267.
206. Lee, M.-H., Lee, Y.S., Kim, H.J., Han, C.H., Kang, S.U., and Kim, C.-H., *Non-thermal plasma inhibits mast cell activation and ameliorates allergic skin inflammatory diseases in NC/Nga mice.* Sci Rep, 2019. **9**: 13510.
 207. Kim, J.H., Choi, Y.J., Lee, B.H., Song, M.Y., Ban, C.Y., Kim, J., Park, J., Kim, S.E., Kim, T.G., Park, S.H., Kim, H.P., Sung, Y.C., Kim, S.C., and Shin, E.C., *Programmed cell death ligand 1 alleviates psoriatic inflammation by suppressing IL-17A production from programmed cell death 1-high T cells.* J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**: 1466-1476.e3.
 208. Lee, Y.S., Lee, M.H., Kim, H.J., Won, H.R., and Kim, C.H., *Non-thermal atmospheric plasma ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice through inhibition of immune responses and up-regulation of PD-L1 expression.* Sci Rep, 2017. **7**: 15564.
 209. Dai, X., Feng, S., and Zheng, Y., *Cold Atmospheric Plasma: Possible Cure of Autoimmune Disorders and Cancer via Attenuating Inflammation.* Int J Biol Sci, 2024. **20**: 5436-5449.
 210. Zhong, S.Y., Dong, Y.Y., Liu, D.X., Xu, D.H., Xiao, S.X., Chen, H.L., and Kong, M.G., *Surface air plasma-induced cell death and cytokine release of human keratinocytes in the context of psoriasis.* Br J Dermatol, 2016. **174**: 542-52.
 211. Keidar, M., Walk, R., Shashurin, A., Srinivasan, P., Sandler, A., Dasgupta, S., Ravi, R., Guerrero-Preston, R., and Trink, B., *Cold plasma selectivity and the possibility of a paradigm shift in cancer therapy.* Br J Cancer, 2011. **105**: 1295-1301.
 212. Yan, D., Sherman, J.H., and Keidar, M., *Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality.* Oncotarget, 2017. **8**: 15977-15995.
 213. Durán Martínez, D., Valladares Méndez, A., Rivera Islas, J., and Sánchez-Carranza, J.N., *Studies of Applications of Cold Plasma Systems in Cancer Treatment: Mechanisms of Oxidant Stress and Pathway Signaling.* Stresses, 2024. **4**: 896-915.
 214. Vandamme, M., Robert, E., Lerondel, S., Sarron, V., Ries, D., Dozias, S., Sobilo, J., Gosset, D., Kieda, C., Legrain, B., Pouvesle, J.M., and Pape, A.L., *ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma.* Int J Cancer, 2012. **130**: 2185-94.
 215. Cairns, R.A., Harris, I., McCracken, S., and Mak, T.W., *Cancer cell metabolism.* Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2011. **76**: 299-311.
 216. Ja Kim, S., Min Joh, H., and Chung, T.H., *Production of intracellular reactive oxygen species and change of cell viability induced by atmospheric pressure plasma in normal and cancer cells.* Appl Phys Lett, 2013. **103**.
 217. López-Lázaro, M., *Dual role of hydrogen peroxide in cancer: possible relevance to cancer chemoprevention and therapy.* Cancer Lett, 2007. **252**: 1-8.
 218. Miebach, L., Freund, E., Clemen, R., Kersting, S., Partecke, L.I., and Bekeschus, S., *Gas plasma-oxidized sodium chloride acts via hydrogen peroxide in a model of peritoneal carcinomatosis.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2022. **119**: e2200708119.
 219. Yan, D., Talbot, A., Nourmohammadi, N., Sherman, J.H., Cheng, X., and Keidar, M., *Toward understanding the selective anticancer capacity of cold atmospheric plasma--a model based on aquaporins (Review).* Biointerphases, 2015. **10**: 040801.
 220. Harris, C.C., *p53 tumor suppressor gene: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology, and cancer risk assessment.* Environ Health Perspect, 1996. **104 Suppl 3**: 435-9.

221. Ma, Y., Ha, C.S., Hwang, S.W., Lee, H.J., Kim, G.C., Lee, K.W., and Song, K., *Non-thermal atmospheric pressure plasma preferentially induces apoptosis in p53-mutated cancer cells by activating ROS stress-response pathways*. PLoS One, 2014. **9**: e91947.
222. Khalili, M., Daniels, L., Lin, A., Krebs, F.C., Snook, A.E., Bekeschus, S., Bowne, W.B., and Miller, V., *Non-Thermal Plasma-Induced Immunogenic Cell Death in Cancer: A Topical Review*. J Phys D Appl Phys, 2019. **52**.
223. van Vloten, J.P., Workenhe, S.T., Wootton, S.K., Mossman, K.L., and Bridle, B.W., *Critical Interactions between Immunogenic Cancer Cell Death, Oncolytic Viruses, and the Immune System Define the Rational Design of Combination Immunotherapies*. J Immunol, 2018. **200**: 450-458.
224. Lin, A., Razzokov, J., Verswyvel, H., Privat-Maldonado, A., De Backer, J., Yusupov, M., Cardenas De La Hoz, E., Ponsaerts, P., Smits, E., and Bogaerts, A., *Oxidation of Innate Immune Checkpoint CD47 on Cancer Cells with Non-Thermal Plasma*. Cancers (Basel), 2021. **13**.
225. Clemen, R. and Bekeschus, S., *ROS Cocktails as an Adjuvant for Personalized Antitumor Vaccination?* Vaccines, 2021. **9**: 527.
226. Niedzwiedz, I., Wasko, A., Pawlat, J., and Polak-Berecka, M., *The State of Research on Antimicrobial Activity of Cold Plasma*. Pol J Microbiol, 2019. **68**: 153-164.
227. Zhang, H., Zhang, C., and Han, Q., *Mechanisms of bacterial inhibition and tolerance around cold atmospheric plasma*. Appl Microbiol Biotechnol, 2023. **107**: 5301-5316.
228. Zhai, S.-y., Kong, M.G., and Xia, Y.-m., *Cold Atmospheric Plasma Ameliorates Skin Diseases Involving Reactive Oxygen/Nitrogen Species-Mediated Functions*. Front Immunol, 2022. **13**.
229. Smolková, B., Uzhytchak, M., Lynnyk, A., Kubinová, Š., Dejneka, A., and Lunov, O., *A Critical Review on Selected External Physical Cues and Modulation of Cell Behavior: Magnetic Nanoparticles, Non-thermal Plasma and Lasers*. J Funct Biomater, 2018. **10**.
230. Joshi, S.G., Cooper, M., Yost, A., Paff, M., Ercan, U.K., Fridman, G., Friedman, G., Fridman, A., and Brooks, A.D., *Nonthermal dielectric-barrier discharge plasma-induced inactivation involves oxidative DNA damage and membrane lipid peroxidation in Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother, 2011. **55**: 1053-62.
231. Kvam, E., Davis, B., Mondello, F., and Garner, A.L., *Nonthermal atmospheric plasma rapidly disinfects multidrug-resistant microbes by inducing cell surface damage*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**: 2028-36.
232. Xu, D., Wang, S., Li, B., Qi, M., Feng, R., Li, Q., Zhang, H., Chen, H., and Kong, M.G., *Effects of Plasma-Activated Water on Skin Wound Healing in Mice*. Microorganisms, 2020. **8**.
233. Guo, L., Zhao, Y., Liu, D., Liu, Z., Chen, C., Xu, R., Tian, M., Wang, X., Chen, H., and Kong, M.G., *Cold atmospheric-pressure plasma induces DNA-protein crosslinks through protein oxidation*. Free Radic Res, 2018. **52**: 783-798.
234. Dezest, M., Bulteau, A.L., Quinton, D., Chavatte, L., Le Behec, M., Cambus, J.P., Arbault, S., Nègre-Salvayre, A., Clément, F., and Cousty, S., *Oxidative modification and electrochemical inactivation of Escherichia coli upon cold atmospheric pressure plasma exposure*. PLoS One, 2017. **12**: e0173618.
235. Daeschlein, G., Scholz, S., Arnold, A., von Woedtke, T., Kindel, E., Niggemeier, M., Weltmann, K.-D., and Junger, M., *In Vitro Activity of Atmospheric Pressure Plasma Jet (APPJ) Plasma Against Clinical Isolates of Demodex Folliculorum*. IEEE Trans Plasma Sci, 2010. **38**: 2969-2973.

236. Ouf, S.A., El-Adly, A.A., and Mohamed, A.H., *Inhibitory effect of silver nanoparticles mediated by atmospheric pressure air cold plasma jet against dermatophyte fungi*. J Med Microbiol, 2015. **64**: 1151-1161.
237. Friedman, P.C., Fridman, G., and Fridman, A., *Using cold plasma to treat warts in children: A case series*. Pediatr Dermatol, 2020. **37**: 706-709.
238. Tonnesen, M.G., Feng, X., and Clark, R.A., *Angiogenesis in wound healing*. J Investig Dermatol Symp Proc, 2000. **5**: 40-6.
239. Melincovici, C.S., Boşca, A.B., Şuşman, S., Mărginean, M., Mişu, C., Istrate, M., Moldovan, I.M., Roman, A.L., and Mişu, C.M., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis*. Rom J Morphol Embryol, 2018. **59**: 455-467.
240. Badr, G., El-Hossary, F.M., Lasheen, F.E.-d.M., Negm, N.Z., Khalaf, M., Salah, M., Sayed, L.H., Abdel-Maksoud, M.A., and Elminshawy, A., *Cold atmospheric plasma induces the curing mechanism of diabetic wounds by regulating the oxidative stress mediators iNOS and NO, the pyroptotic mediators NLRP-3, Caspase-1 and IL-1 β and the angiogenesis mediators VEGF and Ang-1*. Biomed Pharmacother, 2023. **169**: 115934.
241. Arndt, S., Unger, P., Berneburg, M., Bosserhoff, A.K., and Karrer, S., *Cold atmospheric plasma (CAP) activates angiogenesis-related molecules in skin keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells and improves wound angiogenesis in an autocrine and paracrine mode*. J Dermatol Sci, 2018. **89**: 181-190.
242. Schleusser, S., Schulz, L., Song, J., Deichmann, H., Griesmann, A.C., Stang, F.H., Mailaender, P., Kraemer, R., Kleemann, M., and Kisch, T., *A single application of cold atmospheric plasma (CAP) improves blood flow parameters in chronic wounds*. Microcirculation, 2022. **29**: e12754.
243. Borchardt, T., Ernst, J., Helmke, A., Tanyeli, M., Schilling, A.F., Felmerer, G., and Viol, W., *Effect of direct cold atmospheric plasma (diCAP) on microcirculation of intact skin in a controlled mechanical environment*. Microcirculation, 2017. **24**.
244. van Welzen, A., Hoch, M., Wahl, P., Weber, F., Rode, S., Tietze, J.K., Boeckmann, L., Emmert, S., and Thiem, A., *The Response and Tolerability of a Novel Cold Atmospheric Plasma Wound Dressing for the Healing of Split Skin Graft Donor Sites: A Controlled Pilot Study*. Skin Pharmacol Physiol, 2021. **34**: 328-336.
245. Arndt, S., Unger, P., Wacker, E., Shimizu, T., Heinlin, J., Li, Y.F., Thomas, H.M., Morfill, G.E., Zimmermann, J.L., Bosserhoff, A.K., and Karrer, S., *Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo*. PLoS One, 2013. **8**: e79325.
246. Wu, H., Zhang, Y., Zhou, Y., Yan, Z., Chen, J., Lu, T., and Song, W., *Low-Dose Non-Thermal Atmospheric Plasma Promotes the Proliferation and Migration of Human Normal Skin Cells*. Appl Sci, 2023. **13**: 2866.
247. Kang, S.U., Kim, Y.S., Kim, Y.E., Park, J.K., Lee, Y.S., Kang, H.Y., Jang, J.W., Ryoo, J.B., Lee, Y., Shin, Y.S., and Kim, C.H., *Opposite effects of non-thermal plasma on cell migration and collagen production in keloid and normal fibroblasts*. PLoS One, 2017. **12**: e0187978.
248. Heuer, K., Hoffmanns, M.A., Demir, E., Baldus, S., Volkmar, C.M., Rohle, M., Fuchs, P.C., Awakowicz, P., Suschek, C.V., and Oplander, C., *The topical use of non-thermal dielectric barrier discharge (DBD): nitric oxide related effects on human skin*. Nitric Oxide, 2015. **44**: 52-60.

249. Ghasemi, E., Nilforoushzadeh, M.A., Khani, M., Amirkhani, M.A., Nouri, M., Charipoor, P., Eftekhari, M., Izadpanah, S., and Shokri, B., *The quantitative investigation of spark plasma on skin parameters with skin elasticity, thickness, density, and biometric characteristics*. Sci Rep, 2023. **13**: 7738.
250. Liu, H., Liang, X., Teng, M., Li, Z., Peng, Y., Wang, P., Chen, H., Cheng, H., and Liu, G., *Cold Atmospheric Plasma: An Emerging Immunomodulatory Therapy*. Adv Ther, 2024. **7**: 2300399.
251. von Woedtke, T., Metelmann, H.-R., and Weltmann, K.-D., *Clinical Plasma Medicine: State and Perspectives of in Vivo Application of Cold Atmospheric Plasma*. Contrib Plasma Phys, 2014. **54**: 104-117.
252. Semmler, M.L., Bekeschus, S., Schafer, M., Bernhardt, T., Fischer, T., Witzke, K., Seebauer, C., Rebl, H., Grambow, E., Vollmar, B., Nebe, J.B., Metelmann, H.R., Woedtke, T.V., Emmert, S., and Boeckmann, L., *Molecular Mechanisms of the Efficacy of Cold Atmospheric Pressure Plasma (CAP) in Cancer Treatment*. Cancers (Basel), 2020. **12**: 269.
253. Zivanic, M., Espona-Noguera, A., Lin, A., and Canal, C., *Current State of Cold Atmospheric Plasma and Cancer-Immunity Cycle: Therapeutic Relevance and Overcoming Clinical Limitations Using Hydrogels*. Adv Sci (Weinh), 2023. **10**: e2205803.
254. Faramarzi, F., Zafari, P., Alimohammadi, M., Moonesi, M., Rafiei, A., and Bekeschus, S., *Cold Physical Plasma in Cancer Therapy: Mechanisms, Signaling, and Immunity*. Oxid Med Cell Longev, 2021. **2021**: 9916796.
255. Adhikari, M., Adhikari, B., Adhikari, A., Yan, D., Soni, V., Sherman, J., and Keidar, M., *Cold Atmospheric Plasma as a Novel Therapeutic Tool for the Treatment of Brain Cancer*. Curr Pharm Des, 2020. **26**: 2195-2206.
256. Li, X., Rui, X., Li, D., Wang, Y., and Tan, F., *Plasma oncology: Adjuvant therapy for head and neck cancer using cold atmospheric plasma*. Front Oncol, 2022. **12**: 994172.
257. Wang, Y., Mang, X., Li, X., Cai, Z., and Tan, F., *Cold atmospheric plasma induces apoptosis in human colon and lung cancer cells through modulating mitochondrial pathway*. Front Cell Dev Biol, 2022. **10**: 915785.
258. Deutsche Gesellschaft für Mund-, K.-u.G.D. *S2k-Leitlinie Rationaler therapeutischer Einsatz von kaltem physikalischem Plasma Version 1.0 vom 23. Februar 2022*. 2022.
259. Liu, D., Zhang, Y., Xu, M., Chen, H., Lu, X., and Ostrikov, K., *Cold atmospheric pressure plasmas in dermatology: Sources, reactive agents, and therapeutic effects*. Plasma Process Polym, 2020. **17**: 1900218.
260. Strohal, R., Dietrich, S., Mittlbock, M., and Hammerle, G., *Chronic wounds treated with cold atmospheric plasmajet versus best practice wound dressings: a multicenter, randomized, non-inferiority trial*. Sci Rep, 2022. **12**: 3645.
261. Bekeschus, S., Singer, D., Ratnayake, G., Ruhnau, K., Ostrikov, K., and Thompson, E.W., *Rationales of Cold Plasma Jet Therapy in Skin Cancer*. Exp Dermatol, 2025. **34**: e70063.
262. Friedman, P.C., Miller, V., Fridman, G., Lin, A., and Fridman, A., *Successful treatment of actinic keratoses using nonthermal atmospheric pressure plasma: A case series*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**: 349-350.
263. Koch, F., Salva, K.A., Wirtz, M., Hadaschik, E., Varaljai, R., Schadendorf, D., and Roesch, A., *Efficacy of cold atmospheric plasma vs. diclofenac 3% gel in patients with actinic keratoses: a prospective, randomized and rater-blinded study (ACTICAP)*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**: e844-e846.

264. Lin, A., De Backer, J., Quatannens, D., Cuypers, B., Verswyvel, H., De La Hoz, E.C., Ribbens, B., Siozopoulou, V., Van Audenaerde, J., Marcq, E., Lardon, F., Laukens, K., Vanlanduit, S., Smits, E., and Bogaerts, A., *The effect of local non-thermal plasma therapy on the cancer-immunity cycle in a melanoma mouse model*. Bioeng Transl Med, 2022. **7**: e10314.
265. Xiong, Q., Wang, X., Yin, R., Xiong, L., Chen, Q., Zheng, M.X., Xu, L., Huang, Q.H., and Hamblin, M.R., *Surface Treatment with Non-thermal Humid Argon Plasma as a Treatment for Allergic Contact Dermatitis in a Mouse Model*. Clin Plasma Med, 2018. **12**: 10-16.
266. Zhang, C., Zhao, J., Gao, Y., Gao, J., Lv, Y., and Yang, C., *Cold atmospheric plasma treatment for diaper dermatitis: A case report*. Dermatol Ther, 2021. **34**: e14739.
267. Dejonckheere, C.S., Layer, J.P., Nour, Y., Layer, K., Glasmacher, A., Wiegrefe, S., Fuhrmann, A., Caglayan, L., Grau, F., Sarria, G.R., Scafa, D., Koch, D., Heimann, M., Leitzen, C., Köksal, M.A., Röhner, F., Müdder, T., Dejonckheere, E., Schmeel, F.C., Anzböck, T., Lindner, K., Bachmann, A., Abramian, A., Kaiser, C., Faridi, A., Mustea, A., Giordano, F.A., Stope, M.B., and Schmeel, L.C., *Non-invasive physical plasma for preventing radiation dermatitis in breast cancer: Results from an inpatient-randomised double-blind placebo-controlled trial*. Clin Transl Radiat Oncol, 2024. **44**: 100699.
268. Kim, Y.J., Lim, D.J., Lee, M.Y., Lee, W.J., Chang, S.E., and Won, C.H., *Prospective, comparative clinical pilot study of cold atmospheric plasma device in the treatment of atopic dermatitis*. Sci Rep, 2021. **11**: 14461.
269. Sun, T., Zhang, X., Hou, C., Yu, S., Zhang, Y., Yu, Z., Kong, L., Liu, C., Feng, L., Wang, D., and Ni, G., *Cold Plasma Irradiation Attenuates Atopic Dermatitis via Enhancing HIF-1 α -Induced MANF Transcription Expression*. Front Immunol, 2022. **13**: 941219.
270. Yu, S., Hou, C., Zhang, X., and Wei, Z., *Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor ameliorates inflammatory response in polycystic ovary syndrome via inhibiting TLR4-NF- κ B-NLRP3 pathway*. Biochem Biophys Res Commun, 2024. **707**: 149782.
271. Seebauer, C., Freund, E., Hasse, S., Miller, V., Segebarth, M., Lucas, C., Kindler, S., Dieke, T., Metelmann, H.R., Daeschlein, G., Jesse, K., Weltmann, K.D., and Bekeschus, S., *Effects of cold physical plasma on oral lichen planus: An in vitro study (Effects of CAP on OLP)*. Oral Dis, 2021. **27**: 1728-1737.
272. Mariachiara, D.A., Anna, V., Alessandra, G., Edoardo, G.P., Stefania, B., Mariateresa, R., and Piergiacomo, C.-P., *Cold atmospheric plasma (CAP) as a promising therapeutic option for mild to moderate acne vulgaris: Clinical and non-invasive evaluation of two cases*. Clin Plasma Med, 2020. **19-20**.
273. GmbH, C.S., *Instructions for use PlasmaDerm® Flex PlasmaDerm® Cutan*. Vol. 26001_EN_04_PlasmaDerm Flex_Cutan_Gebrauchsanweisung_122021; Version: 4.0 (EN), 20.12.2021. 2021, Duderstadt: CINOGY System GmbH.
274. Langley, R.G., Feldman, S.R., Nyirady, J., van de Kerkhof, P., and Papavassilis, C., *The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials*. J Dermatolog Treat, 2015. **26**: 23-31.
275. Xiao, W., Chen, M., Wang, B., Huang, Y., Zhao, Z., Deng, Z., Xie, H., Li, J., and Tang, Y., *Efficacy and safety of antibiotic agents in the treatment of rosacea: a systemic network meta-analysis*. Front Pharmacol, 2023. **14**: 1169916.
276. Wienholtz, N.K.F., Thyssen, J.P., Christensen, C.E., Thomsen, S.F., Karmisholt, K.E., Jemec, G.B.E., Lomholt, H.B., Heidenheim, M., Simonsen, A.B., Sand, C., Vestergaard,

- C., Kaur-Knudsen, D., Ammitzboll, E., Lorup, E., Danielsen, A.G., Strauss, G., Skov, L., Andersen, P.H., Hald, M., Idorn, L.W., Ashina, M., Zachariae, C., and Egeberg, A., *Validity and reliability of the Rosacea Area and Severity Index: A novel scoring system for clinical assessment of rosacea severity*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023. **37**: 573-580.
277. Joshi, K., Cardwell, L.A., Taylor, S.L., Alinia, H., and Feldman, S.R., *Rosacea Severity Assessment: Review of Evaluation Methods Used in Clinical Trials*, in *Cutaneous Biometrics*, H. Maibach and N. Osman, Editors. 2019, Springer International Publishing: Cham. 1-14.
 278. Schaller, M., Dirschka, T., Kemeny, L., Briantais, P., and Jacovella, J., *Superior Efficacy with Ivermectin 1% Cream Compared to Metronidazole 0.75% Cream Contributes to a Better Quality of Life in Patients with Severe Papulopustular Rosacea: A Subanalysis of the Randomized, Investigator-Blinded ATTRACT Study*. Dermatol Ther (Heidelb), 2016. **6**: 427-36.
 279. Seo, J.K., Shin, E.J., Jeong, K.H., and Shin, M.K., *Clinician Severity Assessment Grading Scale on Erythematotelangiectatic Rosacea*. Indian J Dermatol, 2021. **66**: 203-205.
 280. Vyas, J., Johns, J.R., Abdelrazik, Y., Ali, F.M., Ingram, J.R., Salek, S., and Finlay, A.Y., *The Dermatology Life Quality Index (DLQI) used as the benchmark in validation of 101 quality-of-life instruments: A systematic review*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2024.
 281. Finlay, A.Y. and Khan, G.K., *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use*. Clin Exp Dermatol, 1994. **19**: 210-6.
 282. Augustin, M., Ehlken, B., Zschocke, I., and Berger, K., *Die Psoriasistherapie in der dermatologischen Praxis führt zu verbesserter Lebensqualität - Ergebnisse einer naturalistischen Multizenter-Studie*. Aktuelle Derm, 2005. **31**: 321-327.
 283. Chernyshov, P.V., Finlay, A.Y., Tomas-Aragones, L., Steinhoff, M., Manolache, L., Pustisek, N., Dessinioti, C., Svensson, A., Marron, S.E., Bewley, A., Salavastru, C., Dreno, B., Suru, A., Koumaki, D., Linder, D., Evers, A.W.M., Abeni, D., Augustin, M., Salek, S.S., Nassif, A., Bettoli, V., Szepietowski Jcapital Es, C., and Zouboulis, C.C., *Quality of life measurement in rosacea. Position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023. **37**: 954-964.
 284. Logger, J.G.M., de Jong, E., Driessen, R.J.B., and van Erp, P.E.J., *Evaluation of a simple image-based tool to quantify facial erythema in rosacea during treatment*. Skin Res Technol, 2020. **26**: 804-812.
 285. Jiang, A. and Westland, S., *The CIE System*, in *Colour Futures: Frontier Colour Research and Applications*, A. Jiang and S. Westland, Editors. 2024, Springer Nature Switzerland: Cham. 19-31.
 286. AktivgegenRosazea. Ihr persönliches Rosacea-Tagebuch [Internet]. 2022 [Letzter Zugriff am 14.02.2025]. Verfügbar unter: <https://www.rosacea-info.de/pdf-download/rosacea-tagebuch.pdf>.
 287. National Cancer Institute, N.I.o.H., U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. 2017 [Letzter Zugriff am 14.02.2025]. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

288. Karrer, S., Berneburg, M., Zeman, F., Koller, M., and Müller, K., *A Prospective, Randomised, Controlled, Split-Face Clinical Trial to Assess the Safety and the Efficacy of Cold Atmospheric Plasma in the Treatment of Acne Vulgaris*. Appl. Sci., 2021. **11**: 11181.
289. Melnik, B. and Chen, W., *Akne und Rosazea*, in *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, G. Plewig, et al., Editors. 2018, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. 1305-1336.
290. Harats, M., Lam, A., Maller, M., Kornhaber, R., and Haik, J., *Cold Plasma Welding System for Surgical Skin Closure: In Vivo Porcine Feasibility Assessment*. Wounds, 2016.
291. Malik, S., Gill, M., Fridman, G., Fridman, A., and Friedman, P.C., *Cold atmospheric plasma reduces demodex count on the face comparably to topical ivermectin, as measured by reflectance confocal microscopy*. Exp Dermatol, 2022. **31**: 1352-1354.
292. Gerber, P.A., Buhren, B.A., Steinhoff, M., and Homey, B., *Rosacea: the Cytokine and Chemokine Network*. J Investig Dermatol Symp Proc, 2011. **15**: 40-47.
293. Hayran, Y., Şen, O., Fırat Oğuz, E., Yücel, Ç., Eren, F., Külcü Çakmak, S., and Yalçın, B., *Serum IL-17 levels in patients with rosacea*. J Cosmet Dermatol, 2022. **21**: 1147-1153.
294. Tang, S., Hu, H., Li, M., Zhang, K., Wu, Q., Liu, X., Wu, L., Yu, B., and Chen, X., *OPN promotes pro-inflammatory cytokine expression via ERK/JNK pathway and M1 macrophage polarization in Rosacea*. Front Immunol, 2023. **14**: 1285951.
295. Zhou, L., Zhao, H., Zhao, H., Meng, X., Zhao, Z., Xie, H., Li, J., Tang, Y., and Zhang, Y., *GBP5 exacerbates rosacea-like skin inflammation by skewing macrophage polarization towards M1 phenotype through the NF-κB signalling pathway*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023. **37**: 796-809.
296. Wu, C.-c., Ge, J.-y., Huang, X.-y., Liu, X.-m., Liao, Y., Zhang, S.-j., Wu, L., Chen, X.-f., and Yu, B., *Isosilybin A exhibits anti-inflammatory properties in rosacea by inhibiting MAPK pathway and M1 macrophage polarization*. Int Immunopharmacol, 2024. **143**: 113323.
297. Trzeciak, E.R., Zimmer, N., Gehringer, I., Stein, L., Graefen, B., Schupp, J., Stephan, A., Rietz, S., Prantner, M., and Tuettenberg, A., *Oxidative Stress Differentially Influences the Survival and Metabolism of Cells in the Melanoma Microenvironment*. Cells, 2022. **11**.
298. Yin, T., Feng, S., Zhu, H., Bai, R., Gan, X., He, K., Du, W., Cheng, B., Liu, X., Wang, Z., Zhang, H., Zheng, Y., and Liu, D., *Therapeutic potential of plasma-treated solutions in atopic dermatitis*. Free Radic Biol Med, 2024. **225**: 482-493.
299. Huang, Y., Liu, D., Chen, M., Xu, S., Peng, Q., Zhu, Y., Long, J., Liu, T., Deng, Z., Xie, H., Li, J., Liu, F., and Xiao, W., *TLR7 promotes skin inflammation via activating NFκB-mTORC1 axis in rosacea*. PeerJ, 2023. **11**: e15976.
300. Liu, F., Zhou, Y., Song, W., and Wang, H., *Cold Atmospheric Plasma Inhibits the Proliferation of CAL-62 Cells through the ROS-Mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway*. Sci Technol Nucl Install, 2022. **2022**: 3884695.
301. Steinhoff, M., Schmelz, M., and Schaubert, J., *Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options*. Acta Derm Venereol, 2016. **96**: 579-86.
302. Ozdemir Cetinkaya, P., Özkesici Kurt, B., Altunay, I.K., and Aksu Cerman, A., *Which factors influence Demodex mite density in standardized superficial skin biopsy in patients with rosacea? A prospective cross-sectional analysis*. Arch Dermatol Res, 2024. **316**: 231.

303. Le, Y., Zhang, J., Lin, Y., Ren, J., Xiang, L., and Zhang, C., *S100A9 Exacerbates the Inflammation in Rosacea through Toll-Like Receptor 4/MyD88/NF-κB Signaling Pathway*. J Invest Dermatol, 2024. **144**: 1985-1993.e1.
304. Two, A.M., Hata, T.R., Nakatsuji, T., Coda, A.B., Kotol, P.F., Wu, W., Shafiq, F., Huang, E.Y., and Gallo, R.L., *Reduction in serine protease activity correlates with improved rosacea severity in a small, randomized pilot study of a topical serine protease inhibitor*. J Invest Dermatol, 2014. **134**: 1143-1145.
305. Kim, M., Kim, K.-E., Jung, H.Y., Jo, H., Jeong, S.-w., Lee, J., Kim, C.H., Kim, H., Cho, D., and Park, H.J., *Recombinant erythroid differentiation regulator 1 inhibits both inflammation and angiogenesis in a mouse model of rosacea*. Exp Dermatol, 2015. **24**: 680-685.
306. Marchitto, M.C. and Chien, A.L., *Mast Cell Stabilizers in the Treatment of Rosacea: A Review of Existing and Emerging Therapies*. Dermatol Ther (Heidelb), 2021. **11**: 1541-1549.
307. Kabiri, M., Hemmatpour, A., Zare, F., Hadinedoushan, H., and Karimollah, A., *Paroxetine modulates immune responses by activating a JAK2/STAT3 signaling pathway*. J Biochem Mol Toxicol, 2020. **34**: e22464.
308. Micali, G., Gerber, P.A., Lacarrubba, F., and Schäfer, G., *Improving Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea with Laser and/or Topical Therapy Through Enhanced Discrimination of its Clinical Features*. J Clin Aesthet Dermatol, 2016. **9**: 30-9.
309. Kisch, T., Schleusser, S., Helmke, A., Mauss, K.L., Wenzel, E.T., Hasemann, B., Mailaender, P., and Kraemer, R., *The repetitive use of non-thermal dielectric barrier discharge plasma boosts cutaneous microcirculatory effects*. Microvasc Res, 2016. **106**: 8-13.
310. Zhai, Q., Cheng, S., Liu, R., Xie, J., Han, X., and Yu, Z., *Meta-Analysis of the Efficacy of Intense Pulsed Light and Pulsed-Dye Laser Therapy in the Management of Rosacea*. J Cosmet Dermatol, 2024. **23**: 3821-3827.
311. Moustafa, F., Lewallen, R.S., and Feldman, S.R., *The psychological impact of rosacea and the influence of current management options*. J Am Acad Dermatol, 2014. **71**: 973-80.
312. Lewis, V. and Finlay, A.Y., *10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI)*. J Invest Dermatol Symp Proc, 2004. **9**: 169-180.
313. Cresce, N.D., Davis, S.A., Huang, W.W., and Feldman, S.R., *The quality of life impact of acne and rosacea compared to other major medical conditions*. J Drugs Dermatol, 2014. **13**: 692-7.
314. Oussedik, E., Bourcier, M., and Tan, J., *Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life*. Dermatol Clin, 2018. **36**: 103-113.
315. van der Linden, M.M., van Rappard, D.C., Daams, J.G., Sprangers, M.A., Spuls, P.I., and de Korte, J., *Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review*. Acta Derm Venereol, 2015. **95**: 395-400.
316. Yamasaki, K. and Miyachi, Y., *Perspectives on rosacea patient characteristics and quality of life using baseline data from a phase 3 clinical study conducted in Japan*. J Dermatol, 2022. **49**: 1221-1227.
317. Chren, M.-M., Lasek, R.J., Sahay, A.P., and Sands, L.P., *Measurement properties of skindex-16: A brief quality-of-life measure for patients with skin diseases*. J Cutan Med Surg, 2001. **5**: 105-110.

318. Szabó, Á., Brodsky, V., and Rencz, F., *A comparative study on the measurement properties of Dermatology Life Quality Index (DLQI), DLQI-Relevant and Skindex-16*. Br J Dermatol, 2022. **186**: 485-495.
319. Chren, M.M., *The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life*. Dermatol Clin, 2012. **30**: 231-6, xiii.
320. Abramova, L., Yeung, J., Chren, M.M., and Chen, S., *Rosacea quality of life index (RosaQoL)*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**: P12.
321. Nguyen, C., Kuceki, G., Birdsall, M., Sahni, D.R., Sahni, V.N., and Hull, C.M., *Rosacea: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2024. **17**: 175-190.
322. Long, V., Chen, Z., Du, R., Chan, Y.H., Yew, Y.W., Oon, H.H., Thng, S., Lim, N., Tan, C., Chandran, N.S., Valderas, J.M., Phan, P., and Choi, E., *Understanding Discordant Perceptions of Disease Severity Between Physicians and Patients With Eczema and Psoriasis Using Structural Equation Modeling*. JAMA Dermatol, 2023. **159**: 811-819.
323. Daeschlein, G., Scholz, S., Ahmed, R., Majumdar, A., von Woedtke, T., Haase, H., Niggemeier, M., Kindel, E., Brandenburg, R., Weltmann, K.D., and Junger, M., *Cold plasma is well-tolerated and does not disturb skin barrier or reduce skin moisture*. J Dtsch Dermatol Ges, 2012. **10**: 509-15.
324. Schmidt, A., Woedtke, T.V., Stenzel, J., Lindner, T., Polei, S., Vollmar, B., and Bekeschus, S., *One Year Follow-Up Risk Assessment in SKH-1 Mice and Wounds Treated with an Argon Plasma Jet*. Int J Mol Sci, 2017. **18**.
325. Rutkowski, R., Daeschlein, G., von Woedtke, T., Smeets, R., Gosau, M., and Metelmann, H.R., *Long-term Risk Assessment for Medical Application of Cold Atmospheric Pressure Plasma*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**.
326. Rivero, A.L. and Whitfeld, M., *An update on the treatment of rosacea*. Aust Prescr, 2018. **41**: 20-24.
327. Yu, J., Duan, Y., Zhang, M., Li, Q., Cao, M., Song, W., Zhao, F., Kwok, L.Y., Zhang, H., Li, R., and Sun, Z., *Effect of combined probiotics and doxycycline therapy on the gut-skin axis in rosacea*. mSystems, 2024. **9**: e0120124.
328. Williamson, T., Kamalakar, R., Ogbonnaya, A., Kish, J., Zagadailov, E.A., Eaddy, M., and Kreilick, C., *Rate of adverse event-related treatment changes and Healthcare costs associated with topical Rosacea treatment*. Value Health, 2015. **18**: A178-A179.
329. Kniazeva, V., Tzerkovsky, D., Baysal, Ö., Kornev, A., Roslyakov, E., and Kostevitch, S., *Adjuvant composite cold atmospheric plasma therapy increases antitumoral effect of doxorubicin hydrochloride*. Front Oncol, 2023. **13**.
330. Gjika, E., Pal-Ghosh, S., Kirschner, M.E., Lin, L., Sherman, J.H., Stepp, M.A., and Keidar, M., *Combination therapy of cold atmospheric plasma (CAP) with temozolomide in the treatment of U87MG glioblastoma cells*. Sci Rep, 2020. **10**: 16495.
331. Brunner, T.F., Probst, F.A., Troeltzsch, M., Schwenk-Zieger, S., Zimmermann, J.L., Morfill, G., Becker, S., Harréus, U., and Welz, C., *Primary cold atmospheric plasma combined with low dose cisplatin as a possible adjuvant combination therapy for HNSCC cells-an in-vitro study*. Head Face Med, 2022. **18**: 21.
332. Wang, L., Ren, M., Chen, C., Yang, X., Zhang, C., Gao, J., Wang, J., and Yang, C., *Cold atmospheric plasma in combination with laser therapy provides a window for the treatment of hyperproliferative skin disease*. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2024. **48**: 104243.

333. Lv, Y., Nie, L., Duan, J., Li, Z., and Lu, X., *Cold atmospheric plasma jet array for transdermal drug delivery*. Plasma Process Polym, 2021. **18**: 2000180.
334. Ahn, G.R., Park, H.J., Kim, Y.J., Song, M.G., Han, H.S., Lee, W.G., Hong, H.K., Yoo, K.H., Seok, J., Lee, K.B., and Kim, B.J., *Subcytotoxic transepidermal delivery using low intensity cold atmospheric plasma*. Sci Rep, 2025. **15**: 2129.
335. Zhang, S., Chen, B., Liu, D., and Chen, H., *The Combination of Low-Temperature Plasma and Tripterygium wilfordii Hook F on Ameliorating Imiquimod-Induced Psoriasiform Dermatitis in Mice*. Applied Sciences, 2022. **12**: 356.
336. Bai, F., Ran, Y., Zhai, S., and Xia, Y., *Cold Atmospheric Plasma: A Promising and Safe Therapeutic Strategy for Atopic Dermatitis*. Int Arch Allergy Immunol, 2023. **184**: 1184-1197.
337. Nicholson, K., Abramova, L., Chren, M.M., Yeung, J., Chon, S.Y., and Chen, S.C., *A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**: 213-21.
338. Logger, J.G.M., de Vries, F.M.C., van Erp, P.E.J., de Jong, E.M.G.J., Peppelman, M., and Driessen, R.J.B., *Noninvasive objective skin measurement methods for rosacea assessment: a systematic review*. Br J Dermatol, 2020. **182**: 55-66.
339. Tao, M., Li, M., Zhang, Y., Liu, Y., Jiang, P., Liu, Y., and Xu, Y., *Objectively quantifying facial erythema in rosacea aided by the ImageJ analysis of VISIA red images*. Skin Res Technol, 2023. **29**: e13241.
340. Wang, Z., Wu, Y., Varkani, F.N., Su, X., Yang, Z., Gao, X., and Zhang, L., *30% Supramolecular Salicylic Acid Improved Symptoms and Skin Barrier in Papulopustular Rosacea*. J Cosmet Dermatol, 2025. **24**: e70046.
341. Xu, Z., Yu, B., Xu, B., Ye, S., Qing, Y., Zhao, B., Hong, S., Wu, N., and Wu, J., *Oral tranexamic acid treats papulopustular rosacea by improving the skin barrier*. J Cosmet Dermatol, 2024. **23**: 2918-2926.
342. Beikert, F.C., Langenbruch, A.K., Radtke, M.A., and Augustin, M., *Willingness to pay and quality of life in patients with rosacea*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**: 734-8.
343. Deng, Q., Zhang, S.P., Deng, Y.X., Liu, F.F., Shi, W., Xie, H.F., Xiao, Y., Huang, Y.X., and Li, J., *Willingness-to-Pay and Benefit-Cost Analysis of IPL for Rosacea Treatment: A Cross-Sectional Study in China*. Patient Prefer Adherence, 2020. **14**: 1843-1852.
344. Del Rosso, J., Baldwin, H., Bhatia, N., Chavda, R., York, J.P., Harper, J., Hougeir, F.G., Jackson, J.M., Noor, O., Rodriguez, D.A., Schlesinger, T., and Weiss, J., *A Review of the Diagnostic and Therapeutic Gaps in Rosacea Management: Consensus Opinion*. Dermatol Ther, 2024. **14**: 271-284.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Pathogenese der Rosazea.....	7
Abbildung 2 Immundysregulation bei Rosazea.....	10
Abbildung 3 Neurovaskuläre Dysregulation und Störung der Hautbarriere bei Rosazea	13
Abbildung 4 Übersicht der Therapiemöglichkeiten der Rosazea.	21
Abbildung 5 Mechanistischer Aufbau einer DBD-Plasmaquelle.....	23
Abbildung 6 Wirkmechanismen von kaltem Atmosphärendruckplasma.....	27
Abbildung 7 DBD-Gerät PlasmaDerm® Flex (CINOGY Technologies GmbH, Duderstadt, Deutschland)	31
Abbildung 8 Studiendesign.....	32
Abbildung 9 Zeitplan der Pilotstudie mit Angabe der Visiten und der erfassten Endpunkte	33
Abbildung 10 Abbildung des IGA-Scores	34
Abbildung 11 Bestimmung der Rötungsintensität α mittels ImageJ®	36
Abbildung 12 Bestimmung der Erythemgröße	37
Abbildung 13 IGA-Veränderung der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma- behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen.....	41
Abbildung 14 Verteilung der einzelnen IGA-Werte der behandelten Seite (KAP).....	42
Abbildung 15 Verteilung der einzelnen IGA-Werte der unbehandelten Seite (Kontrolle) ...	42
Abbildung 16 Medianer DLQI	43
Abbildung 17 Häufigkeitsverteilung der einzelnen DLQI-Scores	43
Abbildung 18 Veränderung der Läsionenzahl der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen	44
Abbildung 19 Verteilung der Läsionenzahl der Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP)	45
Abbildung 20 Verteilung der Läsionenzahl der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle).	45
Abbildung 21 Veränderung der Rötungsintensität ($\Delta\alpha$) der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen	46
Abbildung 22 Verteilung der Rötungsintensität $\Delta\alpha$ der Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP).....	47
Abbildung 23 Verteilung der Rötungsintensität $\Delta\alpha$ der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle).....	47

Abbildung 24 Veränderung der Erythemgröße der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle) und Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP) nach 6 Wochen	48
Abbildung 25 Verteilung der Erythemgröße in cm² der Plasma-behandelten Gesichtshälfte (KAP).....	49
Abbildung 26 Verteilung der Erythemgröße in cm² der unbehandelten Gesichtshälfte (Kontrolle).....	49
Abbildung 27 48-jähriger Proband zu (a) Studienbeginn (Woche 0) und (b) nach 6 Wochen KAP-Behandlung	50
Abbildung 28 54-jährige Probandin zu (a) Studienbeginn (Woche 0) und (b) nach 6 Wochen KAP-Behandlung	51

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ROSazea COnsensus Panels (ROSCO)-Diagnosekriterien	15
Tabelle 2 Investigator Global Assessment (IGA) Score	34
Tabelle 3 Basismerkmale der Studienteilnehmer	40
Tabelle 4 Nebenwirkungen	52

10. Anlage Rosazea Tagebuch

1 Hautzustand:

1.1 Weist Ihre Haut flächige Rötungen auf?

- ☐ nein
- ☐ leicht
- ☐ mäßig stark
- ☐ stark
- ☐ sehr stark

1.2 Welche Hautpartien der linken Gesichtshälfte sind von der Rötung betroffen?

- ☐ Stirn
- ☐ Nase
- ☐ Wangen
- ☐ Kinn
- ☐ keine

1.3 Welche Hautpartien der rechten Gesichtshälfte sind von der Rötung betroffen?

- ☐ Stirn
- ☐ Nase
- ☐ Wangen
- ☐ Kinn
- ☐ keine

1.4 Ist Ihre Haut von Pickeln/Knötchen betroffen?

- ☐ nein
- ☐ leicht
- ☐ mäßig stark
- ☐ stark
- ☐ sehr stark

1.5 Welche Hautpartien der linken Gesichtshälfte sind von Pickeln/Knötchen betroffen?

- ☐ Stirn
- ☐ Nase
- ☐ Wangen
- ☐ Kinn
- ☐ keine

1.6 Welche Hautpartien der rechten Gesichtshälfte sind von Pickeln/Knötchen betroffen?

- ☐ Stirn
- ☐ Nase
- ☐ Wangen
- ☐ Kinn
- ☐ keine

1.7 Liegen besondere Auffälligkeiten in der linken Gesichtshälfte vor?

- ☐ Spannen
- ☐ Jucken
- ☐ Trockenheit
- ☐ Brennen
- ☐ Fettig
- ☐ Keine der aufgeführten

1.8 Liegen besondere Auffälligkeiten in der rechten Gesichtshälfte vor?

- ☐ Spannen
- ☐ Jucken
- ☐ Trockenheit
- ☐ Brennen
- ☐ Fettig
- ☐ Keine der aufgeführten

1.9 Welchen allgemeinen Hautzustand besitzt Ihre Haut in der linken Gesichtshälfte?

- ☐ sehr gut
- ☐ gut

- ☐ durchschnittlich
- ☐ schlecht
- ☐ sehr schlecht

1.10 Welchen allgemeinen Hautzustand besitzt Ihre Haut in der rechten Gesichtshälfte?

- ☐ sehr gut
- ☐ gut
- ☐ durchschnittlich
- ☐ schlecht
- ☐ sehr schlecht

2 Trigger:

2.1 War Ihre Haut stark Wetter/Temperaturschwankungen ausgesetzt?

- ☐ nein
- ☐ etwas
- ☐ mäßig
- ☐ stark
- ☐ sehr stark

2.2 Wenn Ihre Haut stark Wetter/Temperaturschwankungen ausgesetzt war, welche waren es?

- ☐ Sonne
- ☐ Hitze
- ☐ Kälte
- ☐ Wind
- ☐ Hohe Luftfeuchtigkeit
- ☐ Heizungsluft

2.3 Wie stark haben Sie körperliche Aktivitäten beansprucht?

- ☐ gar nicht
- ☐ etwas

- ☐ mäßig
- ☐ stark
- ☐ sehr stark

2.4 Wenn Sie körperlich aktiv waren, welche Aktivitäten haben Sie durchgeführt?

- ☐ Sport
- ☐ heißes Bad
- ☐ Sauna
- ☐ andere körperlichen Anstrengungen

2.5 War Ihre Ernährung stark von scharfen, heißen oder alkoholhaltigen Lebensmitteln geprägt?

- ☐ nein
- ☐ etwas
- ☐ mäßig
- ☐ stark
- ☐ sehr stark

2.6 Welche dieser Lebensmittel haben Sie zu sich genommen?

- ☐ scharfe Speisen und Gewürze
- ☐ Alkohol
- ☐ Heißgetränke
- ☐ Koffein

2.7 Waren Sie im Stress?

- ☐ nein
- ☐ etwas
- ☐ mäßig
- ☐ stark
- ☐ sehr stark

2.8 Wenn Sie gestresst waren, was waren die Ursachen für Ihren Stress?

- ☐ beruflich

- ☐ familiär/privat
- ☐ Zeitmangel

2.9 Haben Sie Ihre Symptome seelisch stark belastet?

- ☐ nein
- ☐ etwas
- ☐ mäßig
- ☐ stark
- ☐ sehr stark

2.10 Wenn ihre Symptome Sie seelisch stark belastet haben, was waren die Auslöser dafür?

- ☐ Unwohlsein in der eigenen Haut
- ☐ Kommentare oder Blicke von Anderen
- ☐ Verzicht auf Lieblingsgewohnheiten aus Angst vor Symptomen
- ☐ Symptome waren im Arbeitsumfeld störend

3 Pflegeprodukte und Behandlungen:

3.1 Welche Hautpflegeprodukte haben Sie angewendet?

- ☐ Waschlotion/Seife
- ☐ spezielle Gesichtereinigung
- ☐ Hautpflege Gesicht
- ☐ Sonnenschutz
- ☐ Make-Up
- ☐ sonstige Kosmetika
- ☐ Rasierwasser
- ☐ keine

3.2 Nehmen Sie einen positiven Effekt durch die Plasma- Therapie wahr?

- ☐ ja
- ☐ nein

- ☐ nicht anwendbar

3.3 Haben Sie Sich unterstützenden Behandlungen unterzogen?

- ☐ Gesichtsmassage
- ☐ Kosmetikbehandlung
- ☐ Laserbehandlung
- ☐ keine

4 Plasma Behandlung:

4.1 Welche Gesichtshälfte haben Sie mit PlasmaDerm behandelt?

- ☐ linke Gesichtshälfte
- ☐ rechte Gesichtshälfte
- ☐ beide Gesichtshälften

4.2 An wie vielen Tagen haben Sie in der letzten Woche PlasmaDerm angewendet?

- ☐ 1x pro Woche
- ☐ 2x pro Woche
- ☐ 3x pro Woche
- ☐ täglich
- ☐ keine Behandlung

4.3 Wie häufig haben Sie je Behandlung das PlasmaDerm Gerät angewendet?

- ☐ 1x 90s
- ☐ 2x 90s
- ☐ 3x 90s

4.4 Kam es unter Anwendung des PlasmaDerm Gerätes zu Hautirritationen oder Schmerzen?

- ☐ leichte Irritation
- ☐ starke Irritation
- ☐ keine Irritation oder Schmerzen
- ☐ leichter Schmerz

☐ starker Schmerz

4.5 Haben Sie sonstige Anmerkungen zur Anwendung des PlasmaDerm Gerätes?

freies Textfeld

11. Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CAMP	humane antimikrobielle Cathelicidin Peptide
CGRP	Calcitonin gene-related Peptide
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CXCL	C-X-C motif chemokine ligand
DAMPs	schadensassoziierten molekularen Muster
DBD	dielektrische Barriereentladung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	Europäische Akademie für Dermatologie und Venerologie
ETR	Erythemato-teleangiektatische Rosazea
FGR	Fibroblast growth factor
GR	Größenreferenz
GWAS	Genom-weite Assoziationsstudien
HLA	Humane Leukozyten Antigene
Hp	Helicobacter pylori
HV-Elektrode	Hochspannungselektrode
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin
JAK/STAT	Januskinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
KAP	kaltes Atmosphärendruckplasma
KLK5	Kallikrein 5
LL-37	Cathelicidin
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MC	Mastzelle
MDA	Malondialdehyd
MMP	Matrixmetalloprotease
M1/2	Makrophage des Subtyp 1/2
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells"- Transkriptionsfaktor
NG	Neutrophiler Granulozyt
NLRP3	NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
NW	Nebenwirkung
PAMPs	pathogen-assoziierten molekularen Muster
PDT	Photodynamische Therapie
PPR	Papulo-pustulöse Rosazea
P38	P38-mitogenaktivierte Proteinkinase
RNS	reaktive Stickstoffspezies
RONs	reaktive Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
ROSCO	Rosazea Consensus
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus
SP	Substanz P

TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TGF- β	transformierendem Wachstumsfaktor beta
Th1	T-Helfer-Zellen 1
Th17	T-Helfer-Zellen 17
TLR2	Toll-like-Rezeptor 2
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TCI	topische Calcineurininhibitoren
Tregs	regulatorische T-Zellen
TRP	transient receptor potential channel
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	vasoaktives intestinales Peptid

12. Veröffentlichung

Teile der Daten dieser Dissertation wurden als Originalarbeit in der Fachzeitschrift *Skin Pharmacology and Physiology* des Karger Verlags veröffentlicht:

Hofmeyer S., Weber F., Gerds S., Emmert S., Thiem A., *A Prospective Randomized Controlled Pilot Study to Assess the Response and Tolerability of Cold Atmospheric Plasma for Rosacea.* Skin Pharmacol Physiol. 2023; 36(4):205-213. doi:10.1159/000533190.

Die Erlaubnis des Verlags zur Verwendung der publizierten Inhalte für die Dissertationsschrift wurde schriftlich am 09.01.2024 Frau Stella Margarete Hofmeyer erteilt.

13. Eidesstaatliche Versicherung

Ich, Stella Margarete Hofmeyer, versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit „Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von kalten Atmosphärendruckplasma bei der Rosazea“ selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Dissertation ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Stella Hofmeyer

14. Thesen

1. Die Rosazea stellt eine häufige, faziale Hauterkrankung dar, bei welcher eine komplexe Wechselwirkung aus einer Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems, einer neurovaskulären Dysregulation, gestörter Hautbarriere und mikrobieller Dysbiose angenommen wird.
2. Nach der aktuellen deutschen AWMF-S2k-Leitlinie existieren verschiedene topische und systemische Präparate, die zur Behandlung der einzelnen Symptome der Rosazea zugelassen sind.
3. Die Rosazea führt neben der klinischen Symptomatik zu einer teils ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität.
4. Kaltes Atmosphärendruckplasma (KAP) stellt ein neues, innovatives Therapieverfahren dar, das neben der leitliniengerechten Behandlung chronischer Wunden auch bei einer Vielzahl anderer dermatologischer Erkrankungen erprobt wird.
5. Zu den KAP-vermittelten Effekten gehören die antimikrobielle Wirkung, die Förderung der Wundheilung und die Immunmodulation.
6. KAP führte in der Pilotstudie auf der behandelten Gesichtshälfte nach sechs Wochen zu einer signifikanten Verbesserung entzündlicher Läsionen, zu einer Reduktion der Erythemgröße sowie Verbesserung der hautbezogenen Lebensqualität bei Rosazea-Betroffenen.
7. Die Reduktion der entzündlichen Läsionen und des Erythems könnte auf eine KAP-vermittelte Immunmodulation und Verringerung der Demodex-Besiedlung zurückzuführen sein.
8. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben einer Verbesserung der Rötungsintensität könnte in der Förderung der Durchblutung von KAP liegen.
9. Zukünftige Studien sollten neben der Validierung der Ergebnisse der Pilotstudie auch Synergieeffekte von KAP in der Kombinationsbehandlung mit anderen Medikamenten untersuchen.
10. Im Falle einer Bestätigung der Ergebnisse der Pilotstudie, könnte KAP zukünftig eine Therapiealternative bei der Behandlung der Rosazea darstellen.

15. Danksagung

Mein Dank geht an folgende Personen, die mich während des Verfassens meiner Dissertation unterstützt haben:

An erster Stelle möchte ich mich herzlich beim Team der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock bedanken. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. habil. Alexander Thiem, der mir mit großem Vertrauen dieses spannende Thema anvertraut hat. Durch seine fachkundige Unterstützung, seine wertvollen Anregungen und seine stets verlässliche Begleitung hat er maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Seine wissenschaftliche Expertise und sein Engagement waren eine große Bereicherung für mich, und ich bin ihm für seine beständige Förderung sehr dankbar.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem Gesine Bandow für ihre wertvolle Unterstützung in der Poliklinik. Ihre Hilfe bei der Organisation der Visiten und ihre stets freundliche Art haben die Zusammenarbeit besonders angenehm gemacht. Ebenso danke ich den Co-Autoren meiner Publikation für ihre produktive Zusammenarbeit und ihre wertvollen Beiträge.

Mein weiterer Dank gilt außerdem allen Probanden, die an der Pilotstudie teilgenommen haben. Ihre Bereitschaft, sich an der Forschung zu beteiligen, hat diese Arbeit in ihrer jetzigen Form erst ermöglicht.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Großeltern. Sie haben mich auf meinem Weg begleitet, mir Vertrauen geschenkt und mich stets unterstützt. Meinen Eltern gilt dabei mein besonderer Dank: Durch ihre Fürsorge, ihre Werte und ihre beständige Unterstützung haben sie mir überhaupt erst die Möglichkeit gegeben, zu studieren und diese Dissertation zu verwirklichen. Sie haben immer alles für mich getan, ohne je eine Gegenleistung zu erwarten – allein aus dem Wunsch, dass ich meine Ziele erreichen kann. Für all das bin ich ihnen zutiefst dankbar.