

Positionspapier zum Risikopotenzial und zu Anwendungsperspektiven von kaltem Atmosphärendruckplasma in der Medizin



NATIONALES ZENTRUM
FÜR PLASMAMEDIZIN

Stand: 11. Juni 2014

Vorbemerkung:

Dieses Positionspapier ist das Ergebnis einer ersten Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes auf dem Gebiet der Plasmamedizin. Im Rahmen des Nationalen Zentrums für Plasmamedizin e.V. (www.plasma-medizin.de) wird an diesem Dokument kontinuierlich weitergearbeitet.

Dieses Positionspapier basiert als Arbeits- und Diskussionspapier auf aktuell bekannten wissenschaftlichen Ergebnissen. Derzeit laufende weiterführende Untersuchungen werden helfen, das Risikopotenzial von kalten Atmosphärendruckplasmen noch besser und genauer einschätzen zu können sowie weitere Anwendungspotenziale zu erschließen.

Der mit Argon als Arbeitsgas betriebene kalte Atmosphärendruck-Plasmajet kINPen MED (neoplas tools GmbH Greifswald; <http://www.neoplas-tools.eu>) sowie das mit Umgebungsluft arbeitende, auf einer dielektrisch behinderten Entladung (DBE) basierende Gerät PlasmaDerm® (CINOGY GmbH Duderstadt; <http://www.cinogy.de/index.php>) sind zwei derzeit auf der Basis umfangreicher wissenschaftlicher Untersuchungen und klinischer Erprobungen als Medizinprodukte CE-zertifizierte kalte Atmosphärendruckplasmaquellen. Darüber hinaus wurde der mit Argon als Arbeitsgas arbeitende Plasmatorch MicroPlaSter (Version α und β ; ADTEC Plasma Technology Co. Ltd., Hiroshima, Japan and London, U.K.) in klinischen Studien an Patienten angewendet. Die in diesem Positionspapier dargelegten Aussagen basieren vor allem auf umfangreichen Untersuchungen mit diesen derzeit medizinisch relevanten kalten Atmosphärendruckplasmaquellen.

1. Grundsätzlich sind Atmosphärendruckplasmen bereits seit Jahrzehnten zur Anwendung im und am menschlichen Körper medizinisch etabliert. Bereits seit den 1970er Jahren gibt es u.a. den sogenannten Argon-Plasmakoagulator (APC), der in zahlreichen Kliniken im täglichen Einsatz ist und zur lokalen Koagulation, zur Verödung, aber auch zum Gewebeabtrag genutzt wird. Nach bisherigen Erkenntnissen haben diese Einflüsse zu keinerlei Nebenwirkungen im benachbarten Gewebereich geführt.
2. Nach gegenwärtigem internationalem Stand der Forschung sind wesentliche Wirkkomponenten von kalten Atmosphärendruckplasmen reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNS, ROS), UV-Strahlung und elektrische Felder. Diese Komponenten werden in verschiedenen Plasmaquellen in unterschiedlichem Maß wirksam.
 - Reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNS, ROS) werden durch Einkoppelung von elektrischer Energie in an sich nicht biologisch wirksame Gase (Argon, Helium, Stickstoff, Sauerstoff, Luft sowie Gemische daraus) sowie anschließende Wechselwirkung mit angrenzenden Medien (atmosphärische Luft, Flüssigkeiten, Oberflächen) kurzzeitig und lokal gebildet. Grundsätzlich werden dieselben reaktiven Spezies auch im menschlichen Körper im Rahmen des normalen Stoffwechsels produziert und haben teilweise wichtige Funktionen zur Steuerung und Vermittlung physiologischer und pathologischer Prozesse. Kurzzeitig erhöhte Dosen dieser RNS und ROS können durch körpereigene Systeme wirksam entgiftet werden. Lediglich dauerhaft erhöhte Konzentrationen führen zum sogenannten chronischen oxidativen Stress, der zu gesundheitlichen Konsequenzen führen kann. Da Plasmabehandlungen lokal und zeitlich begrenzt sind, ist unter normalen Bedingungen davon auszugehen, dass das mit einem Eintrag dieser ROS und RNS in das Gewebe einhergehende Nebenwirkungsrisiko außerordentlich gering ist.
 - UV-Strahlung wird medizinisch u.a. in der Phototherapie und Photochemotherapie eingesetzt. In diesem Zusammenhang sowie unter dem Aspekt des allgemeinen Personen- und Arbeitsschutzes auch außerhalb des medizinischen Umfeldes sind für UV-Belastungen Grenzwerte festgelegt worden, die im Zusammenhang mit der Anwendung von kaltem Atmosphärendruckplasma deutlich unterschritten werden.
 - Elektrische Felder und durch sie hervorgerufene Signale spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation von körpereigenen Heilungsvorgängen. Bei Verletzungen gehören diese Signale zu den ersten Signalen, die der Körper über eine Verletzung empfängt. So ist beispielsweise die Elektrostimulation von Wunden eine anerkannte Behandlungsmethode, die gezielt körpereigene und physiologische Reparaturvorgänge reaktivieren und aufrechterhalten kann. Viele Geräte auf dieser Basis sind seit Jahren als Medizinprodukte weltweit im Einsatz, wodurch eine breite, anwendungsorientierte Datenlage zu gewebeverträglichen Feldern aufgebaut werden konnte.
3. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zur Mutagenität kalter Atmosphärendruckplasmen, d.h. zur Veränderung des Erbgutes durch Plasmaeinwirkung, haben keine gesteigerte Mutationsrate bei plasmabehandelten Säugetierzellen (eukaryotische Zellen) nach therapeutisch relevanten Einwirkungszeiten ergeben. Für diese Testungen wurde ein anerkannter OECD-Standard verwendet.

4. In Deutschland wurden mehrere klinische Studien bzw. Fallberichte zur Anwendung von kaltem Atmosphärenplasma auf der Haut sowie auf akuten und chronischen Wunden realisiert und dokumentiert bzw. publiziert. Die erste klinische Studie in München begann bereits im Jahre 2005. Die antimikrobielle sowie wundheilungsfördernde Wirkung kalter Atmosphärendruckplasmen konnte damit gezeigt werden. Es sind bisher keinerlei unerwünschte schwerwiegende Nebenwirkungen im Ergebnis dieser Plasmabehandlungen bekannt geworden.
5. Basis für zukünftig zu erwartende Anwendungen sind einerseits antimikrobielle Wirkungen und andererseits nichtletale, Säugetierzellen (eukaryotische Zellen) und Gewebe gezielt und kontrollierbar modifizierende Plasmaeffekte. Daraus ergeben sich unter anderem folgende Anwendungsfelder:
 - die Unterstützung von Heilungsprozessen mit besonderem Schwerpunkt auf der Behandlung chronischer Wunden,
 - die Behandlung infektiöser Hauterkrankungen sowie
 - die Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen (Dermatitiden).

Aufgrund des erreichten Standes der klinischen Forschung haben Plasmaanwendungen in der Dermatologie sowie der plastischen und ästhetischen Chirurgie gegenwärtig die höchsten Erfolgsaussichten. Dabei stehen die Nutzung antimikrobieller Plasmaeffekte, die plasmaunterstützte Stimulierung der Geweberegeneration sowie entzündungsmodulierende Plasmawirkungen im Fokus therapeutischer Indikationen. Weiterhin wurden schmerzlindernde Wirkungen einer Behandlung mit kaltem Atmosphärendruckplasma beschrieben. Ein weiteres erfolgversprechendes, gegenwärtig allerdings noch im Stadium der Grundlagenforschung befindliches Gebiet ist der Einsatz von kaltem Atmosphärendruckplasma zur Krebsbehandlung.

6. Für einige Anwendungen ist die Plasmawirkung auf die Oberflächen von in den Körper implantierten Materialien, so z. B. zahnmedizinische oder orthopädische Implantate, gerichtet. Es wird eine Zerstörung mikrobieller Biofilme angestrebt. Umgebende Gewebe können bei Plasmaanwendung abgedeckt werden. Die Temperatur der Implantate liegt während der Behandlung durch Justierung der Plasmaparameter im biologisch unkritischen Bereich.

ANLAGE - Ergänzende Erläuterungen

Zur Vorbemerkung:

Der mit Argon als Arbeitsgas betriebenen kalte Atmosphärendruck-Plasmajet kINPen MED (neoplas tools GmbH Greifswald; <http://www.neoplas-tools.eu>) sowie das mit Umgebungsluft arbeitende, auf einer dielektrisch behinderten Entladung (DBE) basierende Gerät PlasmaDerm® (CINOGY GmbH Duderstadt; <http://www.cinogy.de/index.php>) sind zwei derzeit auf der Basis umfangreicher wissenschaftlicher Untersuchungen und klinischer Erprobungen als Medizinprodukte CE-zertifizierte kalte Atmosphärendruckplasmaquellen. Darüber hinaus wurde der mit Argon als Arbeitsgas arbeitende Plasmatorch MicroPlaSter (Version α und β ; ADTEC Plasma Technology Co. Ltd., Hiroshima, Japan and London, U.K.) in klinischen Studien an Patienten angewendet. Die in diesem Positionspapier dargelegten Aussagen basieren vor allem auf umfangreichen Untersuchungen mit diesen derzeit medizinisch relevanten kalten Atmosphärendruckplasmaquellen.

Man unterscheidet prinzipiell zwischen zwei Technologien bei der plasmamedizinischen Gerätetechnik, die sich hinsichtlich ihrer Funktionsweise (s. Abb. 1) unterscheiden. Zum einen existieren Geräte, welche auf Basis des Plasmajet-Prinzips üblicherweise mit Edelgasen als Arbeitsgas arbeiten, während zum anderen Geräte auf Basis einer direkten Dielektrisch Behinderten Entladung (DBE) funktionieren, wobei das Plasma direkt zwischen einer Hochspannungselektrode und der zu behandelnden Oberfläche üblicherweise unter Verwendung der Umgebungsluft generiert wird. Die Wirksamkeit beider Technologien basiert auf der Wirkung und Wechselwirkung mehrerer Komponenten wie Temperatur, reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies, elektrische Felder, sichtbare und UV-Strahlung sowie geladener Teilchen (Ionen, Elektronen). Das Verhältnis dieser Komponenten zueinander kann je nach Technologie beeinflusst werden, so dass hier die Wirkung von verschiedenen Jetplasmen untereinander aber auch von Jetplasmen zu Dielektrisch Behinderten Entladungen nicht zwingend identisch ist. Die Ausführungen dieses Positionspapieres lehnen sich deshalb an die erwähnten zugelassenen bzw. klinisch angewendeten Quellen und die daran erfolgten umfangreichen Untersuchungen an.

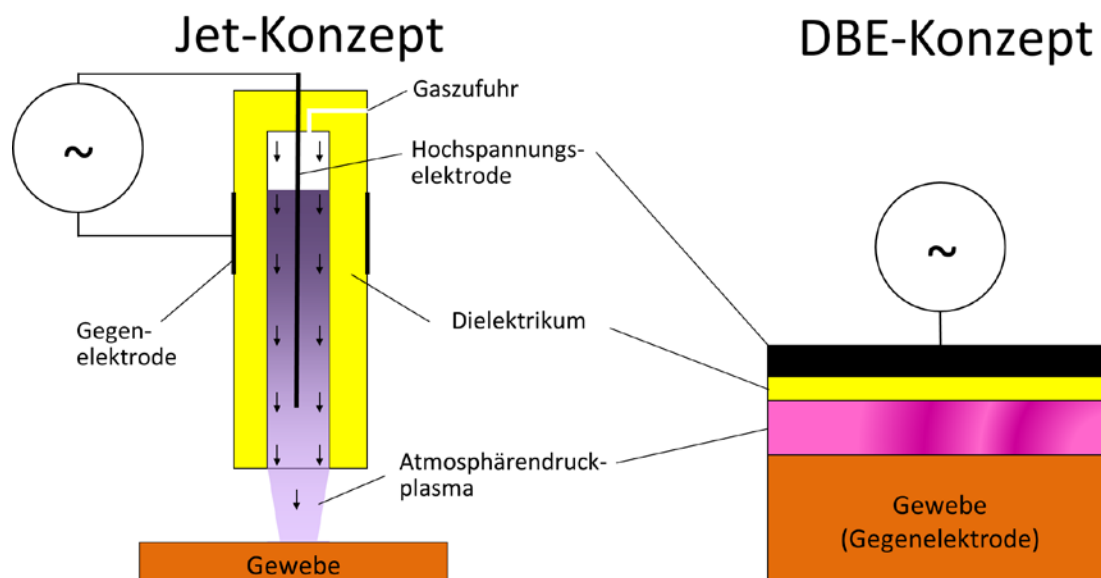


Abb.1: Schematische Darstellung der derzeit eingesetzten, plasmamedizinischen Quellentechnologien.

Zu 1.:

Grundsätzlich sind Atmosphärendruckplasmen bereits seit Jahrzehnten zur Anwendung im und am menschlichen Körper medizinisch etabliert. Bereits seit den 1970er Jahren gibt es u.a. den sogenannten Argon-Plasmakoagulator (APC), der in zahlreichen Kliniken im täglichen Einsatz ist und zur lokalen Koagulation, zur Verödung, aber auch zum Gewebeabtrag genutzt wird. Nach bisherigen Erkenntnissen haben diese Einflüsse zu keinerlei Nebenwirkungen im benachbarten Gewebereich geführt.

Bereits seit den 1970er Jahren gibt es u.a. den sogenannten Argon-Plasmakoagulator (APC) der Firma ERBE Elektromedizin GmbH (<http://www.erbe-med.com>), der in zahlreichen Kliniken im täglichen Einsatz ist. Hier wird das Argonplasma – wie es beispielsweise auch bei Quellen zur Erzeugung von kaltem Atmosphärendruckplasma eingesetzt wird – als Ersatz für eine Metallelektrode verwendet, um elektrischen Strom auf die Gewebeoberfläche zu leiten. Dieser Strom induziert im Gewebe Wärme, die zur Koagulation, zur Verödung aber auch zum Gewebeabtrag genutzt werden kann. Da jedoch dieses Plasma ein Funkenplasma mit sehr viel höherer Gastemperatur ist (ca. 1500 K), spielt sich im Plasma eine andere Plasmachemie ab, die damit zu teilweise ähnlichen, teilweise anderen Spezies in der näheren Umgebung des APC führt. Nach bisherigen Erkenntnissen haben diese Einflüsse zu keinerlei Nebenwirkungen im benachbarten Gewebereich geführt [1-8].

Ein ähnliches, ebenfalls mit Argon als Arbeitsgas betriebenes und in der Chirurgie zum Abtrag bzw. zum Schneiden von Gewebe eingesetztes System ist das PlasmaJet[®]-System der Firma Plasma Surgical Inc., Roswell, USA (<http://www.plasmasurgical.com>) [9-11]. Weitere, zum Teil auf ähnlichen technischen Prinzipien basierende Systeme sind am Markt und in praktischer Anwendung.

Mit primär kosmetischen Zielstellungen werden ebenfalls Atmosphärendruck-Plasmen am menschlichen Gewebe eingesetzt. Ein bekanntes Plasmasystem ist das mit Stickstoff als Arbeitsgas betriebene System Portrait[®]PSR (Rhytec Inc., USA). Auch hier wurden bei großflächigen Anwendungen im Gesichtsbereich zur sog. Plasma Skin Regeneration (PSR) keine langfristigen unerwünschten Nebenwirkungen berichtet [12-15].

Zu 2.:

Nach gegenwärtigem internationalem Stand der Forschung sind wesentliche Wirkkomponenten von kalten Atmosphärendruckplasmen reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNS, ROS), UV-Strahlung und elektrische Felder. Diese Komponenten werden in verschiedenen Plasmaquellen in unterschiedlichem Maß wirksam.

- *Reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNS, ROS) werden durch Einkoppelung von elektrischer Energie in an sich nicht biologisch wirksame Gase (Argon, Helium, Stickstoff, Sauerstoff, Luft sowie Gemische daraus) sowie anschließende Wechselwirkung mit angrenzenden Medien (atmosphärische Luft, Flüssigkeiten, Oberflächen) kurzzeitig und lokal gebildet. Grundsätzlich werden dieselben reaktiven Spezies auch im menschlichen Körper im Rahmen des normalen Stoffwechsels produziert und haben teilweise wichtige Funktionen zur Steuerung und Vermittlung physiologischer und pathologischer Prozesse. Kurzzeitig erhöhte Dosen dieser RNS und ROS können durch körpereigene Systeme wirksam entgiftet werden. Lediglich dauerhaft erhöhte Konzentrationen führen zum sogenannten chronischen oxidativen Stress, der zu gesundheitlichen Konsequenzen führen kann. Da Plasmabehandlungen lokal und zeitlich begrenzt sind, ist unter normalen Bedingungen davon auszugehen, dass das mit einem Eintrag dieser ROS und RNS in das Gewebe einhergehende Nebenwirkungsrisiko außerordentlich gering ist.*
- *UV-Strahlung wird medizinisch u.a. in der Phototherapie und Photochemotherapie eingesetzt. In diesem Zusammenhang sowie unter dem Aspekt des allgemeinen Personen- und Arbeitsschutzes auch außerhalb des medizinischen Umfeldes sind für UV-Belastungen Grenzwerte festgelegt worden, die im Zusammenhang mit der Anwendung von kaltem Atmosphärendruckplasma deutlich unterschritten werden.*
- *Elektrische Felder und durch sie hervorgerufene Signale spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation von körpereigenen Heilungsvorgängen. Bei Verletzungen gehören diese Signale zu den ersten Signalen, die der Körper über eine Verletzung empfängt. So ist beispielsweise die Elektrostimulation von Wunden eine anerkannte Behandlungsmethode, die gezielt körpereigene und physiologische Reparaturvorgänge reaktivieren und aufrechterhalten kann. Viele Geräte auf dieser Basis sind seit Jahren als Medizinprodukte weltweit im Einsatz, wodurch eine breite, anwendungsorientierte Datenlage zu gewebeverträglichen Feldern aufgebaut werden konnte.*

Zwei wichtige Erkenntnisse der plasmamedizinischen Grundlagenforschung der vergangenen Jahre sind:

1. Biologische Plasmaeffekte an Zellen und im Gewebe werden über Veränderungen der flüssigen Zellumgebung vermittelt.
2. Für durch Plasmaeinwirkung induzierte biologische Effekte spielen in die Flüssigkeit eingetragene bzw. in der Flüssigkeit gebildete oxidierende Spezies, sog. reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS) eine dominierende Rolle.

Dieselben reaktiven Spezies (ROS, RNS) werden auch im menschlichen Körper im Rahmen des normalen Stoffwechsels produziert und haben teilweise wichtige Funktionen zur Steuerung und Vermittlung physiologischer und pathologischer Prozesse. Die wichtigsten ROS und RNS sind das Hydroxylradikal ($\text{OH}\bullet$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Superoxid bzw. Hyperoxid ($\text{O}_2\bullet^-$), Stickstoffmonoxid ($\text{NO}\bullet$), Stickstoffdioxid ($\text{NO}_2\bullet$) und Peroxynitrit ($\text{ONOO}\bullet$). Sie spielen beispielsweise eine wichtige Rolle im Rahmen von Wundheilungsprozessen. Diese Erkenntnis liefert eine wesentliche wissenschaftliche Basis für das Konzept der plasmaunterstützten Wundheilung, bei dem neben der bekannten antibakteriellen/desinfizierenden Plasmawirkung auch eine Stimulation der Geweberegeneration durch Plasmaeinwirkung erreicht werden soll. Ein Mechanismus der Plasmawirkung beruht somit auf der Unterstützung körpereigener Funktionen, die – etwa im Falle nicht heilender chronischer Wunden – durch krankheitsbedingte

Störungen nicht ausreichend wirksam werden können. Darüber hinaus ist bekannt, dass in menschlichen Zellen immer eine gewisse Grundkonzentration von RNS und ROS vorhanden ist. Grundsätzlich sind die Wirkungen dieser Spezies abhängig von Konzentration und Dauer. Über längere Zeit oberhalb des physiologischen Levels liegende Konzentrationen (chronischer oxidativer Stress) können zu pathogenen Effekten bis hin zur Krebsauslösung führen. Aufgrund des physiologischen Vorkommens dieser Spezies können kurzzeitig erhöhte Konzentrationen durch körpereigene Systeme wirksam entgiftet werden [16-24]. Mittels Transkriptomanalysen von plasmabehandelten humanen Zellen *in vitro* konnte gezeigt werden, dass mit der zellulären Stressantwort assoziierte Gene infolge Plasmabehandlung hochreguliert und antioxidativ aktive Enzyme verstärkt gebildet werden [25]. Da Plasmabehandlungen lokal und zeitlich begrenzt sind, ist unter normalen Bedingungen davon auszugehen, dass das mit einem Eintrag dieser ROS und RNS in das Gewebe einhergehende Nebenwirkungsrisiko außerordentlich gering ist.

Wasserstoffperoxid (H_2O_2) ist ein ROS, das über lange Jahre in der Wundantiseptik in Konzentrationen von 1-3 % eingesetzt wurde. Für die Schleimhautantiseptik werden Konzentrationen 0,3-3 % eingesetzt (z.B. Mundspüllösung 0,3 %), deren antiseptische Wirkung allerdings eher gering ist. In Konzentrationen 0,3-0,6 % wurde es für Augenbäder eingesetzt. In der Hautantiseptik kommt Wasserstoffperoxid mit Konzentrationen von 25-30 % zum Einsatz (Warzenbehandlung). Für die Trinkwasserdesinfektion bzw. -konservierung ist H_2O_2 mit einem zulässigen Restgehalt von 0,1 mg/l zugelassen. Zur Zytotoxizität von H_2O_2 liegen verschiedene IC_{50} -Angaben vor, die von 0,17% bis 0,0001 % reichen. Für Haut- und Bindegewebszellen (Keratinocyten, Fibroblasten) wird von einer hohen Toxizität ausgegangen. Zur Einschätzung der Kanzerogenität von Wasserstoffperoxid sei hier folgendes Zitat aus einem Standardwerk erwähnt: „... Die Substanz zeigt eine kanzerogene Wirkung nur bei der Maus und nur in Abhängigkeit von der Katalaseaktivität im Gewebe. Keine Einstufung bezüglich kanzerogenem Risiko, da die Substanz im normalen Stoffwechsel gebildet und entgiftet wird.“ [26]

Ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung) wird üblicherweise in die Bereiche UV-A (315-400 nm), UV-B (280-315 nm) und UV-C (200-280 nm) eingeteilt. Mit sinkender Wellenlänge steigt der Energieinhalt der UV-Strahlen. Gleichzeitig werden kurzwelligere Strahlen stärker absorbiert, d.h. ihre Eindringtiefe in Flüssigkeiten oder Gewebe nimmt ab.

UV Strahlung mit Wellenlängen < 200 nm (bis ca. 50 nm) wird Vakuum-UV genannt, da diese nur im Vakuum gemessen werden kann. Der physikalische Grund liegt in der hohen Quantenenergie dieses Wellenlängenbereichs, der nahezu alle Atome und Moleküle anregen und ionisieren kann. Da die Bestandteile der Luft (Sauerstoff und Stickstoff) in diesem Wellenlängenbereich stark absorbieren, kann diese Strahlung bei O_2 - und N_2 -Konzentrationen (Partialdrücken!) im Normaldruck nicht sehr weit eindringen. Dieses Verhalten wird durch das Lambert – Beer'sche Gesetz beschrieben, was besagt, dass die Intensität einer Strahlung auf ihrem Weg durch ein absorbierendes Gas (Luft) exponentiell abfällt, wobei im Exponenten das Produkt aus der Wegstrecke in Luft und dem Absorptionskoeffizienten besteht. Letzterer hängt linear von den Partialdrücken der absorbierenden Gase (Sauerstoff und Stickstoff) ab. Damit wird klar, dass (bei gleichbleibender Wegstrecke) eine Verminderung des Partialdrucks zu einem erhöhten Strahlungstransport führt. Aus diesem Grunde besitzen viele Atmosphärendruck-Plasmen keine VUV-Strahlung. Diese kann aber gemessen werden, sobald für diese Strahlung transparente, also nicht-absorbierende Gase verwendet werden, die dann aber noch einen entsprechenden luftfreien Gaskanal bilden müssen. In diesem speziellen Fall wird der Absorptionskoeffizient sehr klein und damit geht der gesamte Term nach Lambert-Beer gegen den Wert 1.

UV-Photonen aus dem UV-C-Bereich sind in der Lage, kovalente chemische C-C- und C-H-Bindungen aufzubrechen. Vor allem UV-C- und UV-B-Strahlen sind für intensive, zu Schädigungen führende Wechselwirkungen mit der DNA bekannt. UV-A-Strahlen sind in der

Lage, tiefer liegende Bindegewebsschichten (Corium/Dermis) zu erreichen und Kurzzeiteffekte wie Pigmentierungen sowie Langzeiteffekte wie Faltenbildung und Hautalterung zu induzieren. Indirekte UV-A-induzierte DNA-Beeinflussungen über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies sind ebenfalls bekannt. UV-B-Strahlen können nur die Epidermis durchdringen, exzessive UV-B-Bestrahlungen sind vor allem für Erythembildungen verantwortlich.

Für die Exposition mit UV-Strahlung existieren diverse Empfehlungen zu Expositionsgrenzwerten, die sich vor allem auf die Haut und die Augen beziehen, so z.B. der Leitfaden „Ultraviolettstrahlung künstlicher Quellen“ des Fachverbandes für Strahlenschutz e.V. [27].

Entsprechend der „Richtlinie 2006/25/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 5. April 2006 über Mindestvorschriften zum Schutz von Sicherheit und Gesundheit der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch physikalische Einwirkungen (künstliche optische Strahlung“ beträgt der Expositionsgrenzwert (Tageswert 8 h) für inkohärente Strahlung 180-400 nm, die nicht aus natürlichen optischen Quellen stammt, 30 J/m^2 [28].

Entsprechend den Empfehlungen der International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) sollte die nichttherapeutische und unspezifische UV-Exposition der Haut im Spektralbereich 180-400 nm einen Wert von 3 mJ/cm^2 (30 J/m^2) nicht überschreiten. Dieser Wert gilt für den empfindlichsten gesunden Hauttyp („melano-compromised type“) [29].

Vor allem UV-B-Strahlung wird in der Dermatologie im Rahmen der Phototherapie eingesetzt. Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Phototherapie und Photochemotherapie werden für Breitspektrum-UV-B-Anwendung (280-320 nm) in Abhängigkeit vom Hauttyp Initialdosen zwischen 20 und 60 mJ/cm^2 empfohlen, für Schmalspektrum-UV-B-Behandlung (311 nm) Dosen zwischen 200 und 600 mJ/cm^2 [30].

Ein Vergleich mit der Sonneneinstrahlung zeigt, dass die von den bisher in klinischen Testungen angewendeten bzw. als Medizinprodukte zugelassenen kalten Atmosphärendruckplasmaquellen emittierte UV-Intensität weit unter der des Sonnenlichtes liegt [31-33].

Zur Zytotoxizität von UV-Strahlung liegen bisher nicht veröffentlichte Untersuchungen des INP Greifswald e.V. vor. Unter Verwendung von Keratinozyten (HaCaT) wurde gezeigt, dass mit Breitband UV-A-Strahlung (Bestrahlungsstärke $0,66 \text{ mW/cm}^2$) bis zu einer Dosis von 50 mJ/cm^2 keine zytotoxischen Effekte generiert wurden. Mit Breitband UV-B-Strahlung (Bestrahlungsstärke $0,24 \text{ mW/cm}^2$) wurden erste zytotoxische Effekte bei einer Dosis von 10 mJ/cm^2 gemessen.

Für die derzeit als Medizinprodukte zertifizierten Plasmaquellen kINPen MED und PlasmaDerm konnte gezeigt werden, dass unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen (Arbeitsabstand, Behandlungszeit) die maximal zulässige UV-Tagesdosis deutlich unterschritten wird [34, 35].

Elektrische Felder lassen sich zunächst in Gleich- und Wechselfelder unterteilen. Darüber hinaus ermöglicht die Pulsung solcher Signale sowie eine mono- oder bi-phasige Modulation eine hohe parametrische Diversität. Technische Frequenzen liegen im Bereich einiger Hz bis in den GHz-Bereich. Geräte, die ausschließlich mit elektrischen Felder arbeiten, sind seit vielen Jahren zur Anwendung im und am menschlichen Körper etabliert und können als Folge der elektrischen Felder einen elektrischen Stromfluss in biologischem Gewebe hervorgerufen. Beispielhaft aufzuführen sind Geräte zum Einsatz in der Elektrotherapie (z.B. von der Firma Mölnlycke Healthcare), der Transkutanen Elektrischen Nervenstimulation TENS (z.B. von der Firma Medtronic GmbH) sowie der Elektrischen Muskelstimulation EMS (z.B. von der Firma tic Medizintechnik GmbH & Co. KG). Geräteunabhängig bietet der Einsatz von elektrischen Signalen zur Elektrostimulation eine Vielzahl von nachgewiesenen Anwendungsbereichen in der medizinischen Versorgung. So kann z.B. die Zellbewegung von Immunzellen (Makrophagen und

Granulozyten) sowie die Migration von Hautzellen (Keratinozyten) und Cornea-Epithel als Reaktion auf ein elektrisches Feld gezielt beeinflusst werden, das Proliferationsverhalten von Bindegewebszellen (Fibroblasten) wird angeregt und für die Gefäßneubildung (Angiogenese) und das Nervenwachstum ist das elektrische Feld ebenfalls von Bedeutung. Schließlich haben *In-vivo*-Untersuchungen unter Verwendung elektrischer Felder eine antibakterielle Wirkung sowohl auf gram-negative als auch auf gram-positive Bakterien gezeigt [36-40].

In den letzten Jahren konnte die Forschung im Gebiet der Bioelektrizität signifikante Verbindungen zwischen endogenen elektrischen Feldern und dem Wundheilungsprozess darlegen [41-43]. Eine Metaanalyse von Gardner et al. wurde unter Verwendung der Datensätze aus 15 klinischen Studien mit dem Ziel erstellt, die Wirkung der Elektrostimulation (ES) auf die Heilung von chronischen Wunden zu quantifizieren. Bei Behandlungen mit ES wurde eine Wundreduktion von durchschnittlich 22,2% pro Woche erreicht, während bei den Kontrollgruppen lediglich ein Wert von 9,1% zu beobachten war [44]. In den veröffentlichten Teilergebnissen des Cochrane Review #077 wurde der Heilungserfolg (Wundverschluss) unter Anwendung von Elektrostimulation mit der Placebo-Kontrolle verglichen. Diese Fragestellung wurde in 13 der 20 Studien untersucht. Die Auswertung zeigte, dass durch die Behandlung mit Elektrostimulation (verum) doppelt so viele (OR=2,12; 95% CI: 1,55 - 2,90) Wunden geheilt werden konnten wie bei den Kontrollen [45].

In Hinblick auf die Anwendungssicherheit ist auch für plasmabasierte Medizinprodukte nachzuweisen, dass der feldinduzierte Patientenbleitstrom nach DIN EN 60601-1 unterhalb der erlaubten Grenzwerte liegt. Dabei sind auch die Grenzwerte der International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) in ihrer „Richtlinie für die Begrenzung der Exposition durch zeitlich veränderliche elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder (bis 300 GHz)“ maßgeblich [46, 47].

Zu 3.:

Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zur Mutagenität kalter Atmosphärendruckplasmen, d.h. zur Veränderung des Erbgutes durch Plasmaeinwirkung, haben keine gesteigerte Mutationsrate bei plasmabehandelten Säugetierzellen (eukaryotische Zellen) nach therapeutisch relevanten Einwirkungszeiten ergeben. Für diese Testungen wurde ein anerkannter OECD-Standard verwendet.

Aufgrund der in der Literatur dokumentierten Möglichkeit, bei Säugetierzellen *in vivo* DNA-Fragmentierungen und DNA-Strangbrüche auszulösen, wird in der Diskussion um die medizinische Anwendung von kalten Atmosphärendruckplasmen der Problematik der Veränderung des Erbgutes, d.h. der Mutagenität und daraus resultierender Kanzerogenität gegenwärtig sehr viel Aufmerksamkeit gewidmet.

Bei der Einschätzung der Wirkung von Plasma auf die DNA gilt es drei Wirkstufen zu unterscheiden:

Stufe 1: keine Veränderung der DNA. Dieser Behandlungsbereich ist generell unkritisch und liegt laut den Erfahrungen in dem Bereich, in dem auch zellstimulierende Wirkungen des Plasmas zu erwarten sind.

Stufe 2: Mutagenität. Sollten Mutationen bei einer Plasmabehandlung auftreten, so kann dies kritisch sein. Dass ein solcher Bereich nicht besteht, ist untersucht worden und wird unten erläutert.

Stufe 3 Zelltod: Dieser Behandlungsbereich ist ebenso wie Stufe 1 unkritisch, da nach lokaler Plasmabehandlung abgestorbene Zellen für eine eventuelle Mutagenität bedeutungslos sind und mit normalen körpereigenen Mitteln entsorgt werden. Besonders der apoptotische Zelltod, der vom Plasma ausgelöst werden kann, ist hier unkritisch.

Zur Stufe 1 gibt es Untersuchungen, die DNA-Schäden mittel Detektion des phosphorylierten Histons Gamma-H2AX nach Einwirkung von mit atmosphärischer Luft arbeitenden Atmosphärendruckplasmaquellen auf Hautproben sowie kultivierte Zellen nachweisen [48, 49]. Dieses phosphorylierte Histon gilt als wichtiger Marker für das Auftreten von DNA-Schäden, vor allem von Doppelstrangbrüchen.

Aus bisher unveröffentlichten Ergebnissen mit dem Atmosphärendruck-Plasmajet kINPen geht hervor, dass eine Phosphorylierung von H2AX nicht mit Plasmaexposition korreliert werden kann.

In einer Mutagenitätsstudie mithilfe des sogenannten HPRT-Tests in V79-Zellen (speziell für Mutagenitätstests hergestellte Hamsterzellen), der Standard zur Mutagenitätsuntersuchung chemischer Substanzen ist [50], wurde die Plasmawirkung des Atmosphärendruck-Plasmajets kINPen in der Stufe zwei untersucht. In dem Test werden Säugetierzellen verwendet, die aufgrund einer bereits im Vorfeld spezifisch eingefügten Mutation nicht in der Lage sind, unter bestimmten Bedingungen zu überleben. Nur wenn ein Mutagen (also eine das Erbgut verändernde Substanz) diese Mutation wieder rückgängig macht (sog. Rückmutation), können diese Zellen unter diesen Bedingungen wachsen (Selektivmedium). Der Test hat keine gesteigerte Rückmutationsrate nach einer Plasmabehandlung mit dem Atmosphärendruckplasmajet kINPen ergeben. In den Testergebnissen sieht man vier Vergleichsbehandlungen (siehe Abb. 2). Die Zugabe einer mutagenen Substanz (EMS) erzeugt eine deutliche Reaktion (Abb. 2, ganz links), UV-Strahlung (Sonneneinstrahlung), die bekannt für ihre mutagene Wirkung ist, erzeugt ebenfalls eine signifikante Reaktion. Wasserstoffperoxid

als reaktives Sauerstoffspezies (ROS; siehe Punkt 2) bleibt unter der Signifikanzgrenze und die direkte und indirekte Plasmabehandlung ebenso.

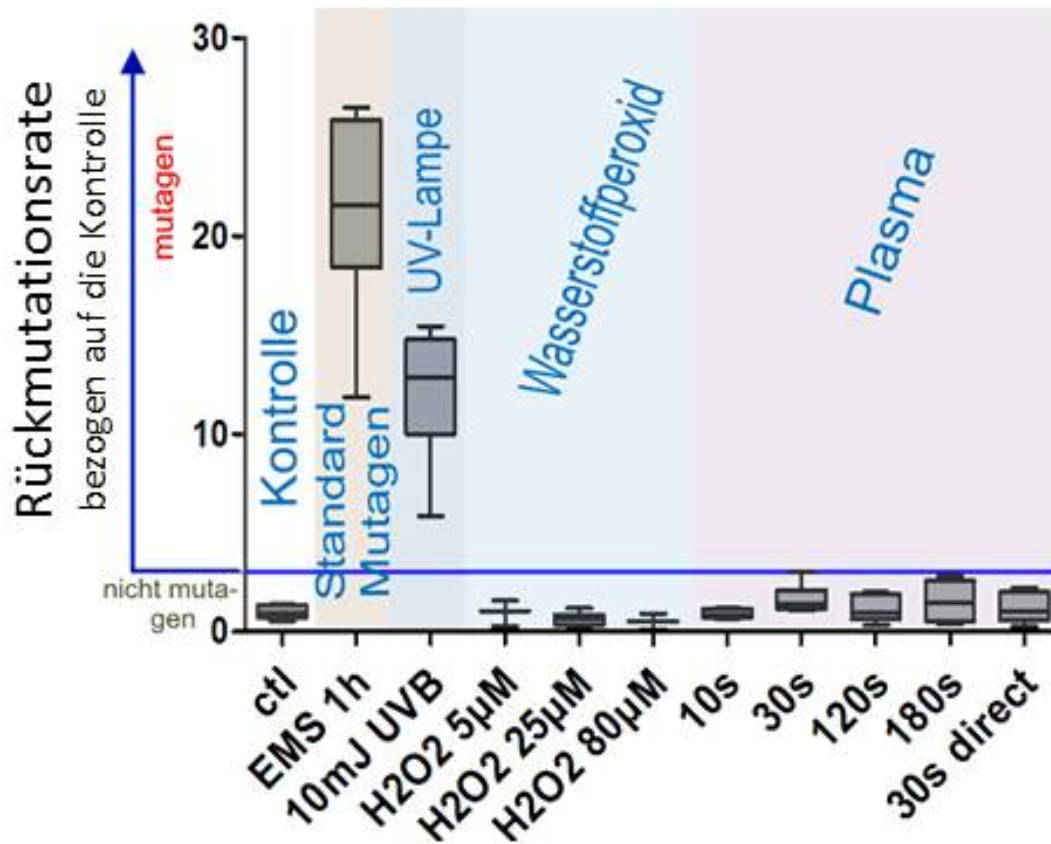


Abb. 2: Ergebnisse der Mutagenitätsuntersuchungen mit dem Atmosphärendruckplasmajet kINPen nach OECD-Standard zur Mutagenität chemischer Substanzen (unveröffentlichte Daten INP Greifswald e.V.)

Derselbe Mutagenitätstest wurde mit einem anderen, in atmosphärischer Luft generierten Atmosphärendruckplasma durchgeführt, auch in diesem Test wurde keine gesteigerte Mutationsrate der plasmabehandelten Zellen gefunden [51].

Es konnte ferner gezeigt werden, dass durch die Plasmabehandlung mit dem Argonplasmatorch MicroPlaSter β keine pro-apoptischen oder anti-apoptischen Marker beeinflusst werden [52].

Zu 4.:

In Deutschland wurden mehrere klinische Studien bzw. Fallberichte zur Anwendung von kaltem Atmosphärenplasma auf der Haut sowie auf akuten und chronischen Wunden realisiert und dokumentiert bzw. publiziert. Die erste klinische Studie in München begann bereits im Jahre 2005. Die antimikrobielle sowie wundheilungsfördernde Wirkung kalter Atmosphärendruckplasmen konnte damit gezeigt werden. Es sind bisher keinerlei unerwünschte schwerwiegende Nebenwirkungen im Ergebnis dieser Plasmabehandlungen bekannt geworden.

Im Ergebnis der in München seit 2005 durchgeführten klinischen Anwendungen eines Argon-basierten Atmosphärendruck-Plasmatorch zur Behandlung chronischer Wunden ergaben nach über 3200 Behandlungen von mehr als 370 Patienten keine unerwünschten Nebeneffekte. Es wurde insbesondere gezeigt, dass die mikrobielle Kontamination der behandelten Wundareale durch Plasmabehandlung verringert werden konnte. Wundheilungsfördernde Effekte wurden ebenfalls nachgewiesen [32, 33, 52-59].

Im Rahmen einer Probandenstudie konnte ein tendenziell positiver Einfluss einer Plasmabehandlung unter Verwendung des kINPen Med auf die Heilung von mit einem CO₂-Laser gesetzten oberflächlichen Hautwunden gezeigt werden. Eine Nachuntersuchung der behandelten Hautareale nach 6 und 12 Monaten ergab keinerlei Anzeichen auf präkanzerogene Veränderungen, womit die unter Punkt 3. erläuterten Ergebnisse aus *In-vitro*-Untersuchungen zur Mutagenität unterstützt werden [60, 61].

In weiteren, teilweise noch nicht vollständig publizierten klinischen Untersuchungen unter Verwendung der Atmosphärendruck-Plasmaquellen PlasmaDerm[®] und kINPen Med konnten deren wundheilungsfördernde Wirkungen demonstriert werden [62-66].

Zu 5.:

Basis für zukünftig zu erwartende Anwendungen sind einerseits antimikrobielle Wirkungen und andererseits nichtletale, Säugetierzellen (eukaryotische Zellen) und Gewebe gezielt und kontrollierbar modifizierende Plasmaeffekte. Daraus ergeben sich unter anderem folgende Anwendungsfelder:

- *die Unterstützung von Heilungsprozessen mit besonderem Schwerpunkt auf der Behandlung chronischer Wunden,*
- *die Behandlung infektiöser Hauterkrankungen sowie*
- *die Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen (Dermatitiden).*

Aufgrund des erreichten Standes der klinischen Forschung haben Plasmaanwendungen in der Dermatologie sowie der plastischen und ästhetischen Chirurgie gegenwärtig die höchsten Erfolgsaussichten. Dabei stehen die Nutzung antimikrobieller Plasmaeffekte, die plasmaunterstützte Stimulierung der Geweberegeneration sowie entzündungsmodulierende Plasmawirkungen im Fokus therapeutischer Indikationen. Weiterhin wurden schmerzlindernde Wirkungen einer Behandlung mit kaltem Atmosphärendruckplasma beschrieben. Ein weiteres erfolgversprechendes, gegenwärtig allerdings noch im Stadium der Grundlagenforschung befindliches Gebiet ist der Einsatz von kaltem Atmosphärendruckplasma zur Krebsbehandlung.

Auf einem im Rahmen des internationalen postgradualen Weiterbildungsstudienganges für Ästhetische Lasermedizin (Diploma in Aesthetic Laser Medicine – DALM) durchgeführten Workshop „Clinical Concepts in Plasma Medicine“ (Greifswald, 28.04.2012) wurde von allen zum damaligen Zeitpunkt auf dem Gebiet der Plasmamedizin klinisch tätigen deutschen Arbeitsgruppen (Berlin, Göttingen, Greifswald, München) ein Nationales Konsensuspapier „Clinical Plasma Medicine – Position and Perspectives 2012“ erarbeitet, welches 2013 im Journal „Clinical Plasma Medicine“ veröffentlicht wurde [67].

An den Grundaussagen dieses Nationalen Konsensuspapiers hat sich bisher nichts geändert, daher soll es zur Illustration der Anwendungsperspektiven von kaltem Atmosphärendruckplasma in der Medizin hier vollständig dokumentiert werden:

Clinical Plasma Medicine – Position and Perspectives 2012

Nationales Konsensuspapier im Ergebnis des Workshops “Clinical Concepts in Plasma Medicine”, Greifswald, 28. April 2012

Clinical Plasma Medicine Core Group:

Steffen Emmert, Department of Dermatology, Venerology and Allergology, Georg August University Göttingen, Germany

Georg Isbary, Department of Dermatology, Allergology and Environmental Medicine, Hospital Munich Schwabing, Germany

Franziska Kluschke, Jürgen Lademann, Department of Dermatology and Allergology, Charité – University Medicine Berlin, Germany

Ulrich Westermann, Oral and Maxillofacial Surgery, Osnabrück, Germany

Fred Podmelle, Hans-Robert Metelmann, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Plastic Surgery, Greifswald University, Germany

Georg Daeschlein, Department of Dermatology, Greifswald University, Germany

Kai Masur, Thomas von Woedtke, Leibniz Institute for Plasma Science and Technology (INP) Greifswald, Germany

Klaus-Dieter Weltmann, Leibniz Institute for Plasma Science and Technology (INP) Greifswald, Germany; President of the International Society for Plasma Medicine (ISPM)

Die medizinische Anwendung von kaltem physikalischem Plasma ist eine neuartige, innovative Therapiemodalität in der Humanmedizin, die sich unter der Bezeichnung Plasmamedizin in den letzten Jahren international als neues Forschungsfeld etabliert hat.

Basis für zukünftig zu erwartende Anwendungen sind einerseits antimikrobielle Wirkungen und andererseits nichtletale, Zellen und Gewebe gezielt und kontrollierbar modifizierende Plasmaeffekte.

Mit der Anwendung physikalischer Plasmen werden verschiedene in der Medizin bekannte Wirkprinzipien (UV-Strahlung, reaktive Sauerstoffspezies/Ozon, reaktive Stickstoffspezies, elektrische Felder, pH-Reduktion, Temperatur) kombiniert.

Die Besonderheiten der Plasmaanwendung bestehen darin,

- dass die einzelnen physikalischen und kurzlebigen chemischen Wirkkomponenten sich nicht nur durch synergistische Aktivität gegenseitig ergänzen und verstärken, sondern sich teilweise auch gegenseitig ersetzen können,
- dass die wirksamen Komponenten direkt am Ort der Anwendung und nur für die benötigte Zeit der Anwendung durch Zufuhr elektrischer Energie aus an sich nicht direkt wirksamen Gasen (Argon, Helium, Sauerstoff Stickstoff, Luft bzw. Gemischen daraus) generiert werden.

Ausgangspunkt für die aktuelle Entwicklung der Plasmamedizin sind Erkenntnisse der Grundlagenforschung zu Wechselwirkungen von kalten physikalischen Atmosphärendruckplasmen mit lebenden Systemen (Mikroorganismen, Zellen, Zellverbänden, Geweben), die seit etwa 10 Jahren vor allem von Arbeitsgruppen aus den Niederlanden, den USA, Frankreich und dem Vereinigten Königreich, aber auch aus Deutschland und zunehmend dem asiatischen Raum publiziert werden.

Mikrobiologische Untersuchungen haben eine hohe Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen, jedoch bisher keine Hinweise auf die Herausbildung von Resistenzen ergeben, was ein bedeutendes Potenzial als Alternative zu anderen antimikrobiellen Verfahren, insbesondere topischen Antibiotikaanwendungen eröffnen könnte.

Neben der Inaktivierung von Mikroorganismen und Viren sind vor allem folgende, durch Plasmaeinwirkung induzierte zelluläre Effekte *in vitro* nachgewiesen worden:

- gezielte Ablösung von Zellen von Matrices bzw. Herauslösung aus Zellverbänden
- Beeinflussung der Zellmigration
- Beeinflussung/Stimulation der Zellproliferation sowie Angiogenese
- Einfluss auf die Expression von Oberflächenproteinen/Adhäsionsmolekülen (Integrine, Cadherine, ...)
- reversible Einwirkungen auf die DNA
- Induktion von Apoptose und daraus resultierende Inaktivierung von Krebszellen
- reversible Permeabilisierung von Zellmembranen („Plasmaporation“)
- Blutkoagulation durch direkte Beeinflussung der Gerinnungskaskade

Alle diese *In-vitro*-Beobachtungen hängen vom getesteten Zelltyp, der verwendeten Plasmaquelle und den damit verbundenen Unterschieden in der Plasmagenerierung (Typ der Entladung, Energieeintrag, verwendetes Arbeitsgas, geometrische Faktoren), der Einwirkungszeit sowie dem flüssigen Umfeld der Zellen (Art/Zusammensetzung des Nährmediums) ab. Ebenso wie Mikroorganismen zeigen auch Säugetierzellen sehr unterschiedliche, vom betrachteten Zelltyp abhängige Sensitivitäten gegenüber der Plasmaeinwirkung.

Diese vielversprechenden Ergebnisse der Grundlagenforschung sind weiter zu systematisieren, um Wirkungsmechanismen aufklären und konkrete therapeutische Optionen ableiten sowie potentielle unerwünschte Effekte identifizieren und vermeiden zu können.

Der aktuelle Stand der Plasmatechnik eröffnet folgende Einsatzgebiete für kalte Atmosphärendruckplasmen in der Medizin:

- Plasmaanwendungen auf Körperoberflächen (Haut, Schleimhaut, Wunden, Zähne)
- Plasmaanwendungen in Körperhöhlen (endoskopisch)
- Plasmaanwendungen im Zuge offener chirurgischer Verfahren

Gegenüber dem in der klinischen Praxis bereits etablierten Laser haben Atmosphärendruckplasmaquellen den deutlichen Vorteil der Zellselektivität und der Möglichkeit flächiger und schmerzfreier Applikationen.

Plasmaanwendungen sind dabei sowohl als Einzelanwendungen im Sinne von Alternativen zu bestehenden Therapiemöglichkeiten als auch als ergänzende Applikationen zur Unterstützung anderer Therapien, z.B. Verbesserung der transdermalen Penetration von Wirkstoffen zu sehen.

Über die technischen, laborexperimentellen und vorklinischen Forschungsergebnisse hinaus gibt es bereits sehr erfolgversprechende Erfahrungen aus der klinischen Praxis, die im Rahmen von Einzelanwendungen, kleinen Fallserien und ersten klinischen Studien vor allem in der Dermatologie, aber auch in der ästhetischen Chirurgie gewonnen wurden.

Die klinische plasmamedizinische Forschung ist bisher nahezu ausschließlich in Deutschland (Berlin, Greifswald, Göttingen, München, Regensburg) lokalisiert.

Aufgrund der hohen Dynamik der plasmamedizinischen Forschung während der letzten Jahre und der damit verbundenen zunehmenden Sichtbarkeit auch in öffentlichen Medien wurden hohe Erwartungen auf der Seite von Patienten und Ärzten geweckt, mit der Plasmamedizin innovative Therapiewerkzeuge für bisher nicht oder nur unbefriedigend gelöste klinische Probleme in die Hand zu bekommen.

Trotz der Neuheit des Forschungsfeldes lässt sich bereits ein erhebliches ökonomisches Potential prognostizieren, das sich auch in beginnenden wirtschaftlichen Interessen widerspiegelt.

Daher liegt bei den auf dem Gebiet der Plasmamedizin tätigen Forschern und Geräteentwicklern eine hohe Verantwortung, einerseits zur zügigen Erfüllung derartiger Erwartungen beizutragen, andererseits aber nicht mit voreiligen Versprechungen und ungenügend getesteten Plasmaquellen falsche Hoffnungen zur kurzfristigen Lösung einer Vielzahl medizinischer Probleme zu wecken und mittelfristig die Plasmamedizin in Misskredit zu bringen.

Um die Glaubwürdigkeit der bisherigen Forschungsergebnisse und der sich daraus ergebenden therapeutischen Möglichkeiten nachhaltig unter Beweis zu stellen ist eine zügige, aber auch sichere Einführung erster plasmamedizinischer Behandlungen in die klinische Praxis zwingend erforderlich.

Aufgrund des erreichten Standes der klinischen Forschung haben Plasmaanwendungen in der Dermatologie sowie der plastischen und ästhetischen Chirurgie gegenwärtig die höchsten Erfolgsaussichten. Dabei stehen

- die Nutzung antimikrobieller Plasmaeffekte,
- die plasmaunterstützte Stimulierung der Geweberegeneration sowie
- entzündungsmodulierende Plasmawirkungen

im Fokus therapeutischer Indikationen.

Daraus ergeben sich unter anderem folgende Anwendungsfelder:

- die Unterstützung von Heilungsprozessen mit besonderem Schwerpunkt auf der Behandlung chronischer Wunden,
- die Behandlung infektiöser Hauterkrankungen sowie
- die Behandlung von Dermatitisen.

Im Rahmen klinischer Untersuchungen sind hier positive Plasmaeffekte gezeigt worden. Darüber hinaus ist nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung die Sicherheit derartiger Plasmaanwendungen gegeben.

Es erscheint daher aus gegenwärtiger Sicht realistisch zu erwarten, dass in etwa 5 Jahren erste Plasmageräte für medizinische Anwendungen im praktischen Einsatz sind.

Um dieses Ziel zu erreichen sind - neben der Intensivierung der klinischen Forschung - folgende Voraussetzungen zu erfüllen:

- Standardisierung der physikalischen und applikativen Parameter medizinisch einsetzbarer Plasmaquellen
- Wissenschaftlich fundierte Analyse der den biologischen und therapeutisch nutzbaren Effekten zugrunde liegenden Wirkmechanismen (translational, d.h. von in-vitro über in-vivo bis Einsatz beim Menschen)
- Wissenschaftlich fundierte Nebenwirkungsanalysen (ebenfalls translational)

Eine zügige Schaffung dieser Voraussetzungen ist nur in enger Kooperation zwischen experimenteller Grundlagenforschung und klinischer Anwendungsforschung möglich.

Aufgrund des bisher hier erreichten Standes der vorklinischen und klinischen Forschung sollten die auf dem Gebiet der Plasmamedizin tätigen deutschen Forschergruppen als international offene *Clinical Plasma Medicine Core Group* hier eine Vorreiterrolle einnehmen.

Greifswald, April/Mai 2012

In weiteren, seither publizierten Forschungsarbeiten wurden die Stimulation der Genexpression von Schlüsselmolekülen der Wundheilungskaskaden, die Beeinflussung der Kollagenbildung sowie schmerzlindernde Wirkungen durch Behandlung mit kaltem Atmosphärendruckplasma gezeigt [25, 52, 57].

Eine Zusammenfassung des gegenwärtigen Standes der Plasmaanwendung *in vivo* in Tierexperimenten sowie klinischen Studien und Fallberichten findet sich in einer aktuellen Übersichtsarbeit [68].

Eine Übersicht zu den Anwendungsperspektiven von Plasma in der Krebsbehandlung wird ebenfalls in einer aktuellen Übersichtsarbeit gegeben [69].

Zu 6.:

Für einige Anwendungen ist die Plasmawirkung auf die Oberflächen von in den Körper implantierten Materialien, so z. B. zahnmedizinische oder orthopädische Implantate, gerichtet. Es wird eine Zerstörung mikrobieller Biofilme angestrebt. Umgebende Gewebe können bei Plasmaanwendung abgedeckt werden. Die Temperatur der Implantate liegt während der Behandlung durch Justierung der Plasmaparameter im biologisch unkritischen Bereich.

Atmosphärische Plasmen sind grundsätzlich dazu geeignet Biofilme zu desintegrieren. Biofilme spielen für die Pathogenese periimplantärer Erkrankungen sowohl in Zahnmedizin als auch in der Orthopädie eine entscheidende Rolle. Die zurzeit klinisch verwendeten Implantatoberflächen besitzen eine raue Oberflächentextur. Diese Mikrostruktur ermöglicht die stabile Osseointegration. Diese biologisch akzeptablen Oberflächen weisen allerdings auch das Risiko der mikrobiellen Besiedlung auf. Mit bekannten Methoden ist es zurzeit nicht möglich, mikrobielle Biofilme von Implantatoberflächen zu entfernen, ohne die Mikrostruktur zu zerstören. Zur Anwendung kommen chemische und abrasive Verfahren. Chemische Verfahren hinterlassen eine intakte Biofilmmatrix, die eine Wiederbesiedlung der Implantatoberflächen durch Osteoblasten behindert. Abrasive Verfahren wie Pulverstrahleinsatz oder Politur der Oberfläche alterieren umgebende Gewebe durch Fremdkörpereintrag. Plasmabehandlung ermöglicht in Kombination mit wenig alterierenden Verfahren, wie z. B. Luft-Wasser-Spray, die vollständige Entfernung von Biofilmen auf mikrostrukturierten Oberflächen. Bei dieser Behandlung wird ausschließlich eine Zerstörung mikrobieller Biofilme angestrebt. Umgebende Gewebe können während der Behandlung abgedeckt und dem Einfluss der Bestrahlung entzogen werden. Die Temperatur der Implantate liegt während der Behandlung durch Justierung der Parameter im biologisch unkritischen Bereich [70, 71]

Zitierte Literatur:

1. T. Sagawa et al., Argon plasma coagulation for successful treatment of early gastric cancer with intramucosal invasion. *Gut* 52 (2003) 334-339
2. J.J. Vargo, Clinical applications of the argon plasma coagulator. *Gastrointestinal Endoscopy* 59 (2004) 81-88
3. J. Raiser, M. Zenker. Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications: state of the art. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 39 (2006) 3520-3523
4. H. Manner et al., Safety and efficacy of a new high power argon plasma coagulation system (hp-APC) in lesions of the upper gastrointestinal tract. *Digestive and Liver Disease* 38 (2006) 471-478
5. H. Manner et al., Second-generation argon plasma coagulation: Two-center experience with 600 patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23 (2008) 872-878
6. M. Zenker, Argon plasma coagulation. *GMS Krankenhaushyg. Interdiszip.* 3 (2008)Doc15
7. S. Keller et al., Electrical and spectroscopic characterization of a surgical argon plasma discharge. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 46 (2013) 025402
8. S. Keller, Charakterisierung der Argonplasma-Koagulation (APC) für die thermische Behandlung von biologischem Gewebe in der Endoskopie und der Chirurgie. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktor-Ingenieurs an der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Ruhr-Universität Bochum 2012
9. A. Ianelli et al., Use of PlasmaJet System in patients undergoing abdominal lipectomy following massive weight loss resulting from bariatric surgery: early experience. *Obes. Surg.* 16 (2006) 1504-1507
10. C. Nezhat et al., Use of neutral argon plasma in the laparoscopic treatment of endometriosis. *J. Soc. Laparoendoscop. Surg.* 13 (2009) 479-483
11. T.K. Madhuri, et al., First clinical experience of argon neutral plasma energy in gynaecological surgery in the UK. *Gynaecol. Surg.* 7 (2010) 423-425
12. M.A. Bogle et al., Evaluation of plasma skin regeneration technology in low-energy full-facial rejuvenation. *Arch. Dermatol.* 143 (2007) 168-174
13. S. Kilmer et al., A pilot study on the use of a plasma skin regeneration device (Portrait® PSR³) in full facial rejuvenation procedures. *Lasers Med. Sci.* 22 (2007) 101-109
14. J.D. Holcomb et al., Nitrogen plasma skin regeneration and aesthetic facial surgery. *Arch. Facial Plast. Surg.* 11 (2009) 184-193
15. K. Wade Forster et al., Advances in plasma skin regeneration (Review article). *J. Cosmetic Dermatol.* 7 (2008) 169-179
16. W. Dröge, Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 82 (2002) 47-95
17. F.C. Fang, Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nature Rev. Microbiol.* 2 (2004) 820-832
18. S.G. Rhee, H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science* 312 (2006) 1882-1883
19. J.O. Lundberg et al., The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature Rev. Drug Discov.* 7 (2008) 156-168
20. C.K. Sen and S. Roy, Redox signals in wound healing (invited review). *Biochim. Biophys. Acta* 1780 (2008) 1348-1361
21. C.K. Sen, Wound healing essentials: let there be oxygen (perspective article). *Wound Rep. Regen.* 17 (2009) 1-18
22. G. Leonarduzzi et al., Targeting tissue oxidative damage by means of cell signaling modulators: the antioxidant concept revisited. *Pharmacology & Therapeutics* 128 (2010) 336-374
23. D.B. Graves, The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology (topical review). *J. Phys. D: Appl. Phys.* 45 (2012) 163001
24. Th. von Woedtke et al., Plasmas for medicine. *Phys. Rep.* 530 (2013) 291-320
25. A. Schmidt et al. Non-thermal plasma treatment is associated with changes in transcriptome of human epithelial skin cells. *Free Radical Res.* 47 (2013) 577-592
26. A. Kramer, O. Assadian (Eds.), *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*, Thieme, Stuttgart 2008, S. 719 ff.
27. Fachverband für Strahlenschutz e.V., Leitfaden „Ultraviolettstrahlung künstlicher Quellen“ (FS-2013-157-AKNIR, Stand 28.3.2013); http://osiris22.pi-consult.de/userdata/l_20/p_105/library/data/fs-05-131-aknir_uv_strahlung.pdf

28. Richtlinie 2006/25/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 5. April 2006 über Mindestvorschriften zum Schutz von Sicherheit und Gesundheit der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch physikalische Einwirkungen (künstliche optische Strahlung); <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:114:0038:0059:de:PDF>
29. ICNIRP Statement. Guidelines on UV radiation exposure limits. *Health Physics* 87 (2004) 171
30. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), AWMF-Leitlinienregister Nr. 013/029, Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie, Stand: 12/2009; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029.pdf
31. J. Lademann et al., Risk assessment of the application of a plasma jet in dermatology. *J. Biomed. Opt.* 14 (2009) 054025
32. J. Heinlin et al., Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. *J. Eur. Acad. Venereol.* 25 (2011) 1-11
33. G. Isbary et al., Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial *Br. J. Dermatol.* 167 (2012) 404-410
34. P. Rajasekaran et al., Characterization of Dielectric Barrier Discharge (DBD) on Mouse and Histological Evaluation of the Plasma-Treated Tissue. *Plasma Process. Polym.* 8 (2011) 246-255
35. R. Bussiahn et al., Plasmaquellen für biomedizinische Applikationen. *Hyg. Med.* 38 (2013) 212-216
36. M.R. Cho et al., Integrin-Dependent Human Macrophage Migration Induced by Oscillatory Electrical Stimulation *Ann. Biomed. Eng.* 28 (2000) 234-243
37. R. Goldman, S. Pollack, Electric fields and proliferation in a chronic wound model. *Bioelectromagnetics* 17 (1996) 450-457
38. B. Song et al., Nerve regeneration and wound healing are stimulated and directed by an endogenous electrical field in vivo. *J. Cell Sci.* 117 (2004) 4681-4690
39. C.E. Pullar et al., β 4 Integrin and Epidermal Growth Factor Coordinately Regulate Electric Field-mediated Directional Migration via Rac1. *Mol. Biol. Cell* 17 (2006) 4925-4935
40. G. Daeschlein et al., Antibacterial activity of positive and negative polarity low-voltage pulsed current (LVPC) on six typical Gram-positive and Gram-negative bacterial pathogens of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 15 (2007) 399-403
41. A.C. Recio et al., High-voltage Electrical Stimulation for the Management of Stage III and IV Pressure Ulcers among Adults with Spinal Cord Injury: Demonstration of its Utility for Recalcitrant Wounds below the Level of Injury, *J. Spinal Cord. Med.* 35 (2012) 58-63
42. P. E. Houghton et al., Electrical Stimulation Therapy increases rate of healing of Pressure Ulcers in Community-Dwelling People with Spinal Cord Injury, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 91 (2010) 669-678
43. A. Adunsky et al. Decubitus Direct Current Treatment of Pressure Ulcers: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 41 (2005) 261-269
44. S.E. Gardner et al., Effect of electrical stimulation on chronic wound healing: a meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 7 (1999) 495-503
45. G. Koel und F. Oosterveld. Review. Electrotherapy for stimulation of wound healing. *EWMA Journal* 9 (2009) 57
46. DIN EN 60601-1. Medizinische elektrische Geräte - Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale. Ausgabedatum 2013-12
47. ICNIRP Statement. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics* 97 (2009) 257-258
48. G. Isbary et al., Ex vivo human skin experiments for the evaluation of safety of new cold atmospheric plasma devices. *Clin. Plasma Med.* 1 (2013) 36-44
49. S. Kalghatgi et al., Effects of Non-Thermal Plasma on Mammalian Cells. *PLoS ONE* 6 (2011) e16270
50. OECD 476/1997: OECD Guidelines for the testing of chemicals. *In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test*; <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948426.pdf>
51. V. Boxhammer et al., Investigation of the mutagenic potential of cold atmospheric plasma at bactericidal dosages. *Mutation Res.* 753 (2013) 23-28
52. S. Arndt et al. 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* 8 (2013) e79325
53. G. Isbary et al., A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Brit. J. Dermatol.* 163 (2010) 78-82
54. G. Isbary et al., Cold atmospheric plasma: A successful treatment of lesions in Hailey-Hailey disease. *Arch. Dermatol.* 147 (2011) 388-390
55. G. Isbary et al., Non-thermal plasma—More than five years of clinical experience. *Clin. Plasma Med.* 1 (2013) 19-13

56. G. Isbary et al., Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: results of a retrospective in vivo randomized controlled study. *Clin. Plasma Med.* 2 (2013) 25-30
57. G. Isbary et al., Cold atmospheric plasma for local infection control and subsequent pain reduction in a patient with chronic post-operative ear infection. *New Microb. New Inf.* 3 (2013) 41-43
58. J. Heinlin et al., A randomized two-sided placebo-controlled study on the efficacy and safety of atmospheric non-thermal argon plasma for pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27 (2013) 324-331
59. J. Heinlin et al., Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Rep. Regen.* 21 (2013) 800-807
60. H.-R. Metelmann et al., Experimental Recovery of CO₂-Laser Skin Lesions by Plasma Stimulation. *Am. J. Cosmetic Surg.* 29 (2012) 52-56
61. H.-R. Metelmann et al., Scar formation of laser skin lesions after cold atmospheric pressure plasma (CAP) treatment: A clinical long term observation *Clin. Plasma Med.* 1 (2013) 30-35
62. S. Emmert et al., Atmospheric pressure plasma in dermatology: Ulcus treatment and much more. *Clin. Plasma Med.* 1 (2013) 24-29
63. R. Tiede et al., Plasma applications: a dermatological view. *Contrib. Plasma Phys.* 54 (2014) 118-130
64. S. Emmert et al., Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers with a Hand-Held DBD Plasma Generator. *Plasma Medicine* (2014) DOI: 10.1615/PlasmaMed.2013005914
65. J. Lademann et al., Risk assessment of the application of tissue-tolerable plasma on human skin. *Clin. Plasma Med.* 1 (2013) 5-10
66. A. Kramer et al., Suitability of tissue tolerable plasmas (TTP) for the management of chronic wounds. *Clin. Plasma Med.* 1 (2013) 11-18
67. Clinical Plasma Medicine Core Group. Clinical plasma medicine - position and perspectives in 2012. Paper of consent, result of the workshop "Clinical Concepts in Plasma Medicine", Greifswald April 28th, 2012. *Clin. Plasma Med.* 1 (2013) 3-4
68. Th. von Woedtke et al., Clinical Plasma Medicine: State and perspectives of in vivo application of cold atmospheric plasma. *Contrib. Plasma Phys.* 54 (2014) 104-117
69. J. Schlegel et al., Plasma in cancer treatment. *Clin. Plasma Med.* Vol. 1 No. 2 (2013) 2-7
70. S. Rupf et al. Removing biofilms from microstructured titanium ex vivo: a novel approach using atmospheric plasma technology. *PLoS One.* 10 (2011) e25893
71. A.N. Idlibi et al. Destruction of oral biofilms formed in situ on machined titanium (Ti) surfaces by cold atmospheric plasma. *Biofouling* 29 (2013) 369-79