



# Plasmamedizin in der Dermatologie

## Wirkmechanismen und Anwendungsmöglichkeiten

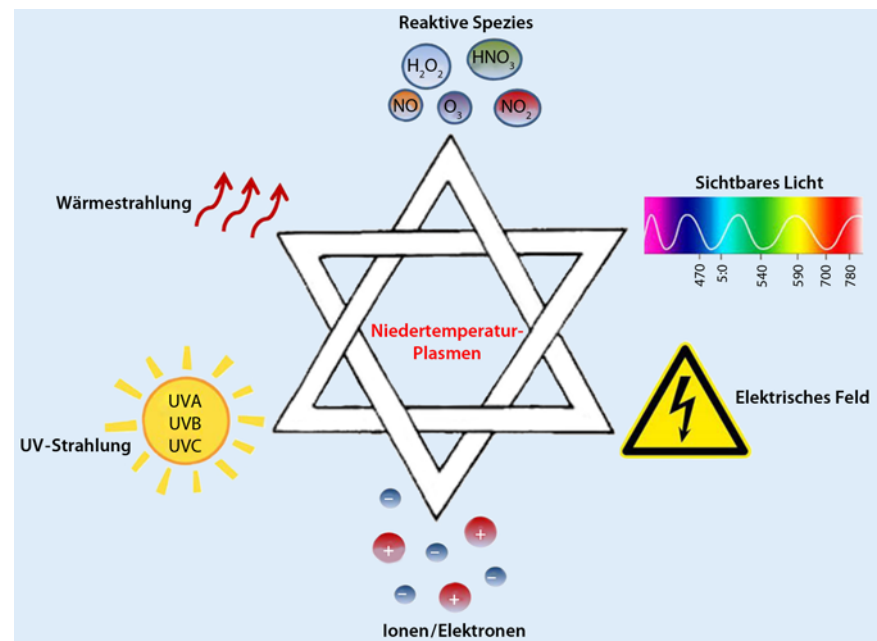
**Etwa 5 Mio. Menschen in Deutschland leiden an chronischen Wunden, die trotz Therapie nach 8 Wochen noch nicht abgeheilt sind. Die Ursachen dafür sind meistens venöse Abflussstörungen, gefolgt von arteriellen Durchblutungsstörungen und Stoffwechselstörungen, wie sie bei Patienten mit Diabetes und Dekubitalulzera vorkommen. Außerdem siedeln sich in der Regel Bakterien in der Wunde an, wodurch die Heilung zusätzlich behindert wird. Besonders problematisch wird es, wenn multiresistente Keime die Wunde infizieren. Neue antibakterielle Strategien, die diese Keime unabhängig von ihrem Resistenzstatus bekämpfen und gleichzeitig zu einer verbesserten Wundheilung beitragen, sind daher dringend nötig.**

Seit Kurzem steht eine neue, vielversprechende Therapieoption zur Verfügung: Niedertemperaturplasma. Atmosphärisches Plasma ist definiert als der vierte Aggregatzustand neben fest, flüssig und gasförmig. Es handelt sich bei Plasma um ionisiertes Gas mit verschiedenen Komponenten wie Ionen/Elektronen, elektrischen Feldern, sichtbarem Licht, UV- und Wärmestrahlung sowie reaktiven Spezies (Abb. 1). Wichtig ist die Unterscheidung zwischen „heißem“ (thermischem) Plasma und „kaltem“ (nichtthermischem bzw. Niedertemperatur-)Plasma, die auf den relativen Temperaturen von Elektronen, Ionen und Neutralgas beruht [16]. Niedertemperaturplasmen sind „kalt“, weil das Trägergas (z. B. Argon, Helium, Umgebungsluft) nur ganz schwach io-

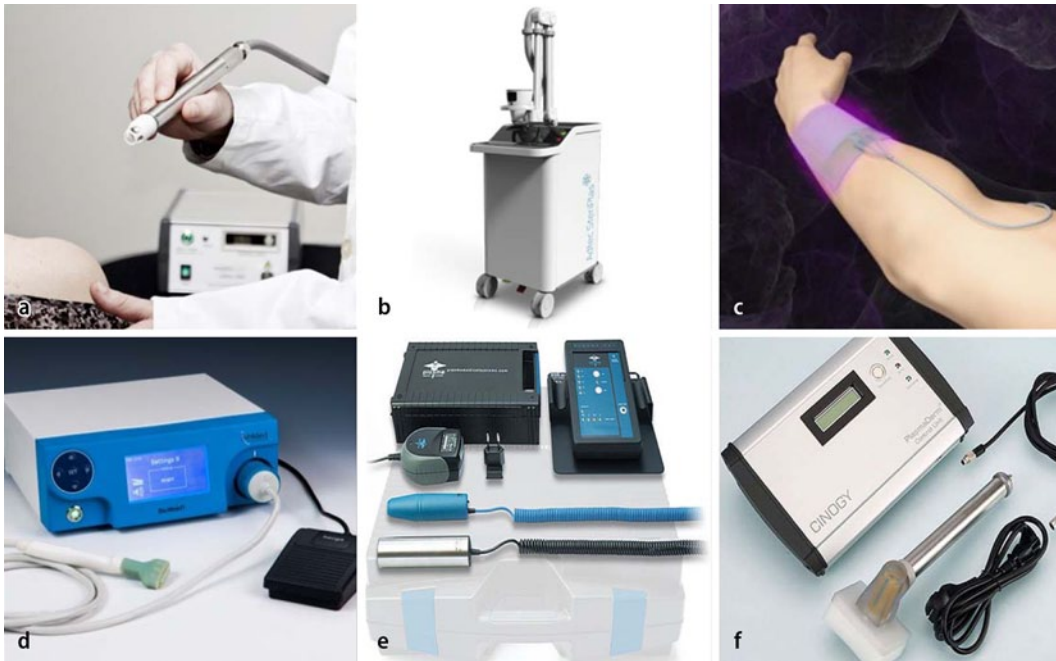
nisiert wird und dadurch die Ionen sehr schnell auf Raumtemperatur abkühlen.

In der Medizintechnik werden „heiße“ Plasmen schon seit längerer Zeit z. B. zur Gerätedesinfektion sowie zur Blutkoagulation und Gewebeabtragung eingesetzt. Erst die Entwicklung von Niedertemperaturplasmen revolutionierte das Gesundheitswesen und eröffnete einen neuen Forschungsbereich, die Plasmamedizin. Seither wird versucht die Wirkungsweise von Plasma genauer zu verstehen, um Niedertemperaturplasmen ohne Risiko in den unterschiedlichsten medizinischen Bereichen, sei es zur Antisepsie oder zur Behandlung von bakteriellen, viralen oder mykotischen Infektio-

nen, zur Zerstörung von Biofilmen, zur Wundbehandlung und Geweberegeneration sowie zur Tumorthherapie, anwenden zu können [24, 42]. Die Behandlung mit Plasma erfolgt dabei kontakt- und schmerzfrei, rein physikalisch, ohne einen Angriffspunkt für allergische Reaktionen zu bieten [22, 25]. Die keimtötende Wirkung von kaltem atmosphärischem Plasma gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wurde in zahlreichen Studien bereits bestätigt, ohne dass es bisher Hinweise auf eine Resistenzbildung der Bakterien gibt [13, 15, 43, 44, 58, 61]. Damit besitzt Plasma ein großes Potenzial als Alternative zu herkömmlichen antimikrobiellen Therapien wie Antibioti-



**Abb. 1** ▲ Relevante Komponenten von Plasma. Insbesondere sind die geladenen Teilchen und die Dichte freier Radikale (reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies) für die Wirkung verantwortlich



**Abb. 2** ▲ **a** kINPen MED der neoplas tools GmbH (mit freundl. Genehmigung neoplas tools GmbH). **b** Adtec SteriPlas der Firma Adtec Plasma Technology/Adtec Europe (mit freundl. Genehmigung Adtec Europe Limited). **c** In Zukunft können größere Wundflächen auch mit einem Silikon-„Plasma Patch“ von COLDPLASMATECH behandelt werden (mit freundl. Genehmigung Wacker Chemie AG). **d** Ion-Med hat mit BioWeld1, das zusammen mit Chitoplast, einem speziellen medizinischen Wundpflaster agiert, ein innovatives System zur Wundheilung entwickelt (mit freundl. Genehmigung Ion-Med Ltd). **e** plasma ONE-Gerät der plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH (mit freundl. Genehmigung plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH). **f** PlasmaDerm FLEX9060 Gerät der Firma CINOBY (mit freundl. Genehmigung CINOBY GmbH)

ka und Antiseptika. Neben diesen inzwischen gut untersuchten antimikrobiellen Effekten zielt die aktuelle Forschung auf weitere nichtthermische Effekte des Plasmas ab. Die Bandbreite reicht hierbei von der Untersuchung physikalischer Grundlagen über die optimale, individuelle Plasmaszusammensetzung bis hin zur Analyse der Wirkungsweise von Plasma auf diverse eukaryotische Zelltypen. Entscheidend ist dabei, dass die Wirkungsweise und die Aktivierung von molekularen Mechanismen stark von der verwendeten Plasmaquelle und der Generierungsmethode sowie der Behandlungsdauer abhängig sind. Die wesentlichen Wirkkomponenten von Plasma (reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies, UV-Strahlen und elektrische Felder) lassen sich dabei je nach gewünschtem Effekt wie ein „Cocktail“ mischen und sind in verschiedenen Plasmaquellen in unterschiedlichem Ausmaß wirksam. Daher lassen sich die Ergebnisse von Studien, die mit unterschiedlichen Plasmageräten (Plasma-Jet, Plasma-Torch, Plasma-Pen) entstanden sind, nicht direkt vergleichen. Bei geeig-

neter Plasmaquelle, Behandlungsdauer und Einhaltung vorgeschriebener Grenzwerte sind bei Patienten jedoch noch keine wesentlichen unerwünschten Nebenwirkungen aufgetreten. Es gibt allerdings bisher nur wenige Studien, die die Sicherheit der einzelnen Plasmaquellen auf molekularer Ebene untersucht und bestätigt haben, hier liegt sicherlich ein Fokus der aktuellen Forschung.

### Als Medizinprodukt CE-zertifizierte Plasmageräte

Inzwischen sind einige Plasmageräte CE-zertifiziert und in Deutschland als Medizinprodukte im Einsatz. Die Entwicklung neuer Geräte und die Ideenvielfalt, die Geräte für die entsprechenden Anwendungen zu optimieren sowie auch funktionalisierte antimikrobielle Wundauflagen zu entwickeln [55], laufen auf Hochtouren. So werden in nächster Zeit weitere innovative Produkte auf den Markt kommen.

Seit 2013 gibt es den ersten in Deutschland als Medizinprodukt CE-zertifizier-

ten, mit Argon als Arbeitsgas betriebenen kalten Atmosphärendruck-Plasmajet zur Behandlung schlecht heilender Wunden und erregerbedingter Hauterkrankungen. Mit diesem sog. kINPen MED der Firma neoplas tools GmbH (Greifswald) können kleine chronische Wunden mit kaltem Plasma behandelt werden (■ Abb. 2a). Dabei wird der Plasmastift senkrecht in einer gleichmäßigen Bewegung von etwa 5 mm/s über das betroffene Hautareal geführt. Dieses Plasmagerät wurde in Zusammenarbeit zwischen dem Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e. V. (INP Greifswald), der Universitätsmedizin Greifswald und der Charité Universitätsmedizin Berlin entwickelt.

Der MicroPlaSter beta (ADTEC Healthcare, Houndslow, Middlesex) ist seit November 2014 ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt, das nun unter dem Namen Adtec SteriPlas erhältlich ist (■ Abb. 2b). Der MicroPlaSter wurde vom Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik in Garching in Zusammenarbeit mit der Firma Adtec Plasma Technology Co. Ltd, Hiroshima, entwickelt. Mit

dem MicroPlaSter (Version alpha/beta) wurden die ersten klinischen Studien am Menschen sowie zahlreiche In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen durchgeführt. Der MicroPlaSter bzw. der Actec Steri-Plas besitzt eine Plasmafackel mit 6 Elektroden, die Plasmaproduktion erfolgt durch mikrowelleninduzierte Entladungen. Argon wird dabei als Trägergas benutzt, das den Gasstrom zum Zielgebiet transportiert. Die Öffnung der Plasmafackel hat einen Durchmesser von 3,5 cm und erlaubt eine Behandlungsfläche von 4–5 cm<sup>2</sup>. Der Abstand zum Zielgewebe wird durch ersetzbare Plastikabstandshalter auf 2 cm definiert. In klinischen Studien wurden Behandlungszeiten von 2–5 min eingesetzt. Die Temperatur des applizierten Plasmas am Zielort beträgt in etwa 33–37 °C.

Als weitere Innovation zur Behandlung von größeren Wundflächen ist derzeit ein „Plasma-Patch“ aus Silikon der Firma COLDPLASMATECH (Greifswald) in Entwicklung (▣ Abb. 2c).

Die Firma Ion-Med (Yokneam, Israel) hat ein innovatives Plasmaverfahren entwickelt, das sog. BioWeldI-System, das zusammen mit Chitoplast, einem speziellen medizinischen Wundpflaster, agiert. Das Pflaster wird über die Wundfläche gelegt und mit Plasma begast. Das Pflaster wurde entwickelt, um die Wundheilung von Hauttransplantaten, Transplantatentnahmestellen oder postoperativen Wunden zu verbessern (▣ Abb. 2d).

Die plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH (Bad Ems, Deutschland) hat ein akkubetriebenes, mobil einsetzbares Plasmagerät entwickelt, das als Medizinprodukt (Klasse IIa) CE zugelassen ist (▣ Abb. 2e). Das Gerät mit dem Namen plasma ONE verfügt über verschiedene Instrumentensonden, mit denen fast alle Haut- und Schleimhautbereiche erreicht und behandelt werden können. Es ist für die Behandlung von Wunden und Hautinfektionen konzipiert worden, wird aber auch in der Zahnheilkunde z. B. zur Behandlung von Parodontitis oder zur Reduktion von Biofilmen eingesetzt. In-vitro- und In-vivo-Studien mit diesem Gerät, die die Sicherheit und Wirksamkeit belegen, liegen allerdings noch nicht vor.

Die PlasmaDerm Produktfamilie (CINOGY GmbH, Duderstadt, Deutsch-

Hautarzt DOI 10.1007/s00105-015-3686-x  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

S. Karrer · S. Arndt

## Plasmamedizin in der Dermatologie. Wirkmechanismen und Anwendungsmöglichkeiten

### Zusammenfassung

Die Plasmamedizin hat sich in den letzten Jahren zu einem innovativen Forschungsgebiet mit großem Potenzial entwickelt. Seit der Entwicklung von Niedertemperaturplasmen stehen neue, facettenreiche Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin zur Verfügung. So hat sich eine multidisziplinäre Interessengruppe aus Medizinern, Physikern und Biologen gebildet, die gemeinsam versuchen, die Plasmamedizin zu verstehen und sowohl klinische als auch wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten. Für die Dermatologie werden neue Horizonte in der Wundheilung, Geweberegeneration, Behandlung von

Hautinfektionen und Bekämpfung von Tumorerkrankungen eröffnet. Die größte Herausforderung bei der Einführung der Plasmamedizin in den klinischen Alltag wird es jedoch sein, die Kenntnis über die genauen Wirkmechanismen von Plasma auf Zellebene weiter zu vertiefen. Nur so kann eine sichere Anwendung von Plasma am Patienten gewährleistet werden.

### Schlüsselwörter

Wundheilung · Wirkmechanismen · Mediziner · Physiker · Biologen

## Plasma medicine in dermatology. Mechanisms of action and clinical applications

### Abstract

Plasma medicine has developed into an innovative field of research showing high potential. Since the establishment of cold atmospheric plasma, new, multifaceted medical treatment opportunities have become available. Within a short time a multidisciplinary special interest group of medical scientists, physicists, and biologists was created, aiming to understand plasma medicine and answer clinical as well as scientific questions. In dermatology, new horizons are being opened for wound healing, tissue regeneration, treat-

ment of skin infections, and tumor therapy. A major task will be the introduction of plasma into clinical medicine and, simultaneously, the further investigation of the mechanisms of action of plasma at the cellular level. Only then can the safety of plasma treatment in patients be assured.

### Keywords

Wound healing · Mechanisms of action · Medics · Physicists · Biologists

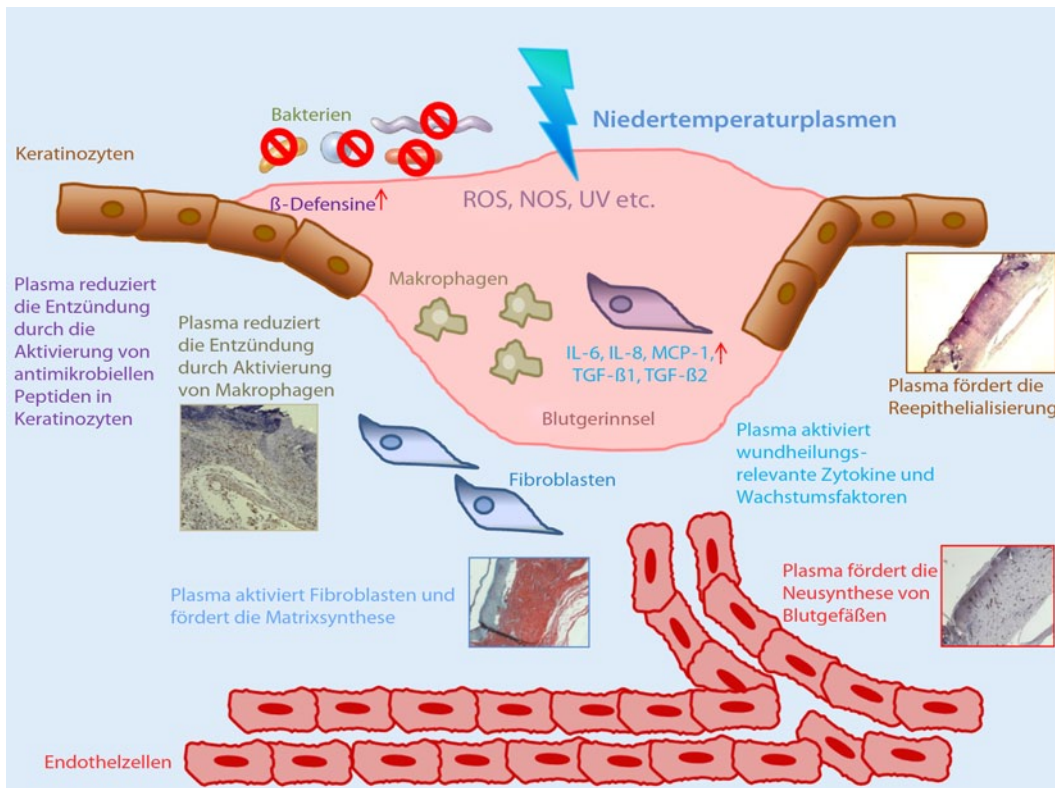
land) umfasst unterschiedliche DBD-Plasma-Gerätevarianten, mit denen über einen Schwamm, der auf die Haut aufgelegt wird, eine Fläche von bis zu 22,5 cm<sup>2</sup> abgedeckt werden kann. Zur Behandlung kleinerer Areale stehen 2 weitere Geräte zur Verfügung, die Behandlungsflächen von 3 und 1 cm<sup>2</sup> abdecken. Bei diesen Medizinprodukten wird zur Erzeugung des Plasmas Umgebungsluft verwendet. Primäre Indikationen zur PlasmaDerm-Therapie sind chronische Wundheilungsstörungen wie venöse und arterielle Ulzerationen, Dekubitalgeschwüre oder das diabetische Fußsyndrom (▣ Abb. 2f).

## Wirkmechanismen von Niedertemperaturplasmen

### Effekte auf Mikroorganismen

Es ist durch zahlreiche Studien belegt, dass gramnegative und grampositive Bakterien sehr effizient mit kaltem Plasma abgetötet werden können, genau wie Pilze, Biofilme, Viren und Sporen. Dabei können die Bakterien unabhängig von ihrem Resistenzstatus [Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA), multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)] und auch extrem strahlenresistente Keime wie *Deinococcus radiodurans*, aber auch andere humanpathogene Mikroorganismen wie Listerien, Salmonellen oder enterohämorrhagische





**Abb. 3** ◀ Wirkung von Niedertemperaturplasma auf die Wundheilung

*Escherichia coli* (EHEC) mit kaltem Plasma innerhalb weniger Sekunden abgetötet werden [2, 12, 43, 44, 49, 50]. Eine aktuelle Studie von Ahlfeld et al. [1] zeigt, dass kaltes Plasma auch die Keimzahl von Noroviren signifikant reduziert. Für die antimikrobiellen Eigenschaften von kaltem Plasma sind vor allem physikalische Mechanismen durch die im Plasma vorhandenen reaktiven Spezies, freien Radikale und UV-Photonen verantwortlich, aber auch biologische Mechanismen wie DNA- und Zellmembranschädigung. Dabei spielt auch die Interaktion von Plasma mit Flüssigkeiten und Oberflächen, auf denen sich die Keime befinden, eine komplexe Rolle. Ebenso kann die antimikrobielle Effektivität durch die verwendete Plasmaquelle, die Zusammensetzung des Plasmas, die Behandlungsdauer und -häufigkeit beeinflusst werden [58]. Die Selektivität von Plasma auf prokaryotische gegenüber eukaryotischen Zellen beruht unter anderem auf einem unterschiedlichen Zellmetabolismus und einer höheren Zellorganisation der eukaryoten Zellen, die sich besser vor reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und externem Stress schützen können. Ein höheres und somit ungünstigeres Oberflächen-Volu-

men-Verhältnis von prokaryoten Zellen wiederum führt zu einer Zellschädigung bereits bei niedrigerer „Giftdosis“ [14].

### » Plasma kann die Wundheilung durch die Reduktion verschiedenster Mikroorganismen verbessern

Plasmaanwendungen erfolgen kontakt- und schmerzfrei. Die Behandlungszeiten sind für die meisten Indikationen sehr kurz, und bisher konnten keine allergischen oder toxischen Reaktionen, Resistenzentwicklungen oder andere relevante Nebenwirkungen festgestellt werden. So bietet Plasma im Vergleich zum herkömmlichen Einsatz von Antiseptika oder Antibiotika gerade auch in der Wundbehandlung eine Reihe von Vorteilen. Chronische Wunden sind in der Regel durch eine bakterielle Mischflora kontaminiert. Zu einer kritischen Besiedlung kommt es, wenn die Bakterien die Wundheilung verzögern. Steigt die Bakterienlast weiter an, so folgt eine Infektion, die wiederum die Wundheilung hemmt. Auf chronischen Wunden treten außerdem immer häufiger pharmakoresistente

Keime, besonders MRSA auf, die zu einer globalen Bedrohung werden können [18, 41]. Untersuchungen an Zellkulturen, Tiermodellen und klinische Studien an chronischen Wunden belegen, dass Plasma die Wundheilung durch die Reduktion verschiedenster Mikroorganismen verbessern kann [10, 13, 25, 28–30, 60]. Neben der Infektionsbekämpfung am Menschen lassen sich die antimikrobiellen Eigenschaften von Plasma auch hervorragend in der Hygiene für die Desinfektion und Sterilisation von vitalem Gewebe wie auch von temperaturempfindlichen Materialien nutzen.

### Effekte auf wundheilungsrelevante Zellen der Haut

Es gibt vielfältige Studien, die die Wirkung von Plasma auf wundheilungsrelevante Zellen in vitro untersuchen. Zu den wundheilungsrelevanten Zelltypen zählen Keratinozyten, Fibroblasten und Endothelzellen, aber auch Zellen des Immunsystems, insbesondere bei chronisch infizierten Wunden. Die meisten Studien wurden bisher mit primären Keratinozyten oder an HaCaT-Zellen durchgeführt [4, 9, 19, 21, 52, 57]. Es gibt aber auch

Studien, die sich auf Epithelzellen [27, 37, 38], Endothelzellen [36], Fibroblasten [5, 53] oder Zellen des Immunsystems [7, 8, 20] fokussieren. Da es kein standardisiertes Verfahren zur Anwendung von Plasma gibt und jede Forschergruppe ihre eigenen Plasmageräte und Bedingungen wählt, können die Ergebnisse mit einem bestimmten Gerät nicht unmittelbar auf andere Geräte übertragen werden. In erster Linie werden jedoch 2 verschiedene Plasmatechniken verwendet:

- direkte Plasmen [Dielectric-barrier-discharge (DBD)-Gerät] und
- indirekte Plasmen (Plasmanadel, Plasmafackel).

So können die beobachteten Plasmaeffekte abhängig von der Behandlungsdauer, Gasart (Umgebungsluft, Helium, Argon etc.), Plasmaquelle und Zelltyp variieren. Zu den generellen bisher beschriebenen Plasmaeffekten auf eukaryotische Zellen gehören: Zellmembranveränderungen, Veränderungen der Zellmorphologie (Abrunden der Zellen), Induktion von intrazellulären reaktiven Spezies [ROS, Stickstoffspezies (NOS)], mitochondriale Schäden, Induktion von Apoptose und Nekrose, Modulation der Zellproliferation und Migration (Aktivierung/Inhibierung), DNA-Schäden und Zellzyklusarrest. Bei diesen bisher beschriebenen Plasmawirkungen ist es wichtig zwischen plasmainduzierbaren letalen und zellstimulierenden Effekten zu unterscheiden. Generell lässt sich sagen, dass kurze Behandlungszeiten/niedrige Plasmadosen eher zellstimulierende Effekte (verstärkte Migration, verstärkte Proliferation) auslösen, wohingegen lange Behandlungszeiten/hohe Plasmadosen eher zum Zelltod führen (Apoptose, Nekrose, Inhibierung der Proliferation, Zellzyklus Arrest). Aber nicht nur die Behandlungszeit spielt für die molekularen Effekte eine Rolle, sondern auch die Zusammensetzung des Plasmas, die je nach gewünschter Indikation (Wundheilung oder Tumorthherapie) speziell modifiziert werden kann.

Unser Fokus, aber auch das Interesse verschiedener Forschergruppen liegt aktuell in der Untersuchung von molekularen Effekten von Niedertemperaturplasmen auf die Wundheilung. Neben In-vitro-Untersuchungen mit diversen wund-

heilungsrelevanten Zellen werden zelluläre Effekte von Plasma während der Wundheilung in Tiermodellen analysiert. Diese In-vivo-Untersuchungen sind unabdingbar und schließen parakrine Mechanismen (Austausch zwischen verschiedenen Zelltypen) mit ein, die bei der Wundheilung eine erhebliche Rolle spielen. Bisher lassen sich folgende Wirkungsweisen von Plasma auf die Wundheilung aufzeigen (■ **Abb. 3**; [4, 5]).

Die Wundheilung lässt sich allgemein in 3 Phasen einteilen:

- die Entzündungsphase,
- die Granulationsphase (proliferative Phase) und
- die Reepithelisierungsphase.

Bisherige Ergebnisse zeigen, dass Niedertemperaturplasmen bereits sehr früh in den Prozess der Wundheilung eingreifen und die Immunzellaktivierung (Makrophagen, Leukozyten und neutrophile Granulozyten) fördern [5]. Des Weiteren reduziert Plasma die bakterielle Entzündung durch die Aktivierung von antimikrobiellen Peptiden, den  $\beta$ -Defensinen, in Keratinozyten [4].  $\beta$ -Defensine sind kleine 33 bis 47 Aminosäuren lange Peptide. Sie kommen in allen eukaryotischen Organismen und höheren Pflanzen vor und dienen der Abwehr von mikrobiellen Erregern, vor allem Bakterien, aber auch Pilzen und Toxinen. In Säugetieren findet man sie zahlreich auf Haut- und Schleimhautoberflächen. Während einer Entzündungsreaktion steigt die körpereigene Produktion der Defensine an. Zudem fördert Plasma die Expression von wundheilungsrelevanten Zytokinen (z. B. IL-6, IL-8) und Wachstumsfaktoren (z. B. TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2) in Keratinozyten und Fibroblasten und induziert die Produktion von Kollagenen bedingt durch die Aktivierung von Fibroblasten [4, 5]. Somit fördert Plasma die Matrixsynthese der wiederherzustellenden Bindegewebsstruktur. Überdies konnten positive Effekte von Plasma auf die Neusynthese von Blutgefäßen (Angiogenese) beobachten werden, was speziell für die Wundheilung von großer Bedeutung ist. Für die Angiogenese verantwortlich ist die Stimulation von Wachstumsfaktoren (z. B. VEGF, EGF, FGF) und Zytokinen (z. B. IL-1, -2, -6, -8, TNF, TGF- $\beta$ ), aber

auch ROS und NOS spielen dabei eine Rolle. Für Endothelzellen ist bisher publiziert, dass FGF-2, ein Angiogenese fördernder Wachstumsfaktor, durch Niedertemperaturplasmen gebildetes ROS induziert wird [3, 36]. Des Weiteren konnten wir in In-vivo-Studien an Mauswundheilungsmodellen zeigen, dass durch Plasma (10 Plasmaanwendungen zu je 2 min, MicroPlaster beta) die Proliferation der Keratinozyten induziert wird, was sich wiederum positiv auf die Reepithelisierung während der Wundheilung auswirkt [4]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass verschiedene zelluläre Mechanismen in unterschiedlichsten Zelltypen in allen 3 Phasen der Wundheilung aktiviert werden, die sich positiv auf die Wundheilung auswirken.

## Effekte auf Tumorzellen

Interessanterweise zeigten bereits verschiedene Studien, dass Tumorzellen des humanen und murinen malignen Melanoms (z. B. G361, Mel Juso, Mel Ei, Mel Ho, Mel Ju, HTZ19 und B16-F10), des Lungenkarzinoms (SW900), des Glioblastoms (U87, U373, A172), des Prostatakarzinoms (LNCaP, PC-3, BPH-1), des kolorektalen Karzinoms (SW480) sowie des Mammakarzinoms (MCS-7, MDA-MB-231) im Vergleich zu normalen, nicht entarteten Zellen (HaCat, HUVEC, NHBE, normale Melanozyten, normale Astrozyten, primäre murine Makrophagen) sehr viel sensitiver auf Plasmabehandlungen reagieren [6, 26, 39, 40, 51, 54]. Auch hier wurden die Studien mit verschiedensten Plasmageräten [Mikrowellen-Plasma-Reaktor, Plasma-Nadel, DBD-Plasma, Plasma-Gun, „surface micro discharge“ (SMD)-Plasma, Plasma-Jet etc.] und Behandlungszeiten (von 1–120 s) durchgeführt und lassen sich deshalb nicht unmittelbar vergleichen. Allen Studien ist jedoch gemeinsam, dass wenige Sekunden ausreichen, um Tumorzellen zu töten, wohingegen Normalzellen unbeeinflusst bleiben. Diese Selektivität zwischen Tumor- und Normalzellen ist in der Tumorthherapie ein wichtiges Ziel, weshalb die Plasmatherapie die Tumorbildung in Zukunft revolutionieren könnte. Bisher lässt sich allerdings noch nicht wirklich erklären, war-

um unter bestimmten Plasmabedingungen Tumorzellen selektiv in Apoptose, Nekrose, Zellzyklusarrest oder Seneszenz getrieben werden können, Normalzellen hingegen unversehrt bleiben.

### » Wenige Sekunden reichen, um Tumorzellen zu töten, wohingegen Normalzellen unbeeinflusst bleiben

Für die Selektivität gibt es einige Erklärungen, wobei diese Hypothesen mittels In-vitro- und In-vivo-Studien bestätigt werden müssen. Da Tumorzellen im Vergleich zu Normalzellen eine höhere Zellteilungsaktivität aufweisen, können freie Radikale [reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS)], die durch Niedertemperaturplasmen freigesetzt werden, verstärkt aufgenommen werden. Normalzellen sind deshalb besser vor Plasma „geschützt“ und weniger angreifbar. Zudem ist bekannt, dass der basale ROS-Wert von Tumorzellen höher ist als der basale ROS-Wert von Normalzellen. Kommt es zur plasmabedingten Bildung von ROS, wird dieses über Nanoporen in die Zellen aufgenommen. Hierbei wird bei Tumorzellen der ROS-Schwellenwert, der zur Auslösung von Apoptose führt, schneller überschritten als bei Normalzellen [17, 35]. Trotz der teils vielversprechenden In-vitro- und In-vivo-Ergebnisse gibt es bisher jedoch zur Therapie von Tumoren noch keine klinischen Studien am Menschen.

## Klinische Studien mit Niedertemperaturplasma

### Effekte auf die Wundheilung

Inzwischen liegen mehrere kontrollierte klinische Studien an Patienten mit chronischen und akuten Wunden vor, die die wundheilungsfördernden und keimreduzierenden Eigenschaften von kaltem Plasma belegen.

In der weltweit ersten prospektiven kontrollierten Phase-II-Studie an Patienten mit chronisch infizierten Ulzera (n=36) konnte gezeigt werden, dass eine tägliche 5-minütige Behandlung mit dem MicroPlaSter alpha (Adtec) eine si-

gnifikant höhere Keimreduktion im Vergleich zur Kontrolle ohne Plasma bewirkte [30]. Die Plasmabehandlung wurde dabei als Add-on-Therapie zusätzlich zur Standardwundbehandlung durchgeführt, wobei eine Wunde oder Wundhälfte des Patienten mit und eine ohne Plasma behandelt wurde. Zur Detektion der Keimlast wurden an jedem Behandlungstag vor und nach Therapie Nitrozellulosefilter verwendet, die ein Auszählen der gewachsenen Bakterienkolonien („colony forming units“, CFUs) ermöglichen. Zum Nachweis der Bakterienart wurden 1-mal pro Woche 2 Standardabstriche durchgeführt. Die mit Plasma behandelten Wunden zeigten eine um 34 % ( $p < 10^{-6}$ ) signifikant höhere Reduktion der Keimlast als die unbehandelten, unabhängig von der Art und dem Resistenzmuster der nachgewiesenen Bakterien. Die Plasmabehandlung war dabei schmerz- und nebenwirkungsfrei. In einer zweiten Studie [29] konnte mit dem MicroPlaSter alpha und dem MicroPlaSter beta der zweiten Generation gezeigt werden, dass auch eine nur 2-minütige tägliche Behandlung infizierter Ulzera zu einer hochsignifikanten zusätzlichen Keimreduktion von 40 % ( $p < 0,016$ ) bzw. 23,5 % ( $p < 0,08$ ) führt im Vergleich zur Standardwundbehandlung ohne Plasma.

In einer offenen, retrospektiven randomisiert kontrollierten Studie wurde der Effekt des MicroPlaSter alpha auf die Wundheilung untersucht [34], wobei die Wundheilung bei dieser Studie nur den sekundären Endpunkt darstellte. Verglichen wurden dabei die initialen maximalen Wundlängen und Wundbreiten in Therapie- und Kontrollareal mit den Werten nach der letzten Behandlung. Dabei zeigten sich bei den Patienten (n=70) mit chronisch infizierten Wunden unterschiedlicher Ätiologie, die zwischen 3 und 7 min mit Plasma im Add-on-Verfahren behandelt wurden, keine signifikant größeren Reduktionen der Wundgröße im Vergleich zu den Kontrollwunden. In einer Subgruppe mit 27 Patienten mit nur chronisch venös bedingten Ulzera fand sich eine signifikant größere Reduktion der Wundbreite, aber nicht der Wundlänge.

Da bei chronischen Wunden zahlreiche Faktoren wie Ätiologie, Lokalisati-

on, Wundgröße, Dauer des Ulkus und Alter sowie Begleiterkrankungen des Patienten einen Einfluss auf die Wundheilung haben, ist es ohne Berücksichtigung all dieser Einflussfaktoren schwierig, den Plasmaeffekt auf die Wundheilung zu untersuchen. Dafür sind möglichst gleichartige Wunden erforderlich, wie sie z. B. Spalthautentnahmestellen darstellen. Daher wurden, um den Effekt des Plasmas auf die Wundheilung unabhängig von einer bakteriellen Infektion zu beurteilen, 40 Patienten mit Spalthautentnahmestellen mit dem MicroPlaSter beta behandelt [25]. Bei den Spalthautentnahmestellen handelt es sich in Bezug auf die Wundtiefe und Lokalisation (jeweils Oberschenkel) um sehr homogene akute Wunden. In dieser prospektiven, placebokontrollierten Studie wurde eine Hälfte der Entnahmestelle ab dem ersten postoperativen Tag täglich über 2 min/5 cm<sup>2</sup> mit Plasma behandelt, die andere Wundhälfte diente als Kontrolle. Als Placebo fungierte eine reine Argongasapplikation. In den mit Plasma behandelten Wundhälfen konnten durch 2 verblindete Untersucher bereits ab dem zweiten Behandlungstag eine schnellere Epithelisierung sowie weniger Fibrinbeläge und Blutkrusten nachgewiesen werden. In keinem Fall kam es zur Wundinfektion, die Wundumgebung war jeweils reizlos, Schmerzen traten nicht auf. Diese Studie zeigt, dass der MicroPlaSter beta nicht nur zu einer Reduktion der Bakterienlast führt, sondern die Wundheilung auch unabhängig von einer bakteriellen Infektion positiv beeinflusst.

In einer Studie von Metelmann [48] konnte gezeigt werden, dass laserinduzierte akute Wunden unter einer Plasmabehandlung ebenfalls eine bessere Wundheilung und zudem eine überlegene ästhetische Narbenbildung aufwiesen.

Der DBD-Plasma Generator PlasmaDerm VU-2010 (CINOGY GmbH, Duderstadt, Deutschland) wurde erstmals in einer monozentrischen, zweiarmligen, randomisierten und kontrollierten Studie zur Behandlung von chronischen Wunden eingesetzt [10]. In diese Studie wurden nur Patienten mit venösen Ulzera eingeschlossen, die eine Größe von 5–30 cm<sup>2</sup> hatten und die mindestens seit 12 Wochen bestanden. Die Patienten (n=14) erhielten entweder eine moderne Wundversorgung



oder als Add-on-Therapie zusätzlich eine Plasmabehandlung (3-mal wöchentlich für 8 Wochen). Desinfizierende Maßnahmen außer Plasma wurden nicht durchgeführt. Der handgehaltene DBD-Plasmagenerator kann nur ein Areal von 1 cm<sup>2</sup> behandeln, was bei einer Behandlungsdauer von 45 s pro cm<sup>2</sup> in Abhängigkeit von der Ulkusgröße einer mittleren Behandlungsdauer von 11 min (±12,8 min) entsprach. Der Abstand zwischen Ulkus und dem Plasmagerät beträgt dabei <1 mm, was durch einen sterilen Abstandshalter gewährleistet wird. Die Ulkusgröße wurde wöchentlich dokumentiert, und die bakterielle Last wurde mittels bakterieller Abstriche und mit Kontaktagarplatten untersucht. Die Plasmabehandlung erwies sich als sichere Behandlungsmethode und führte zu einer signifikanten Reduktion der bakteriellen Last unmittelbar nach der Plasmabehandlung, nicht jedoch über die gesamte Behandlungsdauer. Allerdings waren am Ende der Studie in beiden Behandlungsgruppen noch die gleichen Bakterienarten nachweisbar wie zu Beginn der Studie. Bei 5/7 vs. 4/7 in der Standard- vs. Plasmagruppe kam es zu einer über 50%igen Reduktion der Wundgröße, wobei in der Plasmagruppe eine tendenziell größere Abnahme der Wundgröße zu verzeichnen war (Plasma – 5,3 cm<sup>2</sup>, Standard – 3,4 cm<sup>2</sup>). Bei 2/7 bzw. 3/7 Patienten in der Standard- bzw. Plasmagruppe kam es unter der Therapie jedoch zu einer Vergrößerung der Wundgröße. Patienten in der Plasmagruppe berichteten über weniger Schmerzen während und zwischen den Behandlungen. Bei der Follow-up-Untersuchung 4 Wochen nach Therapieende war es bei 3/6 Patienten in der Standardgruppe und bei 2/5 Patienten in der Plasmagruppe zu einer Vergrößerung der Ulzera gekommen.

In einer Pilotstudie wurde der Effekt eines Plasmajets (kINPen MED, neoplas tools GmbH) auf die Keimreduktion von chronischen Wunden im Vergleich zu einer antiseptischen Behandlung mit Octenidin untersucht [56]. Die Behandlung wurde 3-mal wöchentlich durchgeführt über insgesamt 2 Wochen. Dabei zeigte sich unmittelbar nach der Behandlung eine signifikant höhere Keimreduktion durch Octenidin (64%) im Vergleich zur Plasmabehandlung (47%). Im Verlauf

der 2-wöchigen Therapie wurde die bakterielle Dichte in der Octenidingruppe um 35% reduziert im Vergleich zu einer sogar leichten Zunahme in der Plasmagruppe (+12%). Beide Behandlungen wurden gut toleriert, es zeigten sich keine Hinweise auf Zytotoxizität.

Ein CE-zertifizierter, kommerziell verfügbarer Plasma-Jet (Maxium Elektroschirurgieeinheit mit Maxium Beamer und Beamelektrode, Gebrüder Martin GmbH + Co. KG, KLS Martin Grupp, KLS Martin, Tuttlingen) wurde an 11 Patienten mit 18 stark kolonisierten Wunden zum Koagulationsdébridement eingesetzt [12]. Die Wunden wurden in Lokalanästhesie für 10 s/cm<sup>2</sup> in einer Sitzung behandelt, die Keimlast wurde jeweils vor und nach der Behandlung berechnet. Der sichtbare Durchmesser des Plasmastrahls in der Zielregion beträgt etwa 5 mm bei einem Abstand zur Wunde von ca. 0,5–1 cm.

#### **Eine Plasmaeinzelbehandlung reduzierte multiresistente Erreger in allen Wunden.**

Mit dieser Behandlung konnten 14 von 22 Wunden pro Behandlung vollständig gereinigt werden (100% Keimreduktion). Bei 11 von 17 multiresistenten Erregern (MRE) und bei 5 von 7 Nicht-MRE-Keimen wurde eine komplette Eradikation erreicht. Diese unkontrollierte Studie zeigt, dass die Argon-basierte Wundkoagulation eine wirkungsvolle Methode auch zur Sanierung von multiresistenten Keimen wie MRSA, multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) darstellt.

### **Infektionen der Haut**

Aufgrund der breiten antibakteriellen, antiviralen und antimykotischen Effekte von kaltem Plasma sind Infektion der Haut potenzielle Indikationen für eine Plasmatherapie.

In einem Fallbericht konnte die Wirksamkeit einer Behandlung mit dem MicroPlaSter beta (Adtec) bei einem Patienten mit einer sehr schmerzhaften postoperativen chronischen Wundinfektion u. a. mit einem Extended-Spectrum- $\beta$ -Laktamase (ESBL)-positiven *Escherichia*

(*E. coli*) im äußeren Gehörgang gezeigt werden. Nach einer Cholesteatomoperation der linken Paukenhöhle hatte der Patient über 3 Jahre lang an bakteriellen Infektionen der Gehörgänge und des Nasopharynx gelitten [32], die auch nach regelmäßigen systemischen antibiotischen Behandlungen und antiseptischen Maßnahmen nicht abheilten. Die Plasmabehandlung wurde mit einem Abstand von 2 cm vom äußeren Gehörgang 5-mal wöchentlich über jeweils 5 min durchgeführt. Während der Behandlungsphase (insgesamt 43 Behandlungen) waren die bakteriologischen Abstriche negativ, und der Patient hatte keine Schmerzen mehr, sodass die Antibiotika und die Analgetika abgesetzt werden konnten. Einen Monat nach Abschluss der Behandlung war der Patient hochzufrieden mit dem Ergebnis. Allerdings kam es 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung zu einem erneuten Nachweis von ESBL und *E. coli* im unbehandelten Nasopharynx.

Bei einem Patienten mit einem superinfizierten, erosiven Morbus Hailey-Hailey axillär und inguinal führte die Behandlung mit dem MicroPlaSter beta (1-mal täglich über 5 min) bereits nach nur 4 Plasmaanwendungen ebenfalls zur Schmerzreduktion und zu einer deutlichen Besserung des klinischen Befundes [31].

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 41 Patienten mit Zoster verbesserte die Behandlung mit dem MicroPlaster beta (5 min, 1-mal täglich über minimal 3 Tage und maximal 9 Tage) signifikant die akute Schmerzsymptomatik und führte zu einer besseren Abheilung der Hautläsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe [33]. Die Kontrollgruppe wurde dabei über 5 min mit Argongas als Placebo behandelt. Alle Patienten erhielten eine antivirale, analgetische und antiseptische Standardtherapie des Zosters. Bei der freiwilligen Follow-up-Untersuchung 4 Wochen nach Therapie, die von etwa der Hälfte der Patienten wahrgenommen wurde, klagten in der Plasmagruppe nur 22,2% und in der Kontrollgruppe noch 40% der Patienten über Schmerzen.

Obwohl bislang klinische Studien fehlen, könnten zahlreiche weitere bakteriell verursachte Hauterkrankungen wie Im-

petigo contagiosa, gramnegativer Fußinfekt, Follikulitiden oder Ecthymata, aber auch virale Erkrankungen wie Warzen von einer Behandlung mit kaltem Plasma profitieren. Die Fähigkeit, Textilien und damit Strümpfe problemlos zu durchdringen, macht eine Plasmaanwendung beispielsweise auch für die Prophylaxe oder Therapie einer Tinea pedum sehr interessant. Kaltes Plasma hätte auch in der Hygiene z. B. zur (Hände-)Desinfektion in der Klinik oder in öffentlichen Einrichtungen große Vorteile gegenüber den herkömmlichen flüssigen Desinfektionsmitteln, da diese über mehrere Minuten einwirken müssen, ein eingeschränktes Wirkspektrum haben und die Haut reizen können.

### **Kalte Plasmen bei atopischem Ekzem und anderen Erkrankungen mit Pruritus**

Bakterien können verschiedene Hauterkrankungen, wie z. B. das atopische Ekzem, triggern. Daeschlein et al. [11] haben daher den Effekt eines Plasmajets auf die bakterielle Besiedlung der Haut untersucht. Patienten mit ausgeprägter *Staphylococcus aureus*-Besiedlung wurden 3 min lang mit einem Niedertemperatur-Atmosphärendruck-Plasmajet behandelt, was zu einer selektiven Eradikation dieses Keims führte. Die physiologische Hautflora mit *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus* blieb dabei unbeschadet und wurde aus tieferen Hautschichten zur Hautoberfläche hin mobilisiert. Mertens et al. [46, 47] zeigten mit einem DBD-Gerät bei einem Patienten mit atopischem Ekzem eine Reduktion von *Staphylococcus aureus* um mehr als das 10-Fache innerhalb von 2 Tagen. Zusätzlich sah man eine deutliche Verbesserung der Hautrötung und eine Reduktion des Juckreizes für Stunden. Untersuchungen von Marschewski et al. [45] konnten im Stratum corneum menschlicher Haut eine Veränderung der Komposition der Hautlipide durch eine Behandlung mit einer DBD-Plasmaquelle zeigen (Erniedrigung der Kohlenstoffkonzentration, Erhöhung der Stickstoffkonzentration und der Sauerstoffkonzentration). Diese Veränderungen der Hautlipidbarriere und eine ebenfalls nachgewiesene Erniedrigung des

pH-Wertes im Lipidfilm der Haut könnten positive Effekte auf ichthyotische oder ekzematöse Hauterkrankungen haben.

Aufgrund dieser Hinweise auf eine möglicherweise positive Wirkung von Plasma auf das atopische Ekzem und das Symptom Juckreiz wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Studie durchgeführt, um den Effekt einer 2-minütigen Behandlung mit dem MicroPlaSter beta (Adtec) auf den Juckreiz bei 46 Patienten mit pruriginösen Hauterkrankungen zu untersuchen [23]. Die Randomisierung des Therapie- und Kontrollareals erfolgte im Seitenvergleich am gleichen Patienten. Als Placebo diente eine Behandlung mit inertem Argongas mit der gleichen Temperatur wie das Argonplasma. Dabei kam es sowohl kurzfristig unmittelbar nach der Behandlung wie auch langfristig zu einer signifikanten Besserung des Juckreizes, allerdings gleichermaßen in der Plasma- wie auch in der Placebogruppe. Die Patienten selbst bewerteten die Therapie als sehr positiv aufgrund der einfachen Anwendung und des Fehlens von relevanten Nebenwirkungen. Da in dieser Studie auch die Placebobehandlung einen signifikanten juckreizlindernden Effekt gezeigt hat, müssen weitere Studien zeigen, ob Plasma tatsächlich in der Lage ist, pruriginöse Hauterkrankungen erfolgreich zu behandeln.

### **Weitere Anwendungsgebiete**

Die Fähigkeit einer DBD-Plasmaquelle, Allergene zu inaktivieren, konnte in einem aufwendigen Versuchsaufbau gezeigt werden [59]. Dabei konnten aerolisierte Allergene (Hausstaubmilben Der p 1 und Der f 1, *Aspergillus fumigatus* Asp f 1, *Alternaria alternata* Alt a 1, Hund Can f 1, Katze Fel d 1) sowie Indoor- und Outdoor-Umweltallergene durch Plasmaexposition (0,12 s) hocheffektiv um 30–80 % in ihrer Allergenität reduziert werden. Dabei wiesen die Allergene von Hausstaubmilben, Hunden und Katzenhaaren sowie Pilzen (Alt Asp) ein unterschiedliches Ansprechen auf die Plasmabehandlung auf, was auf eine unterschiedliche Proteinstruktur zurückzuführen ist. Auch Blutseren von sensibilisierten Patienten wurden untersucht, hier zeigte sich eine 50%ige Reduktion der Bindung von plasmabehandelten

Asp f 1 an IgE im Blutserum. Mittels SDS-PAGE-Gelelektrophorese konnte eine Reduktion der Allergengröße durch Plasma nachgewiesen werden. Die Autoren dieser Studie machen die Hydroxylradikale im Plasma für eine Schädigung der Epitope der Allergene verantwortlich, die dadurch ihre Fähigkeit verlieren, an IgE zu binden. Eine Inaktivierung von Aeroallergenen in Innenräumen erscheint durch Entwicklung geeigneter Plasmatechnologien möglich und vielversprechend.

---

### **Fazit für die Praxis**

---

- Dank interdisziplinärer Forschung in Medizin, Physik, Chemie, Biologie, Mikrobiologie und Technik hat sich die Plasmamedizin in den letzten Jahren zu einem innovativen und dynamischen Forschungsgebiet entwickelt.
- Auch wenn noch viele Fragen offen sind, insbesondere seien hier die Interaktionsmechanismen zwischen Plasma und lebenden Zellen/Gewebe und die Optimierung der Plasmazusammensetzung je nach erwünschtem Effekt genannt, so zeigen die bisherigen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen das große Potenzial der Plasmamedizin.
- Kalte Plasmen werden in naher Zukunft sicherlich in zunehmendem Umfang sowohl für die Therapie als auch für die Prophylaxe diverser, vor allem infektiöser Erkrankungen eingesetzt werden können.
- Es besteht durchaus die Vision eines Durchbruchs in der Medizin und auch in der Hygiene, vergleichbar mit dem durch die Einführung von Antibiotika.
- Zu klären bleibt jedoch – auch im ökonomischen Sinne – die Überlegenheit von Plasmen gegenüber bisherigen medizinischen Standards. Dies muss durch kontrollierte klinische Studien gezeigt werden.

---

### **Korrespondenzadresse**

---

**Prof. Dr. S. Karrer**  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93042 Regensburg  
sigrid.karrer@ukr.de

---



## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Karrer und S. Arndt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Ahlfeld B, Li Y, Boulaaba A et al (2015) Inactivation of a foodborne norovirus outbreak strain with nonthermal atmospheric pressure plasma. *MBio* 6(1): e02300-14.
- Alkawareek MY, Gorman SP, Graham WG et al (2014) Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma. *Int J Antimicrob Agents* 43:154–160
- Arjunan KP, Friedman G, Fridman A et al (2012) Non-thermal dielectric barrier discharge plasma induces angiogenesis through reactive oxygen species. *J R Soc Interface* 9:147–157
- Arndt S, Landthaler M, Zimmermann JL et al (2015) Effects of cold atmospheric plasma (CAP) on ss-defensins, inflammatory cytokines, and apoptosis-related molecules in keratinocytes in vitro and in vivo. *PLoS One* 10:e0120041
- Arndt S, Unger P, Wacker E et al (2013) 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:e79325
- Arndt S, Wacker E, Li YF et al (2013) Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol* 22:284–289
- Bekeschus S, Kolata J, Müller A, Kramer A, Weltmann KP, Bröker B, Masur K (2013) Differential viability of eight human blood mononuclear cell subpopulations after plasma treatment. *Plasma Med* 3:1–13
- Bekeschus S, Masur K, Kolata J, Wende K, Schmidt A, Bundscherer L, Barton A, Kramer A, Bröker B, Weltmann KD (2013) Human mononuclear cell survival and proliferation is modulated by cold atmospheric plasma jet. *Plasma Process Polym* 10:706–713
- Blackert S, Haertel B, Wende K et al (2013) Influence of non-thermal atmospheric pressure plasma on cellular structures and processes in human keratinocytes (HaCaT). *J Dermatol Sci* 70:173–181
- Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G et al (2015) Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm((R)) VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:148–155
- Daeschlein G, Darm K, Niggemeier M, Majunke S et al (2009) Selective antistaphylococcal activity of atmospheric pressure plasma jet (APPJ) on human skin. Second International Conference on Plasma Medicine, San Antonio
- Daeschlein G, Napp M, von Podewils S, Lutz S et al (2014) In vitro susceptibility of multidrug resistant skin and wound pathogens against low temperature atmospheric pressure plasma jet (APPJ) and dielectric barrier discharge plasma (DBD). *Plasma Process Polym* 11:175–183
- Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R et al (2012) Skin decontamination by low-temperature atmospheric pressure plasma jet and dielectric barrier discharge plasma. *J Hosp Infect* 81:177–183
- Dobrynin D, Friedman G, Friedman G, Fridman A (2009) Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue. *New J Phys* 11:115–120
- Fernandez A, Noriega E, Thompson A (2013) Inactivation of Salmonella enterica serovar Typhimurium on fresh produce by cold atmospheric gas plasma technology. *Food Microbiol* 33:24–29
- Fridman A, Chirokov A, Gutsol A (2005) Non-thermal atmospheric pressure discharges. *J Phys D Applied Phys* 38 R1–R24
- Graves D (2012) The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J Phys D Appl Phys* 45:263001
- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J et al (2006) Emergence and resurgence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. *Lancet* 368:874–885
- Haertel B, Strassenburg S, Oehmigen K et al (2013) Differential influence of components resulting from atmospheric-pressure plasma on integrin expression of human HaCaT keratinocytes. *Biomed Res Int* 2013:761451
- Haertel B, Volkman F, von Woedtke T et al (2012) Differential sensitivity of lymphocyte subpopulations to non-thermal atmospheric-pressure plasma. *Immunobiology* 217:628–633
- Haertel B, Wende K, von Woedtke T et al (2011) Non-thermal atmospheric-pressure plasma can influence cell adhesion molecules on HaCaT-keratinocytes. *Exp Dermatol* 20:282–284
- Heinlin J, Isbary G, Stolz W et al (2011) Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:1–11
- Heinlin J, Isbary G, Stolz W et al (2013) 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* 27:324–331
- Heinlin J, Maisch T, Zimmermann JL et al (2013) Contact-free inactivation of Trichophyton rubrum and Microsporum canis by cold atmospheric plasma treatment. *Future Microbiol* 8:1097–1106
- Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F et al (2013) Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Repair Regen* 21:800–807
- Hirst AM, Simms MS, Mann VM et al (2015) Low-temperature plasma treatment induces DNA damage leading to necrotic cell death in primary prostate epithelial cells. *Br J Cancer* 112:1536–1545
- Hoentsch M, Woedtke von T, Weltmann KD, Nebel JB (2012) Time-dependent effects of low-temperature atmospheric-pressure argon plasma on epithelial cell attachment, viability and tight junction formation in vitro. *J Phys D Appl Phys*. doi:10.1088/0022-3727/45/2/025206
- Hong YF, Kang JG, Lee HY et al (2009) Sterilization effect of atmospheric plasma on Escherichia coli and Bacillus subtilis endospores. *Lett Appl Microbiol* 48:33–37
- Isbary G, Heinlin J, Shimizu T et al (2012) Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 167:404–410
- Isbary G, Morfill G, Schmidt HU et al (2010) A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol* 163:78–82
- Isbary G, Morfill G, Zimmermann J et al (2011) Cold atmospheric plasma: a successful treatment of lesions in Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 147:388–390
- Isbary G, Shimizu T, Zimmermann JL et al (2013) Cold atmospheric plasma for local infection control and subsequent pain reduction in a patient with chronic post-operative ear infection. *New Microbes New Infect* 1:41–43
- Isbary G, Shimizu T, Zimmermann JL, Heinlin J, Al-Zaabi S, Rechfeld M, Morfill GE, Karrer S, Stolz M (2014) Randomized placebo-controlled clinical trial showed cold atmospheric argon plasma in herpes zoster relieved acute pain and accelerated healing. *Clin Plasma Med* 2:50–55
- Isbary G, Stolz W, Shimizu T, Monetti R, Bunk W, Schmidt H-U, Morfill GE, Klämpfl TG, Steffes B, Thomas HM, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Zimmermann JL (2013) Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: results of an open retrospective randomized controlled study in vivo. *Clin Plasma Med* 1:25–30
- Ishaq M, Evans MM, Ostrikov KK (2014) Effect of atmospheric gas plasmas on cancer cell signaling. *Int J Cancer* 134:1517–1528
- Kalghatgi S, Friedman G, Fridman A et al (2010) Endothelial cell proliferation is enhanced by low dose non-thermal plasma through fibroblast growth factor-2 release. *Ann Biomed Eng* 38:748–757
- Kalghatgi S, Kelly CM, Cerchar E et al (2011) Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS One* 6:e16270
- Kieft IE, Broers JL, Caubet-Hilloutou V et al (2004) Electric discharge plasmas influence attachment of cultured CHO K1 cells. *Bioelectromagnetics* 25:362–368
- Kim CH, Bahn JH, Lee SH et al (2010) Induction of cell growth arrest by atmospheric non-thermal plasma in colorectal cancer cells. *J Biotechnol* 150:530–538
- Kim JY, Ballato J, Foy P et al (2011) Apoptosis of lung carcinoma cells induced by a flexible optical fiber-based cold microplasma. *Biosens Bioelectron* 28:333–338
- Klein E, Smith DL, Laxminarayan R (2007) Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus, United States, 1999–2005. *Emerg Infect Dis* 13:1840–1846
- Maisch T, Shimizu T, Isbary G et al (2012) Contact-free inactivation of Candida albicans biofilms by cold atmospheric air plasma. *Appl Environ Microbiol* 78:4242–4247
- Maisch T, Shimizu T, Li YF et al (2012) Decolonisation of MRSA, S. aureus and E. coli by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model in vitro. *PLoS One* 7:e34610
- Maisch T, Shimizu T, Mitra A et al (2012) Contact-free cold atmospheric plasma treatment of Deinococcus radiodurans. *J Ind Microbiol Biotechnol* 39:1367–1375
- Marschewski M, Hirschberg J, Omairi T et al (2012) Electron spectroscopic analysis of the human lipid skin barrier: cold atmospheric plasma-induced changes in lipid composition. *Exp Dermatol* 21:921–925
- Mertens N, Helmke A, Goppold A, Emmert S, Kamelning A, Wandke D, Vioel W (2009) Low temperature plasma treatment of human tissue. Second International Conference on Plasma Medicine, San Antonio

47. Mertens N, Helmke A, Vioel W (2009) Dielectric barrier discharge plasma – an upcoming approach in skin treatment. 2nd International Workshop on Plasma-Tissue Interactions, Greifswald
48. Metelmann HR, Vu TT, Do HT et al (2013) Scar formation of laser skin lesions after cold atmospheric pressure plasma (CAP) treatment: a clinical long term observation. *Clin Plasma Med* 1:30–35
49. Niemira BA (2012) Cold plasma reduction of *Salmonella* and *Escherichia coli* O157:H7 on almonds using ambient pressure gases. *J Food Sci* 77:M171–M175
50. Niemira BA, Sites J (2008) Cold plasma inactivates *Salmonella* Stanley and *Escherichia coli* O157:H7 inoculated on golden delicious apples. *J Food Prot* 71:1357–1365
51. Park SB, Kim B, Bae H et al (2015) Differential epigenetic effects of atmospheric cold plasma on MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. *PLoS One* 10:e0129931
52. Schmidt A, Wende K, Bekeschus S et al (2013) Non-thermal plasma treatment is associated with changes in transcriptome of human epithelial skin cells. *Free Radic Res* 47:577–592
53. Shashurin A, Stepp M, Hawley TS, Pal-Ghosh S, Brieda L, Bronnikov S, Jurjus RA, Keidar M (2010) Influence of cold plasma atmospheric jet on surface integrin expression of living cells. *Plasma Process Polym* 7:294–300
54. Siu A, Volotskova O, Cheng X et al (2015) Differential effects of cold atmospheric plasma in the treatment of malignant glioma. *PLoS One* 10:e0126313
55. Spange S, Pfuch A, Wiegand C et al (2015) Atmospheric pressure plasma CVD as a tool to functionalise wound dressings. *J Mater Sci Mater Med* 26:76
56. Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A, et al (2015) Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: A pilot study. *J Wound Care* 24(5):196–203
57. Wende K, Strassenburg S, Haertel B et al (2014) Atmospheric pressure plasma jet treatment evokes transient oxidative stress in HaCaT keratinocytes and influences cell physiology. *Cell Biol Int* 38:412–425
58. Wiegand C, Beier O, Horn K et al (2014) Antimicrobial impact of cold atmospheric pressure plasma on medical critical yeasts and bacteria cultures. *Skin Pharmacol Physiol* 27:25–35
59. Wu Y, Liang Y, Wei K et al (2014) Rapid allergen inactivation using atmospheric pressure cold plasma. *Environ Sci Technol* 48:2901–2909
60. Zimmermann JL, Dumler K, Shimizu T, Morfill GE, Wolf A, Boxhammer V, Schlegel J, Gansbacher B, Anton M (2011) Effects of cold atmospheric plasmas on adenoviruses in solution. *J Phys D Appl Phys* 44:505201
61. Ziuzina D, Patil S, Cullen PJ et al (2013) Atmospheric cold plasma inactivation of *Escherichia coli* in liquid media inside a sealed package. *J Appl Microbiol* 114:778–787