



Grundlagen der Plasmamedizin

Physikalische Verfahren auf der Basis photonischer Technologien haben den Fortschritt der modernen Medizin seit jeher mitbestimmt. Zum Ende des 19. Jh. revolutionierten die Entdeckung und die Nutzung der Röntgenstrahlen die medizinische Diagnostik. Im 20. Jh. hat neben einer Vielzahl anderer physikalischer Diagnostik- und Therapieverfahren die Lasertherapie Einzug in die medizinische Praxis gefunden. Mit Beginn des 21. Jh. macht sich mit der Plasmamedizin eine weitere innovative physikalisch basierte photonische Technologie auf den Weg in die Medizin.

Prinzip

Durch Energiezufuhr kann ein Feststoff in eine Flüssigkeit und weiter in ein Gas überführt werden. Diese Übergänge gehen mit einer Beweglichkeitszunahme der den Stoff aufbauenden Atome und Moleküle einher, bis im Gaszustand deren freie Beweglichkeit erreicht ist. Führt man nun einem Gas beispielsweise in Form von starken elektrischen Feldern weitere Energie zu, kommt es zur teilweisen oder vollständigen Ionisation der Teilchen. Hierbei entstehen frei bewegliche Elektronen sowie ionisierte Atome und Moleküle. Dieser Zustand eines angeregten, elektrisch leitfähigen Gases – das Plasma – wird auch als 4. Aggregatzustand bezeichnet (Abb. 1).

Plasmen emittieren elektromagnetische Strahlung, v. a. UV-Strahlung und sichtbares Licht, und enthalten reaktionsbereite Ionen, Elektronen und neutrale reaktive Spezies, v. a. sog. Radikale (Abb. 2). Plasmen kommen in der Natur vor, z. B. als Blitze oder Nordlichter.

Auch die Sonne ist im Wesentlichen ein Plasma.

Aufgrund seiner besonderen Reaktivität wird Plasma im technischen Bereich vielfältig eingesetzt. Typische Beispiele sind der Plasmafernseher sowie die Lichterzeugung in Leuchtstoffröhren und Energiesparlampen. Weiter zählen dazu die Plasmavorbehandlung von Kunststoffoberflächen zur Gewährleistung einer haltbaren und abriebfesten Bedruckung, beispielsweise von Bankkarten oder Einkaufstüten. Auch bei der Härtung und Veredelung von Oberflächen im Maschinen-, Flugzeug- und Fahrzeugbau, der Herstellung mikroelektronischer Bauelemente für die Halbleiterindustrie oder der Behandlung von Glas in verschiedensten Anwendungsbereichen der optischen Industrie macht man sich die Reaktivität von Plasma zunutze.

Kalte Atmosphärendruckplasmen

Neue Dimension medizinischer Plasmaanwendung

Bereits in der medizinischen Praxis etablierte Anwendungen von physikalischem Plasma sind verschiedene Verfahren der Elektrochirurgie. Dabei handelt es sich wie bei der Argon-Plasma-Koagulation (APC) um Verfahren zum Trennen oder Abtragen von Gewebe oder zur Blutstillung (Kauterisation), die auf der Basis thermischer Plasmaeffekte zur gezielten und exakt lokalisierbaren Nekrotisierung von Gewebe führen. Auf thermischen Plasmaeffekten beruhen auch in der Kosmetik und der ästhetischen Chirurgie eingesetzte Verfahren

zur Faltenentfernung und zur Hautregeneration.

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit kalter Atmosphärendruckplasmen („cold atmospheric plasma“, CAP) eröffneten sich seit den 1990er-Jahren Möglichkeiten der direkten Plasmaanwendung am oder im menschlichen (oder tierischen) Körper bei gewebeverträglichen Temperaturen unter 40 °C (Abb. 2).

» Plasmamedizin beinhaltet CAP-Erforschung und -Anwendung am Menschen für therapeutische Zwecke

Für die Erzeugung eines CAP existieren verschiedene technische Möglichkeiten [39]. Eine für medizinische Anwendungen sehr praktikable Variante ist der Atmosphärendruck-Plasmajet (Abb. 3).

Hierbei wird eine Düse oder Kapillare von einem Arbeitsgas durchströmt. Das Plasma wird über eine Elektrodenanordnung mit einer die Kapillare umschließenden Ringelektrode und einer weiteren Stiftelektrode innerhalb der Kapillare erzeugt und, unterstützt durch den Gasfluss, ausgetrieben. Dieses auch als „effluent“ bezeichnete austretende Plasma kann auf die zu behandelnde Zielstruktur gerichtet werden. Als Arbeitsgase werden häufig Edelgase wie Argon oder Helium, aber auch Gasmischungen oder -beimischungen verwendet.

Insbesondere mit einem Plasmajet ist die sehr gezielte, punktförmige Behandlung möglich. Das üblicherweise stiftförmige Handgerät kann ähnlich wie ein Skalpell geführt werden. Auch stärker strukturierte Flächen, Vertiefungen und

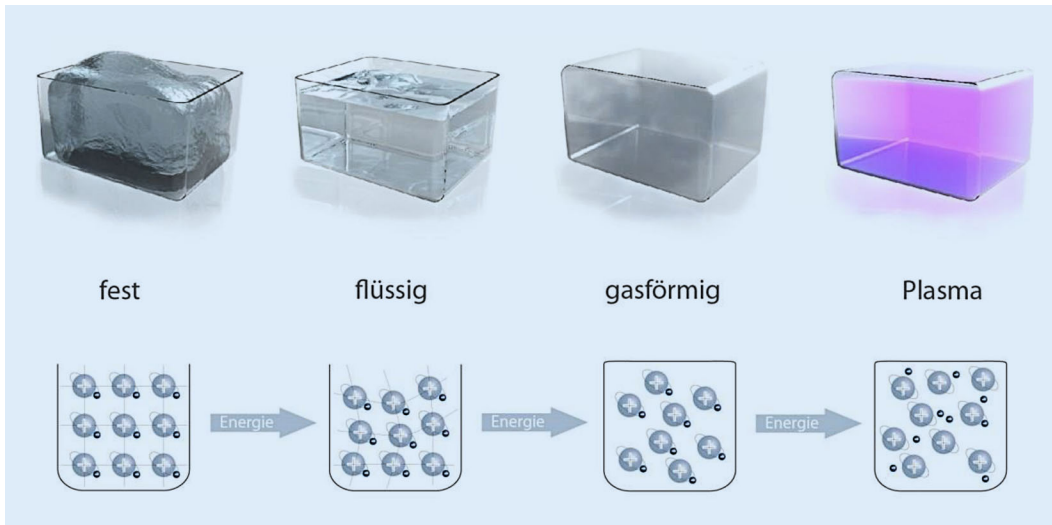


Abb. 1 ◀ Plasma – der 4. Aggregatzustand. Ein Feststoff, hier z. B. ein Eiswürfel, wird durch Energiezufuhr zunächst flüssig, dann gasförmig. Durch weitere Energiezufuhr zu einem Gas wird der Plasmazustand erreicht (Mit frdl. Genehmigung des INP Greifswald e.V., [23])

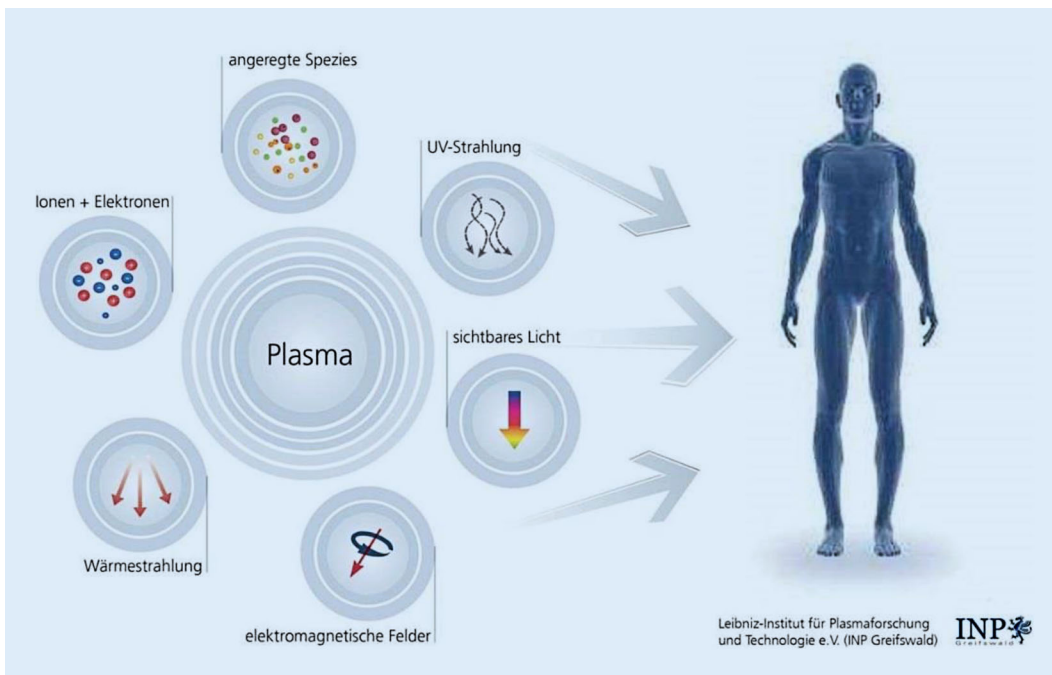


Abb. 2 ◀ Plasmamedizin: physikalisches Plasma, ein Cocktail verschiedener Komponenten, wirkt direkt am oder im menschlichen Körper. (Teile dieser Abbildung sind erschienen in [37] und [23], mit frdl. Genehmigung des INP Greifswald e.V. und von Elsevier)

Hohlräume sind gut erreichbar und können gleichmäßig behandelt werden. Für die Behandlung größerer Flächen muss der Plasmajet über das entsprechende Areal geführt werden, was je nach Flächengröße mit entsprechendem höheren Zeitaufwand verbunden ist.

Aufgrund der Verwendung vorkonfektionierter Gase kann einerseits der mögliche Einfluss variabler Parameter wie z. B. der Gasfeuchte geringgehalten werden. Andererseits eröffnen sich durch die mögliche Verwendung von Gasgemischen, z. B. unter Zumischung von Sauerstoff, Stickstoff oder Luft, zu-

künftig Optionen zur Erzeugung von Plasmen, die an spezielle Indikationen angepasst, gezielt zusammengesetzt und selektiv wirksam sind.

Aufgrund der Komplexität des Zusammenwirkens der Komponenten eines CAP (▣ **Abb. 2**) kann die Intensität der Plasmaeinwirkung bisher nur bezogen auf das jeweilige Plasmagerät über die Einwirkungszeit variiert werden.

Biologische Wirkungen

Aus den vergangenen etwa 20 Jahren ist eine Vielzahl wissenschaftlicher

Untersuchungen zu biologischen Plasmawirkungen in vitro dokumentiert. Es wurden sehr unterschiedliche Plasmaquellenkonzepte mit verschiedenen Arbeitsgasen erprobt. Diverse Mikroorganismenstämme und eine Vielzahl verschiedener Zellkulturen kamen zum Einsatz [37]. Dabei haben sich bisher v. a. folgende 3 grundsätzliche Effekte mit medizinischem Anwendungspotenzial herauskristallisiert:

- Mit CAP ist es möglich, ein breites Spektrum an Mikroorganismen, einschließlich antibiotikaresistenten Bakterien, zu inaktivieren.

- In Abhängigkeit von der Behandlungsintensität (Behandlungszeit und Zusammensetzung des Plasmas) kann CAP die Zellproliferation und Angiogenese stimulieren und damit Prozesse der Geweberegeneration unterstützen.
- Infolge höherer Behandlungsintensität (Behandlungszeit und Zusammensetzung des Plasmas) induziert CAP den programmierten Zelltod (Apoptose), insbesondere in Krebszellen.

Die Tatsache, dass diese Effekte – in unterschiedlicher Quantität und Ausprägung – mit verschiedenen Plasmaquellen und unter Verwendung unterschiedlicher Testsysteme gefunden wurden, führte zu der Annahme, dass der biologischen Wirkung von CAP einheitliche grundlegende Wirkmechanismen zugrunde liegen.

Der gegenwärtige Forschungsstand lässt sich in den folgenden beiden zentralen Aussagen zum Wirkungsmechanismus von CAP zusammenfassen [38]:

- Biologische Plasmaeffekte werden zu einem erheblichen Teil über Veränderungen der flüssigen Zellumgebung vermittelt.
- Biologische Plasmaeffekte basieren überwiegend auf der Wirkung von reaktiven Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS) und reaktiven Stickstoffspezies („reactive nitrogen species“ [RNS]/„reactive oxygen and nitrogen species“ [RONS]), die aus der Plasma-/Gasphase in die flüssige Zellumgebung eingetragen und/oder durch Plasmabehandlung in der flüssigen Phase generiert werden.

Die plasmainduzierte Veränderung der flüssigen Zellumgebung resultiert nach bisherigem Kenntnisstand aus komplexen Interaktionen der aktiven Plasmabestandteile. Insbesondere die UV-Strahlungsanteile und elektrische Felder wirken neben eigenen, jedoch wahrscheinlich eher untergeordneten biologischen Effekten unterstützend für die Generierung und Wirkung der ROS und RNS/RONS.

Die Erkenntnis, dass CAP über temporär und lokal erhöhte Konzentrationen

MKG-Chirurg DOI 10.1007/s12285-016-0075-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

T. von Woedtke · K.-D. Weltmann

Grundlagen der Plasmamedizin

Zusammenfassung

Hintergrund. Das neue Gebiet der Plasmamedizin beschäftigt sich mit der medizinischen Anwendung physikalischer, kalter Atmosphärendruckplasmen („cold atmospheric plasma“, CAP).

Fragestellung. Darstellung der wissenschaftlichen Grundlagen der Plasmamedizin und gegenwärtiger sowie potenzieller medizinischer Anwendungsmöglichkeiten.

Material und Methode. Zusammenfassung des aktuellen Stands der präklinischen und der klinischen Forschung unter besonderer Berücksichtigung der CAP-Plasmajet-Quelle kINPen®.

Ergebnisse. Physikalisches Plasma wird auch als 4. Aggregatzustand der Materie bezeichnet. Mit CAP ist es möglich, ein breites Spektrum an Mikroorganismen, einschließlich multiresistenter Bakterien, sehr effektiv zu inaktivieren, sowie die Regeneration verletzten Gewebes zu stimulieren. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit der Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) auch und v. a. in Krebszellen experimentell nachgewiesen. Kalte Atmosphärendruckplasmen beeinflussen insbesondere über temporär

und lokal erhöhte Konzentrationen von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies in der flüssigen Zellumgebung die zelluläre Redoxbalance. Die Anwendung von CAP am oder im menschlichen Körper birgt bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine erhöhten Risiken. Gegenwärtiger Anwendungsschwerpunkt von CAP sind v. a. die Wundheilung und die Behandlung infektiöser Hauterkrankungen. An Einsatzmöglichkeiten in der Krebsbehandlung wird intensiv geforscht.

Schlussfolgerungen. Die Plasmamedizin steht am Anfang eines sehr erfolgversprechenden Wegs in die klinische Anwendung. Das Besondere und Einzigartige der CAP liegt darin, dass die Wirkkomponenten lokal am Ort und nur für die erforderliche Zeit der Anwendung primär durch einen physikalischen Prozess generiert werden.

Schlüsselwörter

Kaltes Atmosphärendruckplasma · Reaktive Sauerstoffspezies · Reaktive Stickstoffspezies · Wundheilung · Apoptose

Principles of plasma medicine

Abstract

Background. The new field of plasma medicine is concerned with the medical application of physical cold atmospheric plasma (CAP).

Objective. Presentation of the scientific basis of plasma medicine, the current and potential medical applications.

Methods. Review of the present state of preclinical and clinical research with particular focus on the CAP plasma jet source “kINPen®”.

Results. Physical plasma is characterized as the fourth state of matter. Using CAP a broad spectrum of microorganisms including multidrug-resistant pathogens can be inactivated and the regeneration of injured tissue can be stimulated. Furthermore, induction of programmed cell death (apoptosis) by plasma treatment was experimentally demonstrated, particularly in cancer cells. By locally and temporally increased concentrations of reactive oxygen and nitrogen species in

the liquid environment of cells, CAP can influence the cellular redox balance. There is no increased risk on or in the human body resulting from normal application of CAP.

At present, medical plasma application is utilized mainly in the field of wound healing and treatment of infectious skin diseases. Applications in cancer treatment is a subject of intensive research.

Conclusion. Plasma medicine is at the beginning of a promising path towards clinical application. It is the special and unique characteristic of CAP that the active components are generated locally on-site and only for the required time of treatment primarily by a physical process.

Keywords

Non-thermal atmospheric plasma · Reactive oxygen species · Reactive nitrogen species · Wound healing · Apoptosis



Abb. 3 ▲ Atmosphärendruck-Plasmajet kINPen® (INP Greifswald e. V./neoplas tools GmbH Greifswald). Aus der Spitze einer Kapillare tritt das Plasma aus und wird auf die zu behandelnde Fläche (Fingerkuppe) gerichtet

von ROS und RNS/RONS in der flüssigen Zellumgebung die zelluläre Redoxbalance beeinflussen, war von immenser Bedeutung. Damit eröffnete sich das große Gebiet der Redoxbiologie als wichtige wissenschaftliche Basis für die Plasmamedizin [8, 9, 24].

» Redoxbiologie liefert wichtige wissenschaftliche Grundlagen für die Plasmamedizin

Besonders bedeutsam ist die Tatsache, dass die durch Plasmabehandlung in die flüssige Zellumgebung eingebrachten reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (z. B. Superoxid $[O_2^{\cdot-}]$, Wasserstoffperoxid $[H_2O_2]$, Hydroxylradikal $[^{\cdot}OH]$, Singulett-Sauerstoff $[^1O_2]$, Stickstoffmonoxid $[^{\cdot}NO]$, Stickstoffdioxid $[^{\cdot}NO_2]$ und Peroxynitrit $[ONOO^{\cdot-}]$) grundsätzlich dieselben Moleküle sind, die auch im menschlichen Körper im Rahmen des normalen Zellstoffwechsels produziert werden. Dort haben sie wichtige Funktionen bei der Steuerung sowie Vermittlung physiologischer und pathologischer Prozesse. Daher können erhöhte Konzentrationen durch gesunde körpereigene Systeme wirksam entgiftet werden. Im Rahmen einer lokal und zeitlich begrenzten Plasmabehandlung kann das Nebenwirkungsrisiko, das mit einem Eintrag dieser ROS und RNS/RONS in das Gewebe einhergeht, als außerordentlich gering eingeschätzt werden. Zur Aufrechterhaltung der zellulären Redoxbalance wirken zahlreiche Antioxidanzien, Redoxsensoren, -enzyme, aber auch verschiedene Repara-

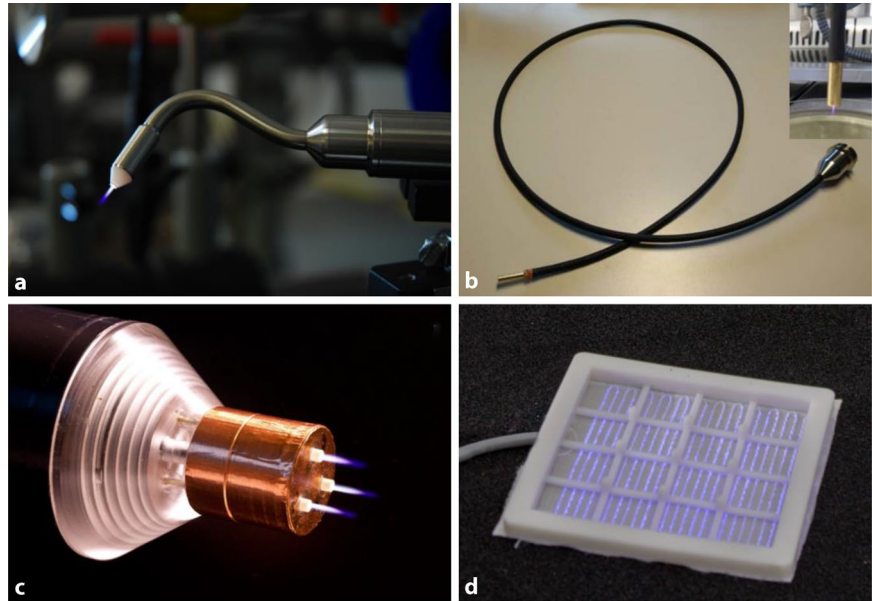


Abb. 4 ▲ Labormuster von Plasmageräten aus dem INP Greifswald e. V. **a** Plasmajet zur Anwendung in der Zahnmedizin, **b** flexible, katheterförmige Jet-Plasmaquelle für endoskopische Anwendungen, **c** Plasmajet-Array für die Behandlung größerer Flächen, **d** flächige Plasmaquelle

turmechanismen mit [6]. Bei geringer Intensität der Plasmaeinwirkung wird die zelluläre Redoxbalance stimuliert. Dies führt zu erhöhter antioxidativer Kapazität und ggf. zur Einleitung von Reparaturprozessen.

Eine zentrale Rolle in der Regulation und Aufrechterhaltung der zellulären Redoxbalance spielt der Transkriptionsfaktor „Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2“ (Nrf2). Dieser ist für die Hochregulation der durch das „antioxidant response element“ (ARE) auf der DNA vermittelten Expression von Genen für die Transkription von antioxidativ wirksamen Enzymen verantwortlich [19]. Normalerweise befindet sich Nrf2 im Zytosol in einer inaktiven Form und wird infolge Einwirkung redoxaktiver Spezies freigesetzt, sodass es in den Zellkern diffundieren und dort an das ARE auf der DNA binden kann. Es wurde nachgewiesen, dass genau diese Translokation von Nrf2 aus dem Zytosol in den Zellkern infolge Plasmaeinwirkung stattfindet [30]. Ergebnisse einer solchen Aktivierung des Nrf2-Signalwegs sind der Schutz der betroffenen Zelle vor schädigenden Wirkungen redoxaktiver Spezies und insbesondere die Prävention dadurch verursachter genotoxischer Effekte. Unter Verwendung eines Standard-

tests der Organisation for Economic Cooperation and Development zur Mutagenitätsuntersuchung chemischer Substanzen (OECD 476/1997) konnte in experimentellen Studien nachgewiesen werden, dass eine Plasmabehandlung keinerlei mutagene Effekte auf Säugetierzellen hat [3, 41]. Dieses Ergebnis wurde durch weitere In-vitro-Untersuchungen an Zellen, unter Verwendung von Hautbiopsien und in klinischen Langzeitbeobachtungen mehrfach bestätigt [11, 12, 21].

» Die medizinische CAP-Anwendung ist sicher

Wird dieses zelluläre antioxidative Potenzial überschritten, kann es durchaus zu Schädigungen auch im Bereich der DNA kommen, die jedoch nicht in genotoxischen Effekten resultieren, sondern entweder repariert werden oder aber zur Induktion der Apoptose, des programmierten Zelltods, führen [12, 40].

Medizinische Anwendung

Wundheilung

Das integrierte Konzept der plasmaunterstützten Wundheilung verbindet eine Antiseptik an der Wundoberfläche mit

einer Stimulierung der Gewebeneubildung in der Tiefe [18]. Aus der Literatur ist bekannt, dass alle Zellen eines Wundgebiets u. a. durch Redoxprozesse koordiniert werden [32]. Mit der gezielten lokalen Applikation von redoxaktiven Spezies (ROS, RNS/RONS) in die Wunde können derartige Redoxprozesse moduliert werden. Unter Verwendung kultivierter Zellen konnte in vitro eine gesteigerte Genexpression wundheilungsrelevanter Faktoren wie Oxidoreduktasen und Matrixmetalloproteinasen, verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren gezeigt werden [1, 29, 30]. Geringe Plasmabehandlungsintensitäten (Einwirkungszeiten) erhöhten die Zellproliferation, die u. a. auf einer ROS-vermittelten Ausschüttung des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF2 beruht [4, 15].

Auf der Basis umfangreicher wissenschaftlicher Untersuchungen am INP Greifswald e. V. wurde von der neoplas tools GmbH der mit Argon als Arbeitstools arbeitende CAP-Plasmajet kINPen® MED für die Behandlung von chronischen Wunden und erregungsbedingten Erkrankungen der Haut als Medizinprodukt der Klasse IIa zertifiziert und kommerzialisiert [2]. Die inzwischen begonnene klinische Anwendung konzentriert sich bisher auf die Behandlung von chronischen Wunden, bei denen trotz umfassender leitliniengerechter Therapie der Heilungsprozess stagniert. Nach Informationen des Herstellers sowie Rückmeldungen aus den Kliniken und ärztlichen Praxen wird in mehr als 80 % dieser Fälle durch Plasmabehandlung eine Wiederanregung des Wundheilungsprozesses bis hin zur vollständigen Abheilung erreicht.

Neben dem kINPen® MED sind weitere als Medizinprodukte zertifizierte Plasmageräte verfügbar [16].

Krebsbehandlung

Aufgrund der mittlerweile vielfach publizierten, auf diversen In-vitro-Experimenten basierenden Erkenntnis, dass CAP in der Lage ist, auch in Krebszellen die Einleitung der Apoptose zu induzieren [28], steht die Möglichkeit zur Plasmaanwendung in der Krebsbehandlung aktuell im Fokus der Forschung. Auch hier spielen die durch das

Plasma in die flüssige Zellumgebung eingebrachten redoxaktiven Spezies eine zentrale Rolle [10]. Unter Verwendung eines In-vivo-Tumor-Modells wurden die Einleitung der Apoptose und resultierende Inaktivierung der oberen Zellschichten solider Tumoren nach Behandlung mit CAP demonstriert [25]. Hieraus könnte sich eine unterstützende Plasmaanwendung in Kombination mit chirurgischen Eingriffen in Fällen ergeben, in denen eine großräumige Tumorentfernung nicht möglich ist. In Tierexperimenten an subkutan induzierten soliden Tumoren führten transkutane Plasmabehandlungen zur Reduzierung des Tumorwachstums und zur Verlängerung der Überlebenszeit der behandelten Mäuse im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen [17, 36]. Diese sehr hoffnungsvollen Ergebnisse bedürfen weitergehender Grundlagenforschung. Insbesondere muss geklärt werden, ob und auf welche Weise eine Tiefenwirkung des Plasmas zu erzielen ist.

Generell ist der Plasmaeinsatz in der Krebstherapie noch im Stadium der Grundlagenforschung. Erste Anwendung an Patienten im Rahmen der Palliativtherapie zur Reduzierung der mikrobiellen Kontamination auf ulzerierten Kopf-Hals-Tumoren ergaben jedoch auch erste klinische Hinweise auf teilweise oberflächliche Tumoremmissionen im Behandlungsbereich [22, 31].

Zahnmedizin

Ein weiteres wichtiges und breites Forschungsfeld ist die CAP-Anwendung in der Zahnheilkunde. Dabei sollen insbesondere antibakterielle und antiinflammatorische, aber auch wundheilungsfördernde Plasmaeffekte genutzt werden. Die Plasmaanwendung kann sowohl auf Zahn- und Implantatoberflächen als auch auf intraoralen Haut- und Schleimhautoberflächen erfolgen [5, 26]. Im Fokus präklinischer Forschung stehen bisher v. a. die Behandlung der Periimplantitis sowie der Einsatz in der Endodontie [7, 13, 14, 27]. Auf dem Gebiet der Zahnmedizin ist die klinische Anwendung am Patienten bisher nur von wenigen Einzelfällen bekannt.

Weitere mögliche Anwendungsfelder

Insbesondere die antimikrobielle Plasmawirkung in Verbindung mit entzündungshemmenden Effekten eröffnet über die Wundheilung hinaus in der Dermatologie weitere Anwendungsmöglichkeiten bei der Behandlung erregungsbedingter und/oder entzündlicher Hauterkrankungen [34].

Ein bisher wenig bearbeitetes, aber ebenfalls erfolgversprechendes Einsatzgebiet für CAP ist die Ophthalmologie, hier ebenfalls v. a. die Nutzung antimikrobieller Plasmaeffekte zur Infektionsbehandlung [20].

» Zur Wundheilung und Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen wird CAP bereits klinisch angewandt

Im Zusammenhang mit den Forschungsarbeiten, die zur Identifizierung der Schlüsselrolle der flüssigen Zellumgebung für die Vermittlung biologischer Plasmaeffekte führte, wurde festgestellt, dass eine Plasmabehandlung von Flüssigkeiten dazu führt, dass diese vorübergehend selbst biologisch wirksam werden. Dies wurde zunächst am Beispiel der antimikrobiellen Aktivität plasmabehandelter Kochsalzlösung demonstriert [24]. Mittlerweile konnte auch gezeigt werden, dass plasmabehandeltes Zellkulturmedium ebenfalls in der Lage ist, Krebszellen in die Apoptose zu führen, woraus sich mögliche Optionen für die Behandlung disseminierter Tumoren, beispielsweise in der Bauchhöhle, ergeben könnten [33, 35].

Aktuelle Herausforderungen und Perspektiven

Die Anwendung von CAP zur Unterstützung der Wundheilung ist mittlerweile in der Klinik und der ärztlichen Praxis angekommen. Die Erfahrungen aus der Plasmaanwendung führen konsequent zu neuen Fragestellungen, die Grundlagen- und anwendungsbezogene klinische Forschung bearbeiten müssen. So können und müssen beispielsweise

die Dauer bzw. Intensität der Einzelbehandlung sowie die Dauer und Frequenz von Plasmabehandlungszyklen weiteroptimiert werden. In diesem Kontext sind auch gesundheitsökonomische und pflegepraktische Fragestellungen zu untersuchen, um damit wesentliche praktische Aspekte der Klinikeinführung der Plasmamedizin konzeptionell zu berücksichtigen.

Die medizinisch nutzbare Wirkung von CAP als Resultat komplexer Wechselwirkungen verschiedener Plasmakomponenten mit flüssigen Phasen in der Umgebung der zu behandelnden Zellen und Gewebe macht die besondere Qualität und Einzigartigkeit der Plasmamedizin aus. Eine sich daraus ergebende Herausforderung ist jedoch die Identifizierung eines Parameters oder Parametersatzes zu Steuerung und Kontrolle der Plasmawirksamkeit im Sinne einer „Dosis“, wie sie etwa in der Photo- und Strahlentherapie üblich ist. Die als Maß für die Erreichung eines bestimmten biologischen bzw. therapeutischen Effekts bisher nur verwendbare Plasmabehandlungszeit kann in Abhängigkeit von der verwendeten Plasmaquelle variieren. Die Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen und Behandlungsergebnissen, die mit verschiedenen Plasmageräten erhoben wurden, ist eingeschränkt, die Angabe von Behandlungsintensitäten („Behandlungsdosen“) jedoch gerätespezifisch möglich.

Die Beobachtung, dass sich biologische Effekte von CAP auch in tieferen Schichten behandelter Hautbiopsien oder in soliden Tumoren nachweisen lassen, führt zu der aktuellen Fragestellung, über welche Mechanismen derartige Wirkungen in räumlicher Entfernung zum eigentlichen lokalen Behandlungsareal vermittelt werden. Hierfür kommen sowohl die Diffusion plasmagenerierter ROS und RNS bzw. deren Sekundärprodukte als auch die Induktion interzellulärer Signalübermittlung in Betracht.

Schließlich sind für die weitere Konsolidierung der medizinischen Plasmaanwendung und die Erschließung neuer Anwendungsbereiche die technische Weiterentwicklung und Optimierung von Plasmageräten unabdingbare Voraussetzungen. Im Mittelpunkt der

Forschungs- und Entwicklungsarbeiten stehen hier Plasmageräte zur Anwendung in der Zahnmedizin, zum Einsatz in endoskopischen Anwendungen und Geräte für die Behandlung größerer Flächen (Abb. 4). Auch im Bereich der Hygiene ergeben sich weitere Perspektiven beim CAP-Einsatz zu Desinfektion, Dekontamination und Sterilisation.

Fazit für die Praxis

- Die Plasmamedizin steht am Anfang eines sehr erfolgversprechenden Wegs in die klinische Anwendung.
- Das Besondere und Einzigartige von CAP liegt darin, dass die im Plasma enthaltenen Wirkkomponenten lokal am Ort und nur für die erforderliche Zeit der Anwendung aus an sich nicht direkt wirksamen Gasen (Argon, Helium, Sauerstoff, Stickstoff, Luft oder entsprechenden Gemischen) generiert werden. Primär geschieht dies durch einen physikalischen Prozess, die Zufuhr elektrischer Energie.
- Die hauptsächlich biologisch aktiven Plasmakomponenten, die in die flüssige Zellumgebung eingetragen oder dort generierten ROS und RNS, sind aufgrund ihrer Wirksamkeit nur begrenzt stabil. Sie können nicht durch konventionelle pharmazeutische Präparate, sondern nur in statu nascendi durch Plasmaanwendung zur Wirkung gebracht werden.
- Aufgrund ihrer physiologischen Natur sowie ihrer lokalisierten und zeitlich begrenzten Generierung über genau lokalisierte Plasmaanwendungen können die wirksamen redoxaktiven Substanzen über Prozesse des regulären Zellmetabolismus entgiftet werden. Mit der Anwendung von CAP am oder im menschlichen Körper sind daher keine unkalkulierbaren Risiken verbunden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. T. von Woedtke
Leibniz-Institut für
Plasmaforschung und
Technologie e. V. (INP)
Greifswald
Felix-Hausdorff-Str. 2,
17489 Greifswald,
Deutschland
woedtke@inp-greifswald.de

Danksagung. Die Autoren danken dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, dem Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur sowie dem Ministerium für Wirtschaft, Bau und Tourismus des Landes Mecklenburg-Vorpommern und der Europäischen Union/Europäischer Sozialfonds für die umfangreiche Unterstützung der plasmamedizinischen Forschung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. von Woedtke und K.-D. Weltmann geben an, an der Forschung und Entwicklung des durch die Fa. neoplas tools GmbH Greifswald hergestellten und vertriebenen Medizinprodukts kinPen® MED vorwettbewerblich beteiligt zu sein sowie das Unternehmen gelegentlich bei wissenschaftlichen und technologischen Fragestellungen zu beraten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Barton A, Wende K, Bundscherer L, Hasse S, Schmidt A, Bekeschus S, Weltmann K-D, Lindequist U, Masur K (2013) Nonthermal plasma increases expression of wound healing related genes in a keratinocyte cell line. *Plasma Med* 3:125–136
2. Bekeschus S, Schmidt A, Weltmann K-D, von Woedtke Th (2016) The plasma jet kinPen – a powerful tool for wound healing. *Clin Plasma Med* 4:19–28
3. Boxhammer V, Li YF, Köritzer J, Shimizu T, Maisch T, Thomas HM, Schlegel J, Morfill GE, Zimmermann JL (2013) Investigation of the mutagenic potential of cold atmospheric plasma at bactericidal dosages. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 753:23–28
4. Bundscherer L, Wende K, Ottmüller K, Barton A, Schmidt A, Bekeschus S, Hasse S, Weltmann KD, Masur K, Lindequist U (2013) Impact of non-thermal plasma treatment on MAPK signaling pathways of human immune cell lines. *Immunobiology* 218:1248–1255
5. Cha S, Park Y-S (2014) Plasma in dentistry. *Clin Plasma Med* 2:4–10
6. Dröge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82:47–95
7. Duske K, Jablonowski L, Koban I, Matthes R, Holtfreter B, Sckell A, Nebe JB, von Woedtke Th, Weltmann K-D, Kocher T (2015) Cold atmospheric plasma in combination with mechanical treatment

- improves osteoblast growth on biofilm covered titanium discs. *Biomaterials* 52:327–334
8. Graves DB (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
 9. Graves DB (2014) Oxy-nitroso shielding burst model of cold atmospheric plasma therapeutics. *Clin Plasma Med* 2:38–49
 10. Graves DB (2014) Reactive species from cold atmospheric plasma: Implications for cancer therapy. *Plasma Process Polym* 11:1120–1127
 11. Hasse S, Hahn O, Kindler S, von Woedtke Th, Metelmann HR, Masur K (2014) Atmospheric pressure plasma jet application on human oral mucosa modulates tissue regeneration. *Plasma Med* 4:117–1129
 12. Hasse S, Tran T, Hahn O, Kindler S, Metelmann HR, von Woedtke Th, Masur K (2016) Induction of proliferation of basal epidermal keratinocytes by cold atmospheric pressure plasma. *Clin Exp Dermatol* 41:202–209
 13. Herbst SR, Hertel M, Ballout H, Pierdziuch P, Weltmann K-D, Wirtz HC, Abu-Sirhan S, Kostka E, Paris S, Preissner S (2015) Bactericidal efficacy of cold plasma at different depths of infected root canals in vitro. *Open Dent J* 9(1):486–491
 14. Jablonowski L, Koban I, Berg MH, Kindler E, Duske K, Schröder K, Weltmann K-D, Kocher T (2013) Elimination of *E. faecalis* by a new non-thermal atmospheric pressure plasma handheld device for endodontic treatment. A preliminary investigation. *Plasma Process Polym* 10:499–505
 15. Kalghatgi S, Friedman G, Fridman A, Morss Clyné A (2010) Endothelial cell proliferation is enhanced by low dose non-thermal plasma through fibroblast growth factor-2 release. *Ann Biomed Eng* 38:748–757
 16. Karrer S, Arndt S (2015) Plasmamedizin in der Dermatologie. *Hautarzt* 66:819–828
 17. Keidar M, Walk R, Shashurin A, Srinivasan P, Sandler A, Dasgupta S, Ravi R, Guerrero-Preston R, Trink B (2011) Cold plasma selectivity and the possibility of a paradigm shift in cancer therapy. *Br J Cancer* 105:1295–1301
 18. Kramer A, Hübner NO, Weltmann KD, Lademann J, Ekkernkamp A, Hinz P, Assadian O (2008) Polypragmasia in the therapy of infected wounds – conclusions drawn from the perspectives of low temperature plasma technology for plasma wound therapy. *GMS Krankenhausg Interdiszip* 3:Doc13
 19. Ma Q (2013) Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol* 53:401–426
 20. Martines E, Brun P, Brun P, Cavazzana R, Deligianni V, Leonardi A, Tarricone E, Zuin M (2013) Towards a plasma treatment of corneal infections. *Clin Plasma Med* 1(2):17–24
 21. Metelmann HR, Vu TT, Do HT, Le TNB, Hoang THA, Phi TTT, Luong TML, Doan VT, Nguyen TTH, Nguyen THM, Le DQ, Le TKX, von Woedtke Th, Bussiahn R, Weltmann KD, Khalili R, Podmelle F (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
 22. Metelmann H-R, Nedrelow DS, Seebauer C, Schuster M, von Woedtke Th, Weltmann K-D, Kindler S, Metelmann PH, Finkelstein SE, Von Hoff DD, Podmelle F (2015) Head and neck cancer treatment and physical plasma. *Clin Plasma Med* 3:17–23
 23. Metelmann, H-R, von Woedtke T, Weltmann, K-D (Hrsg.) (2016) *Plasmamedizin*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016
 24. Oehmigen K, Winter J, Hähnel M, Wilke C, Brandenburg R, Weltmann K-D, von Woedtke Th (2011) Estimation of possible mechanisms of *Escherichia coli* inactivation by plasma treated sodium chloride solution. *Plasma Process Polym* 8:904–913
 25. Partecke LI, Evert K, Haugk J, Doering F, Normann L, Diedrich S, Weiss F-U, Evert M, Hübner NO, Guenther C, Heidecke CD, Kramer A, Bussiahn R, Weltmann K-D, Pati O, Bender C, von Bernstorff W (2012) Tissue Tolerable Plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 12:473
 26. Preissner S, Kastner I, Schütte E, Hartwig S, Schmidt-Westhausen AM, Paris S, Preissner R, Hertel M (2016) Adjuvant antifungal therapy using tissue tolerable plasma on oral mucosa and removable dentures in oral candidiasis patients: A randomised double-blinded split-mouth pilot study. *Mycoses* 59:467–475
 27. Rupf S, Lehmann A, Hannig M, Schäfer B, Schubert A, Feldmann U, Schindler A (2010) Killing of adherent oral microbes by a non-thermal atmospheric plasma jet. *J Med Microbiol* 59:206–212
 28. Schlegel J, Köritzer J, Boxhammer V (2013) Plasma in cancer treatment. *Clin Plasma Med* 1(2):2–7
 29. Schmidt A, Wende K, Bekeschus S, Bundscherer L, Barton A, Ottmüller K, Weltmann K-D, Masur K (2013) Non-thermal plasma treatment is associated with changes in transcriptome of human epithelial skin cells. *Free Radical Res* 47:577–592
 30. Schmidt A, Dietrich S, Steuer A, Weltmann KD, von Woedtke Th, Masur K, Wende K (2015) Non-thermal plasma activates human keratinocytes by stimulation of antioxidant and phase II pathways. *J Biol Chem* 290:6731–6750
 31. Schuster M, Seebauer C, Rutkowski R, Hauschild A, Podmelle F, Metelmann C, Metelmann B, von Woedtke Th, Hasse S, Weltmann K-D, Metelmann H-R (2016) Visible tumor surface response to physical plasma and Apoptotic cell kill in head and neck cancer. *J Cranio Maxill Surg* 44:1445–1452
 32. Sen CK, Roy S (2008) Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta* 1780:1348–1361
 33. Tanaka H, Mizuno M, Ishikawa K, Kondo H, Takeda K, Hashizume H, Nakamura K, Utsumi F, Kajiyama H, Kano H, Okazaki Y, Toyokuni S, Akiyama S, Maruyama S, Yamada S, Kodera Y, Kaneko H, Terasaki H, Hara H, Adachi T, Iida M, Yajima I, Kato M, Kikkawa F, Hori M (2015) Plasma with high electron density and plasma-activated medium for cancer treatment. *Clin Plasma Med* 3:72–76
 34. Tiede R, Mann M, Viöl W, Daeschlein G, Welz C, Wolff HA, von Woedtke Th, Lademann J, Emmert S (2014) *Plasmamedizin in der Dermatologie*. *Haut* 6:228–233
 35. Utsumi F, Kajiyama H, Nakamura K, Tanaka H, Mizuno M, Ishikawa K, Kondo H, Kano H, Hori M, Kikkawa F (2013) Effect of indirect Nonequilibrium atmospheric pressure plasma on anti-proliferative activity against chronic chemo-resistant ovarian cancer cells in vitro and in vivo. *PLOS ONE* 8:e81576
 36. Vandamme M, Robert E, Lerondel S, Sarron V, Ries D, Dozias S, Sobilo J, Gosset D, Kieda C, Legrain B, Pouvesle JM, Le Pape A (2012) ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma. *Int J Cancer* 130:2185–2194
 37. von Woedtke Th, Reuter S, Masur K, Weltmann K-D (2013) Plasmas for medicine. *Phys Rep* 530:291–320
 38. von Woedtke Th, Metelmann H-R, Weltmann K-D (2014) Clinical plasma medicine: State and perspectives of in vivo application of cold atmospheric plasma. *Contrib Plasma Phys* 54:104–117
 39. Weltmann K-D, Kindler E, von Woedtke Th, Hähnel M, Stieber M, Brandenburg R (2010) Atmospheric-pressure plasma sources: Prospective tools for plasma medicine. *Pure Appl Chem* 82:1223–1237
 40. Wende K, Straßenburg S, Haertel B, Harms M, Holtz S, Barton A, Masur K, von Woedtke Th, Lindequist U (2014) Atmospheric pressure plasma jet treatment evokes transient oxidative stress in HaCaT keratinocytes and influences cell physiology. *Cell Biol Int* 38:412–425
 41. Wende K, Bekeschus S, Schmidt A, Jatsch L, Hasse S, Weltmann KD, Masur K, von Woedtke Th (2016) Risk assessment of a cold argon plasma jet in respect to its mutagenicity. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 798:48–54