

Neue Therapiemöglichkeiten

Plasmamedizin in der Dermatologie

M. Sc. Regina Tiede^I, Dr. rer. nat. Miriam Mann^{II}, Prof. apl. Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Viöl^{III}, PD Dr. med. Georg Daeschlein^{IV}, Dr. med. Christian Welz^V, PD Dr. med. Hendrik A. Wolff^{VI}, Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas von Woedtke^{II}, Prof. Dr. med. Dr.-Ing. Jürgen Lademann^{VI}, Prof. Dr. med. Steffen Emmert^I

Zusammenfassung

Das interdisziplinäre Gebiet der Plasmamedizin beschäftigt sich mit der Möglichkeit therapeutischer Anwendungen kalter physikalischer Plasmen. Insbesondere in der Dermatologie finden sich zahlreiche Therapiemöglichkeiten für kalte Plasmen, wie zum Beispiel zur Behandlung von Wunden und diversen entzündlichen Hauterkrankungen (z. B. Psoriasis oder Neurodermitis), zur Hautantiseptik oder auch zur Hautregeneration. Dies liegt zum einen an den zahlreichen und zum Teil auch synergistisch wirkenden Plasmakomponenten, die durch Justierung der physikalischen Parameter eingestellt werden können. Zum anderen besteht mittlerweile eine hohe Diversität von verfügbaren Plasmaquellen, die angepasst auf die jeweils gewünschten Anwendungsbereiche und Therapiemodalitäten entwickelt wurden. Durch die rasche Entwicklung der Plasmamedizin werden immer mehr Geräte auf dem medizinischen Markt angeboten, wodurch die Frage nach überprüfbarer und damit vergleichbarer Anwendungssicherheit immer dringlicher wird. Eine erste DIN-Spezifikation für medizinische Plasmaquellen, DIN-SPEC 91315 „Allgemeine Anforderungen an medizinische Plasmaquellen“, als erster Schritt zur spezifischen Evaluierung von Plasmageräten insbesondere im Hinblick auf deren Sicherheit wurde kürzlich veröffentlicht.

Dieser Artikel soll basierend auf der aktuellen Literatur sowie eigenen Arbeiten der Autoren eine Zusammenfassung der potenziellen Wirkungen und Nebenwirkungen von kaltem Atmosphärendruck-Plasma in der Dermatologie bieten.

Schlüsselwörter: Kaltes Atmosphärendruck-Plasma, Plasmamedizin, Dermatologie, DIN-Spezifikation

Abstract

The interdisciplinary field of plasma medicine deals with possible therapeutic applications of cold physical plasmas. Especially in dermatology numerous application fields emerged for cold plasmas, such as wound healing, treatment of various inflammatory skin diseases (i.e. psoriasis or eczema), skin antiseptic or skin regeneration. This is due to various synergistically operating plasma components, which can be altered by adjusting the physical parameters. Secondly, there is a high diversity of plasma sources which have been developed and they are adapted to the desired application areas and treatment modalities. Simultaneously with the rapid growth of plasma medicine more and more devices are already offered on the medical market. Therefore, the question of verifiable and comparable application safety is becoming increasingly important. As a first step towards a specific evaluation of plasma devices with main focus on their safety, the DIN-SPEC 91315 "General requirements for plasma sources in medicine" was recently published. Based on current literature and own studies of the authors this article will summarize the potential effects and side effects of plasma in dermatology.

Key words: Cold atmospheric pressure plasma, Plasma medicine, Dermatology, DIN-specification

Zustand mit höchster Energiedichte

Physikalisches Plasma wird als vierter Aggregatzustand mit der höchsten Energiedichte nach Feststoffen, Flüssigkeiten und Gasen benannt. Der Plasmazustand wird durch die Zufuhr von Energie (thermische Anregung, elektrische Energie oder Strahlungsenergie) zu einem neutralen Gas erreicht. In diesem Zustand eines sogenannten ionisierten Gases liegen die Bestandteile vollständig oder zum Teil in Form von Ionen und Elektronen vor. Grob lassen sich physikalische Plasmen in thermische und nicht thermische Plasmen einteilen. Thermische Plasmen finden bereits seit Jahrzehnten Anwendung in der Industrie, zum Beispiel werden sie zur Oberflächenbehandlung¹ oder zum Schneiden von verschiedensten Materialien verwendet^{2,3}. Auch in der Medizin werden thermische Plasmen seit langem eingesetzt. Als Beispiel kann hier das

I Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen

II Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e.V. (INP Greifswald)

III Fakultät Naturwissenschaften und Technik an der Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst Hildesheim/Holzminde/Göttingen

IV Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten der Universitätsmedizin Greifswald

V Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen

VI Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen

VII Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin

Verfahren der Argon-Plasma-Koagulation (APK) genannt werden, welches die gängigste Methode der endoskopischen Gewebs-Koagulation ist⁴ und häufig bei Operationen zur Blutstillung eingesetzt wird^{5,6}, oder zur Devitalisierung und Ablation von Gewebe (z. B. Entfernung von Tumoren in der Blase⁵, Behandlung von Warzen, aktinischen Keratosen, Hämangiomen⁷ oder Behandlung von vergrößerten Nasenmuscheln⁸). Diese Arten von Plasma können sehr hohe Temperaturen erreichen und sind daher nicht für die Applikation von temperatursensitiven Targets, wie lebende Zellen, Geweben oder medizinischen Instrumenten geeignet. Für solche biomedizinische Anwendungen sind daher nichtthermische oder sogenannte kalte Plasmen, die unter atmosphärischem Druck generiert werden, von großem Interesse. Diese Plasmen beinhalten eine komplexe Mischung aus verschiedenen biologisch aktiven Agenzien, wie zum Beispiel verschiedene reaktive Sauerstoff (ROS)- und Stickstoffspezies (RNS), aber auch geladene Teilchen (Ionen) und Elektronen, UV-Strahlung, sichtbares Licht und andere elektromagnetische Felder. Die Komponenten wirken bei einer Plasmaapplikation synergistisch auf das zu behandelnde Material oder Gewebe, wodurch sich viele unterschiedliche Wirkmechanismen ergeben können.

Geeignete Plasmaquellen für dermatologische Anwendungen

In dem Review „Plasma for medicine“ von Th. von Woedtke *et al.*⁹ findet sich eine historische Zusammenfassung der Entwicklungen in der Plasmamedizin, sowie ausführliche Informationen über medizinisch relevante Einsatzgebiete von Plasma. Ein Abschnitt in diesem Review ist den Atmosphärendruckplasmen, mit speziellem Schwerpunkt auf ihre Anwend-

barkeit in der Dermatologie, gewidmet. Hier wird eine technische Klassifizierung von Plasmaquellen vorgeschlagen, welche für den biomedizinischen Gebrauch geeignet sind und die gegenwärtig im Fokus der plasmamedizinischen Forschung stehen: 1) Geräte, die auf Barriereentladungen basieren und 2) Jetplasmen⁹. Diese beiden Typen von Plasmaquellen unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften und ihrem Aufbau, so dass auch die Zusammensetzung der Plasmakomponenten divergieren kann.

Die gängige Konfiguration einer Barriereentladungsquelle ist die dielektrisch behinderte Entladung (DBD). Solche Geräte basieren auf zwei Elektroden, wobei mindestens eine Elektrode durch eine isolierende Schicht (Dielektrikum) abgeschirmt ist. In einer solchen Elektrodenkonfiguration kann das Target, welches behandelt wird, als Gegenelektrode fungieren, wodurch es durch Ionisation der im Entladungsspalt zwischen Dielektrikum und Gegenelektrode befindlichen atmosphärischen Luft zu filamentösen Mikroentladungen kommt¹⁰⁻¹³. Mit solchen Quellen lassen sich größere Flächen einfach behandeln und die Quelle kann ohne Gasversorgung in Umgebungsluft betrieben werden. Ein Beispiel für eine typische Barriereentladungsquelle ist der PlasmaDerm^{®9,14} (Abb. 1, CINOGY GmbH, Duderstadt).

Bei Jetplasmaquellen sind die zur Plasmaerzeugung nötigen Elektroden in oder an einer Düse angeordnet. Durch die Düse wird ein Gas (z. B. Argon) geleitet, welches durch das Anlegen einer hohen Spannung an die Elektroden ionisiert wird. Mit dem Gasfluss wird das Plasma als sogenannter Effluent aus der Düse herausgeblasen. Der Vorteil dieser Geräte besteht darin, dass verschiedenartige Gase verwendet werden können (zum Bei-



Abb. 1: Beispiel für eine Barriereentladungsquelle ist der PlasmaDerm[®].

spiel Helium, Argon oder Luft), was wiederum in gewissen Grenzen eine Variabilität der Komposition der Plasmabestandteile ermöglicht. Weiterhin können Plasmajets aufgrund ihrer Spaltgängigkeit präzise in kleinste Lücken und Poren geleitet werden. Ein Beispiel für eine typische Plasmajet-Quelle ist der kINPen MED^{®9,14,15} (INP Greifswald/neoplas tools GmbH, Greifswald).

Schon heute gibt es eine Reihe von Plasmaquellen, die das Potenzial tragen, alternativ oder unterstützend zu kommerziellen medizinischen Therapiemöglichkeiten eingesetzt zu werden.

Verschieden Einsatzgebiete in der Plasmamedizin

Beispielsweise belegen erste *in-vitro*-Studien an verschiedenen Krebszellen die Apoptose-induzierende Wirkung von Plasma, die wahrscheinlich auf die Erzeugung von ROS und RNS im Plasma zurückzuführen ist¹⁶⁻¹⁸. Am Beispiel des bisher nicht heilbaren metastasierten Malignen Melanoms konnte in Mausversuchen bereits eine signifikante Therapieverbesserung durch kaltes Plasma (verbesserte Überlebensrate und verminderte Tumorprogression) gezeigt werden¹⁷. Des Weiteren gibt

es Plasmaquellen, die in der Zahnmedizin Anwendung finden, um Biofilme auf Implantatmaterialien, wie zum Beispiel Titan, zu inaktivieren oder endodontische Biofilme in Wurzelkanälen zu behandeln^{19,20}, oder aber in Kombination mit Wasserstoffperoxid (H₂O₂) Zähne zu bleichen²². Auch in der ästhetischen Dermatologie werden Plasmageräte zur Verjüngung der Haut und zur Faltenreduktion getestet. Beispielsweise zeigte die Behandlung des gesamten Gesichtes mit dem Portrait® PSR³ (Rhytec) Plasmagerät eine allgemeine Verbesserung von feinen Linien, Falten, Dyschromien und Unregelmäßigkeiten der Hauttextur von Patienten. Weiterhin bestätigten histologische Untersuchungen die Bildung von neuen Kollagenschichten in der dermoepidermalen Junctionszone. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlungen gut verträglich und nicht zur Narbenbildung oder Hyperpigmentierung der Haut führen^{23,24}. Auch wenn der Portrait® PSR³ ein Jet-ähnliches Plasma produziert, basiert die Wirkung dieses Plasmas hauptsächlich auf der präzisen und kontrollierten Erhitzung von bestimmten Hautschichten²⁴.

Antibakterielle und entzündungshemmende Wirkung

Der wichtigste Wirkmechanismus von Plasma in Hinblick auf dermatologische Anwendungen ist vermutlich seine stark antibakterielle und entzündungshemmende Wirkung. Viele unabhängige Studien konnten belegen, dass kaltes Atmosphärendruckplasma effizient gegen viele Arten von Bakterien, Sporen, Viren und Pilze eingesetzt werden kann²⁵⁻³². Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, welche Komponenten im Plasma hauptsächlich für die Inaktivierung der Mikroorganismen verantwortlich

sind, und wiesen meist darauf hin, dass vornehmlich hochreaktive ROS und RNS, wie O₂, OH oder NO_x für den Inaktivierungsprozess relevant sind. UV-Strahlung spielt aufgrund ihrer geringen Intensität in kalten Atmosphärendruckplasmen hierbei wahrscheinlich eine eher untergeordnete Rolle^{25,33,34}. Gleichzeitig wurde in weiteren Studien die Hautverträglichkeit der Plasmabehandlungen geprüft. Eine Studie von Maisch *et al.*³² beschäftigte sich zum Beispiel mit der Dekolonisations-Effizienz von Plasma gegenüber MRSA (Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*), *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* auf einem *ex-vivo*-Schweinehautmodell. Eine 6-minütige Behandlung mit einer kalten Atmosphärendruckplasmaquelle mit Argon als Arbeitsgas reichte bereits aus, um eine Dekolonisations-Effizienz von 3 log₁₀-Stufen zu erreichen. Längere Behandlungszeiten führten zu einer Inaktivierungsrate von 5 log₁₀-Stufen. Die Schweinehaut hingegen zeigte keine strukturellen Veränderungen, insbesondere wurde keine erhöhte Anzahl von nekrotischen oder apoptotischen Zellen ermittelt³². Dass auch menschliche Haut Plasmabehandlungen gut toleriert, zeigte unter anderem die Studie von Daeschlein *et al.*³⁵. Dabei wurden die Fingerspitzen von vier freiwilligen Probanden mit drei verschiedenen Plasmaquellen (gepulster Plasma Jet, nicht-gepulster Plasma Jet und dielektrisch behinderte Entladung (DBD)) behandelt und TEWL (transepidermal water loss)-Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine gute Verträglichkeit der Plasmaapplikationen und keine Schädigungen der Hautbarriere, sowie keine Reduktion der Hautfeuchtigkeit³⁵. Weiterhin ist bekannt, dass physikalisches Plasma selektiv auf prokaryotische und eukaryotische Zellen wirkt. Plasmaanwendungen, die tödlich für Mikro-

organismen sind, können gleichzeitig indifferent oder sogar stimulierend auf eukaryotische Zellen wirken, was unter anderem für Fibroblasten in *in-vitro*-Versuchen gezeigt werden konnte³⁶⁻³⁹. Diese Befunde machen deutlich, wie groß das Potenzial von Plasmaapplikationen hinsichtlich der Therapie von Hauterkrankungen und infizierten Wunden ist, da hier in einer Applikation verschiedene Wirkmechanismen, wie keimabtötend, gewebestimulierend, anti-inflammatorisch und juckreizstillend kombiniert werden können. Dies ist auch einer der wesentlichen Gründe, warum der Schwerpunkt der Plasmamedizin zurzeit stark auf dermatologische Applikationsfelder gerichtet ist⁹.

Es wurden bereits erste klinische Studien zur Plasmatherapie von Patienten mit Hauterkrankungen und chronische Wunden durchgeführt.

Plasma-Studie zu Morbus Hailey-Hailey

2011 wurde eine Fallstudie zur Plasmabehandlung der genetischen Erkrankung Morbus Hailey-Hailey veröffentlicht³⁹. Bei dieser Verhornungsstörung kommt es zur akantholytischen Blasenbildung der Haut. Brechen diese Blasen auf kommt es häufig zu chronisch infizierten Wunden, was mit einem starken Juckreiz verbunden ist. In der Studie von Isbary *et al.* wurde die rechte Achsel und die Leiste eines Patienten, der unter starken Ausbrüchen dieser Krankheit litt, mit dem Argon-Plasmagerät MicroPlaSter β® (ADTEC Plasma Technology Co Ltd, Hiroshima, Japan) behandelt. In beiden Regionen war die Plasmabehandlung erfolgreich, so dass der Patient für Monate asymptomatisch blieb. Zusätzlich wurden der Juckreiz und das brennende Gefühl auf der Haut stark vermindert⁴⁰.

Plasma-Studie zu Neurodermitis

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der weit verbreiteten Hauterkrankung Neurodermitis, die rund drei bis fünf Prozent der Weltbevölkerung betrifft⁴⁰. Sie geht einher mit vielen Symptomen, wie Rötungen, Schwellungen, Juckreiz und Trockenheit der Haut. Die gängige Therapie besteht darin, die betroffenen Stellen zuerst mit einer indifferenten Basistherapie und danach mit entzündungshemmenden und antimikrobiellen Substanzen zu behandeln. In einer Fallstudie wurde der linke Oberarm eines Patienten mit DBD-Plasma behandelt, wobei der rechte Oberarm nur mit einer Feuchtigkeitscreme eingecremt wurde⁴². Eine einminütige tägliche Behandlung mit Plasma über 30 Tage hatte einen Rückgang der Schwellungen und Rötungen zur Folge. Weiterhin berichtete der Patient, dass der Juckreiz von 8 auf 3 Punkte absank (Punkteskala von 0 bis 10, wobei 10 den stärksten Juckreiz entsprach). Die Neurodermitis verbesserte sich im Gesamtbild um zwei Punkte. Es wurden keine Nebeneffekte während und nach der Behandlung mit DBD-Plasma beobachtet. Zusätzlich wurden Abklatschplatten von den betroffenen Hautregionen (linker und rechter Oberarm) nach Behandlungen mit Plasma bzw. einer Basistherapie abgenommen. Es zeigte sich eine Reduktion der Keimbelastung der Haut von 1 log₁₀-Stufe für *Staphylococcus aureus* auf der plasmabehandelten Seite im Vergleich zur Gegenseite.

Dieses Ergebnis deckt sich mit einer *in-vitro*-Studie, in der *Staphylococcus aureus*, aber auch vier weitere Wundpathogene einem Argon Jetplasma für 2 min ausgesetzt wurden. Die Inaktivierungsraten fielen unterschiedlich für die fünf getesteten Bakterienstämme aus, wobei jedoch mindestens eine

Verringerung von 1,9 log₁₀-Stufen (bei Behandlung von *Enterococcus faecium*) erreicht werden konnte. *Staphylococcus aureus*-Plasmabehandlungen führten zu einer 2,7 log₁₀-Stufen Reduktion²⁹. Dieser Resultate und weitere, die belegen, dass Atmosphärendruckplasmen auch multiresistenter Erreger (zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*,



Abb. 2: Beispiel für eine typische Plasmajet-Quelle ist der kINPen MED®.

Extended spectrum β -lactamase (ESBL) *Escherichia coli*, MRSA, Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), Vancomycin resistant enterococci (VRE) und High level gentamycin resistant enterococci (HLGR)), sowie klinisch relevante Pilzstämmen und Parasiten, wie *Demodex folliculorum* (führt zur Demodikose) abtöten kann, lassen die Schlussfolgerung zu, dass Plasma als effizientes Antiseptikum eingesetzt werden kann^{29-31,43} und somit eine neue Therapiemöglichkeit auch für chronisch infizierte Wunden darstellt. Sehr gut vorstellbar ist zum Beispiel die Plasmabehandlung einer radio-genen Dermatitis oder Mukositis, die häufig als akute Nebenwirkung während einer Strahlentherapie auftritt. So kann eine Strahlendermatitis insbesondere im HNO-Bereich und bei Bestrahlungen im Bereich des Beckens ein

wesentliches Problem für die Therapie mit einer hohen Belastung für den Patienten darstellen. Eine Kombination aus Radiotherapie und Plasmaapplikation könnte diese Nebenwirkungen reduzieren und somit entscheidend zum onkologischen Therapieerfolg beitragen⁴⁴⁻⁴⁶.

Plasma-Studie zu chronischen Wunden

Auch zur Behandlung von chronischen Wunden mit Plasma existieren bereits klinische Studien. Isbary *et al.*^{47,48} demonstrierten eine vorteilhafte Argon-Plasmabehandlung mit den Geräten MicroPlaSter α und MicroPlaSter β ® (ADTEC Plasma Technology Co Ltd, Hiroshima, Japan) für das *Ulcus cruris* bei insgesamt 60 Patienten in zwei Studien. Die Beingschwüre der Patienten hatten unterschiedliche Ursachen (traumatisch, venös, arteriell oder diabetogen). In der 2010 durchgeführten Studie wurden die betroffenen Regionen zusätzlich zur Standard Wundversorgung (Wunde mit Kochsalzlösung auswaschen, Debridement, Auflegen von Wundverbänden und Kompressionsstrumpf) für 5 min täglich mit dem MicroPlaSter α behandelt⁴⁷. Die zweite Studie beinhaltete 2-minütige und vergleichende Behandlungen mit beiden Versionen des Plasmagerätes, wobei der restliche experimentelle Aufbau und die Ergebnisanalyse gleich blieben⁴⁸. Zusammengefasst wurde eine Reduktion der Keimbeseidlung von 34 Prozent ($p < 10^{-6}$; 5-minütige Behandlung mit MicroPlaSter α) und 40 % ($p < 0.016$; 2-minütige Behandlung mit MicroPlaSter α), sowie 23.5 Prozent ($p < 0.008$; 5-minütige Behandlung mit MicroPlaSter β ®) ermittelt. In beiden Studien waren die Behandlungen gut verträglich und zeigten keinerlei medizinisch unerwünschte Nebeneffekte^{47,48}.

Plasma-Studie zu chronisch venösen Beinulcera

Die erst kürzlich veröffentlichte Studie zur Behandlung von chronisch venösen Beinulcera mit der DBD-Plasmaquelle PlasmaDerm® VU-2010 (CINOXY GmbH Duderstadt) belegte ebenfalls eine signifikante Verminderung der Bakterienbesiedlung von behandelten Wunden. Insgesamt 14 Patienten waren in der Studie eingeschlossen, die gleichmäßig auf zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die eine Gruppe erhielt drei mal wöchentlich über acht Wochen eine moderne Standard-Wundversorgung und die andere Gruppe wurde zusätzlich für 45 s pro cm² Wunde mit Plasma behandelt. Neben der bereits erwähnten stärkeren Mikroorganismenreduktion der Wunden in der Plasmagruppe konnte zusätzlich die Wundheilung im Vergleich zur Standard-Wundversorgung verbessert werden. Im Allgemeinen verkleinerten sich die Wunden um bis zu 50 Prozent und der einzige Fall, in dem eine Wunde im Beobachtungszeitraum komplett abheilte, gehörte zu der Plasmagruppe⁴⁹.

Plasma fördert Wundheilung

Diese Berichte, die deutlich machen, dass Plasma nicht nur antimikrobiell wirkt sondern auch Wundheilungsprozesse fördert und regenerative Prozesse beschleunigt, führten zu CE-Kennzeichnungen von einigen wenigen Plasmageräten als Medizinprodukte von denen zwei im Folgenden dargestellt werden: 1) PlasmaDerm®: Diese Quelle produziert DBD-Plasma und wurde von der CINOXY GmbH in Duderstadt entwickelt⁴⁹ (<http://www.cinogy.de/index.php>). Die Konformität für die Produktfamilie PlasmaDerm® inklusive der sterilen Abstandhalter nach EU Richtlinie 93/42/EWG für Medizinpro-

dukte wird durch die CINOXY GmbH erklärt. (Abb. 1)

2) kINPen MED® (medizinische CE-Kennzeichnung in Klasse IIa): Der kINPen MED wurde vom INP Greifswald und seinen Ausgründungen (neoplas und neoplas tools GmbH) in Greifswald entwickelt und produziert. Der kINPen MED ist ein Plasmajet, der mit Argon als Arbeitsgas betrieben wird. Weiterhin ist dieses Gerät nach ISO 13485 als Medizinprodukt zugelassen⁹ (<http://www.neoplas-tools.eu/>). (Abb. 2)

Wie in den oberen Abschnitten beschrieben, zeichnen sich die derzeitigen therapeutischen Anwendungen von physikalischen Plasmen am Menschen durch eine hohe Dynamik aus. Das neben den medizinischen Einsatzmöglichkeiten prognostizierte wirtschaftliche Potential führt bereits zu einem beginnenden Wettbewerb um günstige Markteinstiegspositionen. Erste Unternehmen bieten schon heute Plasmaquellen für medizinische Applikationen an, ohne dass dafür allgemein akzeptierte praktische Kriterien vorgelegt werden müssten. Erschwerend kommt hinzu, dass auf der Basis des bisherigen Standes der Forschung deutlich wird, dass neben generellen Basiseigenschaften, die alle für medizinische Anwendungen vorgesehene Plasmaquellen erfüllen sollen, in Abhängigkeit von dem jeweiligen Anwendungsgebiet sehr unterschiedliche Anforderungen sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch hinsichtlich potenzieller Risiken bestehen.

Erstmalig eine DIN-Spezifikation

Um diese unbefriedigende Situation zu verbessern, wurde im Juni 2014 in Deutschland erstmalig eine DIN-Spezifikation (Abb. 3, DIN-SPEC) in einem interdisziplinären Team aus Plasmaphysikern, Plasmamedizinern,



Abb. 3: Titelbild der DIN-SPEC 91315.

Dermatologen, Pharmazeuten und Biologen in enger Zusammenarbeit mit dem Deutschen Institut für Normung e.V. (DIN e.V.) für den Bereich der Plasmamedizin erarbeitet und veröffentlicht. Die DIN-SPEC 91315 „Allgemeine Anforderungen an medizinische Plasmaquellen“ dient der Charakterisierung grundlegender Leistungsparameter von kalten Atmosphärendruck Plasmaquellen, die für biomedizinische beziehungsweise biologische Experimente sowie für eine Weiterentwicklung zu medizinisch anwendbaren Plasmaquellen vorgesehen sind⁵⁰. Die in der DIN-SPEC 91315 beschriebenen Testverfahren umfassen sowohl physikalisch-technische Kriterien für Plasmaquellen für biomedizinische Anwendungen, als auch Basiskriterien zur Charakterisierung biologischer Plasmawirkung. (Abb. 3)

Zur Charakterisierung der physikalisch-technischen Leistung einer Plasmaquelle werden folgende Testungen in der DIN-SPEC 91315 beschrieben: (1) Temperatur, da dies als Schlüsselparameter bei der Behandlung von lebendem Gewebe gilt. (2) Thermische Leistung, um die Wärmeabgabe einer Plasmaquelle bestimmen zu können. (3) Künstliche optische Strahlung, um Basisinformationen sowohl über Strahlungsemissionen als auch über die chemische Zusammensetzung

des Plasmas zu erhalten. (4) Intensität von UV-Strahlung, um nationale und internationale Vorschriften⁵¹⁻⁵⁴ zu maximalen menschlichen Expositionen gegenüber ultravioletten Strahlen einhalten zu können. (5) Gasemission, um die Bildung potentieller schädlicher Gase in der Umgebung der Plasmaquelle während einer Plasmabehandlung abschätzen zu können. (6) Elektrischer Stromfluss, um Grenzwerte für den Erdableitstrom, den Berührungsstrom und den Patientenableitstrom einhalten zu können.

Zur Untersuchung der biologischen Leistung einer Plasmaquelle werden folgende Kriterien beschrieben: (1) Behandlung von verschiedenen Mikroorganismenspezies, da ein erforderliches Leistungskriterium von medizinischen Plasmaquellen die Inaktivierung bzw. Abtötung insbesondere von Bakterien und Pilzen ist. (2) Vitalitätstestung von Zellkulturen (*in-vitro*) nach einer Plasmabehandlung, um unerwünschte Nebeneffekte auf humane Zellen zu minimieren. (3) Detektion chemischer Spezies in Flüssigkeiten, um die Endprodukte Nitrit (NO₂⁻) und Nitrat (NO₃⁻), die repräsentativ für die Bildung von RNS sind, und Wasserstoffperoxid (H₂O₂), das repräsentativ für die Bildung von ROS ist, nachzuweisen. Der Nachweis dieser chemischen Produkte geben orientierende Hinweise auf die „chemische Reaktivität“ einer Plasmabehandlung. Hierzu zählt auch die Bestimmung des pH-Wertes einer plasma-behandelten Flüssigkeit.

Leistungsspektrum einer Plasmaquelle abschätzen

Mit Hilfe der in der DIN-SPEC 91315 beschriebenen Untersuchungen können Risikopotenziale in physikalischen Plasmen identifiziert, sowie das biologische Leistungsspektrum einer

Plasmaquelle abgeschätzt werden. Gerade für DBD-Plasmen, bei denen der menschliche Organismus einen Teil der für die Plasmagenerierung notwendigen Elektrodenanordnungen darstellt, besteht ein hoher Bedarf an gesicherten Daten, um somit den Einzug der Plasmatechnologie in medizinische Therapien zu gewährleisten. Weiterhin haben Unternehmen mit der DIN-SPEC 91315 die Möglichkeit Plasmaquellen für die weitere medizinische Testung anzubieten, welche die dafür erforderlichen Grundvoraussetzungen nachvollziehbar und verbindlich erfüllen. Umgekehrt haben Anwender im medizinischen Bereich die Möglichkeit einer kompetenten Beurteilung entsprechender Angebote.

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 schlecht heilender, z. B. chronischer Wunden,
- die Behandlung infektiöser Hauterkrankungen sowie
- die Behandlung von entzündlichen Hautveränderungen.

Aufgrund der hohen Dynamik der plasmamedizinischen Forschung während der letz-

ten 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 Wissenschaftlern 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 bringen⁵⁵.



Dieser Beitrag steht mit Literaturliste als PDF-Datei im Internet unter: <http://www.der-niedergelassene-arzt.de/nc/zeitschriften/haut/aktuelle-ausgabe>

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Emmert
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
E-mail: semmert@gwdg.de