

PlasmaDerm®: kaltes Atmosphärendruckplasma als Spitzeninnovation

M.SC. REGINA TIEDE¹, DR. RER. NAT. ANDREAS HELMKE²,
DR. RER. MED. DIRK WANDKE³,
PROF. APL. PROF. DR. RER. NAT. HABIL. WOLFGANG VIÖL^{2,4},
UNIV.-PROF. DR. MED. STEFFEN EMMERT^{1,5}

- 1 **Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie**
Universitätsmedizin Göttingen
- 2 **Fraunhofer-Anwendungszentrum für Plasma und Photonik**
Fraunhofer-Institut für Schicht- und Oberflächentechnik IST, Göttingen
- 3 **CINOGY GmbH**,
Duderstadt
- 4 **Fakultät Naturwissenschaften und Technik**
an der Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst Hildesheim/Holzmin-den/Göttingen, Göttingen
- 5 **Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie**
Universitätsmedizin Rostock

ZUSAMMENFASSUNG

Die Plasmamedizin stellt ein interdisziplinäres Gebiet zum medizinischen Einsatz von kalten physikalischen Plasmen (ionisierte Gase) dar. Gerade bei der Behandlung von Hautkrankheiten bieten sich zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten für kalte Atmosphärendruckplasmen. Wunden und entzündliche Hauterkrankungen (z.B. Psoriasis oder Neurodermitis) sind zum Beispiel geeignete Behandlungsoptionen. Plasma wirkt insbesondere antiseptisch, desinfizierend, durchblutungsfördernd und hautregenerierend. Vermittelt werden diese medizinischen Wirkungen durch verschiedene, synergistische Plasmakomponenten wie elektrische Felder und Ströme, UV-Strahlung und reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies. Diese Komponenten können durch Einstellung der Quellenparameter und Wahl des Quellenkonzeptes justiert werden. So besteht mittlerweile eine hohe Diversität von verfügbaren Plasmaquellen, die angepasst auf die gewünschten Anwendungsbereiche und Therapiemodalitäten entwickelt wurden. Dies wirft die Fragen nach Vergleichbarkeit der Geräte und damit einer standardisierten Prüfbarkeit der Anwendungssicherheit auf. Zur spezifischen Evaluierung von Plasmageräten, insbesondere im Hinblick auf deren Sicherheit, haben wir kürzlich eine erste DIN-Spezifikation für medizinische Plasmaquellen, DIN-SPEC 91315 »Allgemeine Anforderungen an medizinische Plasmaquellen«, mit veröffentlicht. Unser Konsortium hat ein kaltes Atmosphärendruck-Plasmagerät nach dem Prinzip der direkten Barrierenentladung (DBD) entwickelt (PlasmaDerm® VU2010) und zur Zulassung als Medizinprodukt für die Behandlung von chronischen Wunden gebracht. Diese Spitzeninnovation wurde 2014 mit dem Innovationspreis des Landkreises Göttingen und 2015 mit dem Innovationspreis der Stiftung Familie Klee sowie dem Joseph-von-Fraunhofer Preis »Technik für den Menschen« ausgezeichnet.

KALTES ATMOSPHÄRENDRUCKPLASMA

Physikalisches Plasma kann als der vierte Aggregatzustand von Materie mit der höchsten Energiedichte nach Feststoffen, Flüssigkeiten und Gasen angesehen werden. Durch die Zufuhr von Energie (thermische Anregung, elektrische Energie oder Strahlungsenergie) zu einem neutralen Gas wird der Plasmazustand erzeugt. Dies erfolgt technisch zumeist durch sogenannte Gasentladungen, bei denen hohe elektrische Spannungen von einigen 1000 V zum Einsatz kommen. Die Energie aus den elektrischen Feldern bewirkt zum einen eine elektronische Anregung von Atomen und Molekülen, die im Umkehrprozess zur Emission von elektromagnetischer Strahlung führt. Zum anderen werden Moleküle in atomare Bestandteile gespalten (Dissoziation) und Hüllenelektronen von Atomen oder Molekülen abgetrennt (Ionisation). Physikalische Plasmen lassen sich u.a. anhand ihrer dominierenden Wechselwirkungsmechanismen mit Materie in thermische oder nicht thermische Plasmen einteilen.

Seit Jahrzehnten finden bereits thermische Plasmen Anwendung in der Industrie. Sie werden zum Beispiel zur Oberflächenbehandlung [1] oder zum Schneiden von verschiedensten Materialien [2, 3] verwendet. Thermische Plasmen werden auch in der Medizin seit mehr als 20 Jahren eingesetzt. Als Beispiel kann hier das Verfahren der Argon-Plasma-Koagulation (APK) genannt werden. Es ist die gängigste Methode der endoskopischen Gewebs-Koagulation [4] und dient der Blutstillung bei operativen Eingriffen [5, 6]. Thermische Plasmen werden auch zur Devitalisierung und Ablation von Gewebe, z.B. Entfernung von Tumoren in der Blase [5], Behandlung von Warzen, aktinischen Keratosen, Hämangiomen [7] oder Behandlung von vergrößerten Nasenmuscheln [8] eingesetzt. Da thermische Plasmen sehr hohe Temperaturen erreichen können, sind sie nicht für die schonende Anwendung auf lebende Zellen, Geweben oder temperatursensitiven medizinischen Instrumenten geeignet.

Für derartige biomedizinische Anwendungen sind nur biokompatible nicht-thermische oder sogenannte kalte Plasmen, die unter atmosphärischem Druck generiert werden, geeignet. Kalte Atmosphärendruckplasmen enthalten eine komplexe Mischung aus verschiedenen biologisch aktiven Agenzien. Dazu zählen verschiedene reaktive Sauerstoff (ROS)- und Stickstoffspezies (RNS), aber auch geladene Atome und Moleküle (Ionen) und Elektronen, UV-Strahlung, sichtbares Licht und hohe elektrische Felder. Diese Komponenten wirken synergistisch auf das zu behandelnde Material oder Gewebe und entfalten eine Reihe unterschiedlicher biologischer Wirkungen. Dabei kann über eine Veränderung der Quellenparameter eine Änderung der Zusammensetzung der physikalischen und chemischen Komponenten und damit auch der biologischen Wirkung des Plasmas erzielt werden. Kaltes Atmosphärendruckplasma kann bei verschiedenen elektrischen Leistungen, Temperaturen, in unterschiedlichen Arbeitsgasen und in variierenden Bauformen generiert werden, so dass sich einzelne Plasmaquellen zum Teil stark in ihren jeweiligen Prozessparametern unterscheiden [9, 10].

DIREKTE BARRIERENTLADUNG UND JET PLASMEN

Grundsätzlich können zwei Arten der Generierung von kaltem Atmosphärendruckplasma unterschieden werden: 1) Geräte, die auf Barrierenentladungen basieren (DBE Quellen) und 2) Jetplasmen [11]. Diese beiden Typen von Plasmaquellen unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften und ihrem Aufbau, so dass auch die Zusammensetzung der Plasmakomponenten divergieren kann.

Die Barrierenentladung oder auch dielektrisch behinderte Entladung (DBE) besteht generell aus zwei flächigen Elektroden, wobei die eine Elektrode durch eine isolierende Schicht (Dielektrikum) abgeschirmt ist. Dadurch fließt trotz hoher Spannungen nur ein sehr geringer Leitungsstrom und das entstehende Plasma heizt sich thermisch kaum auf. Nach diesem Prinzip ist auch das von uns entwickelte PlasmaDerm® Gerät konzipiert [11, 12] (CINOGY GmbH, Duderstadt) (**Abbildung 1**). Hierbei tritt jedoch die Besonderheit auf, dass das zu behandelnde Gewebe, also die Haut, als zweite Elektrode fungiert. Durch Ionisation der im Ent-

ladungsspalt zwischen Dielektrikum und Haut befindlichen atmosphärischen Luft kommt es zu stochastisch verteilten filamentösen Mikroentladungen [13–16] (**Abbildung 2**). Mit unserer Quelle lassen sich größere Flächen von einigen cm² einfach behandeln und die Behandlung kann ohne zusätzliche Gasversorgung betrieben werden.

Bei Jetplasmaquellen sind die zur Plasmaerzeugung nötigen Elektroden in oder an einer Düse angeordnet. Durch die Düse wird ein Gas 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 Beispiel 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 [11, 12, 17].



Abbildung 1

■ CE gekennzeichnetes PlasmaDerm® Gerät der Fa. CINOGY GmbH.

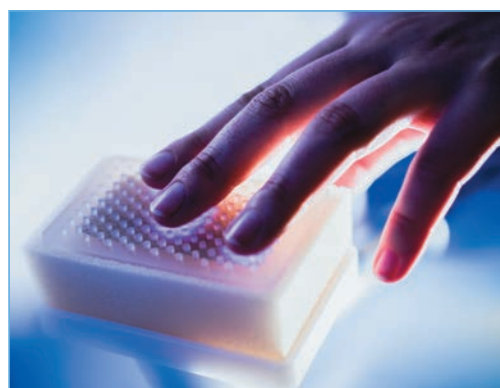


Abbildung 2

■ Homogene Verteilung der Plasmafilamente bei dielektrischer Barrierenentladung gegen die Hautoberfläche.

Da bei DBE-Plasma die Haut selbst als Gegenelektrode dient, ergeben sich dadurch die zusätzlichen Vorteile einer »hohen Plasmadichte« und eines »Reizstromflusses« über und in dem zu behandelnden Hautareal. Durch die Plasmaapplikation können antientzündliche, juckreizstillende, antimikrobielle, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde Effekte mit einer einzigen Behandlung erreicht werden. Diese Effekte werden durch ultraviolette Strahlung, reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies und elektrischen Stromfluss erzielt (**Abbildung 3**) [9, 10].

PLASMADERM®-TECHNOLOGIE UND PARAMETER

Das Medizinprodukt PlasmaDerm® besteht aus drei Modulen – der als Tischgerät ausgeführten Energieversorgungs- und Steuereinheit, dem kabelgebundenen Handgerät mit integrierter Hochspannungserzeugung und schließlich der als steriles Einmalprodukt konzipierten und flexibel ausgeführten Plasmaelektrode. Die Steuereinheit verfügt über einen einzigen Knopf, der nach Betätigung die Hochspannungserzeugung einschaltet. Über einen integrierten Timer wird automatisch nach 90 s abgeschaltet.

Das elektrische Signal zur Plasmaerzeugung entspricht einem Wechsellspannungspuls von einigen 10 μ s Dauer und Amplituden von bis zu 13,5 kV. Da der Stromfluss sehr gering ist, beträgt die mittlere Leistungsaufnahme im Plasma lediglich bis zu 0,5 W – das liegt in der Größenordnung einer Computermaus [18]. Bei diesen geringen Leistungen wird das Gas bzw. das Plasma nicht signifikant aufgeheizt und so beträgt die mittlere Gastemperatur weniger als 40 °C [19].

Während die für das Temperaturempfinden verantwortlichen Schwerteilchen eine physiologisch unbedenkliche Temperatur aufweisen, werden die vergleichsweise leichten Elektronen im elektrischen Feld auf mittlere Werte von 8–12 eV (das entspricht einem Temperaturäquivalent von ca. 60.000–90.000 °C) beschleunigt [19]. Durch Stöße der Elektronen mit den Neutralteilchen werden diese dissoziiert und es bilden sich reaktive Gasspezies – vornehmlich Ozon, das direkt auf der Hautoberfläche in Konzentrationen von einigen 100 ppm auftritt. Ab ca. 10 cm Entfernung zur Plasmaelektrode sind die Ozonkonzentrationen jedoch soweit

verdünnt, dass der 8-Stunden-Grenzwert von 0,1 ppm nicht einmal zeitweise erreicht wird [18]. Die Elektronen bewirken gleichzeitig eine Anregung der Gasmoleküle, deren Umkehrprozess zur Emission von UV-A- und UV-B-Strahlung führt. Die Intensität dieser Strahlung ist so gering, dass eine Anwendung von bis zu 7 Stunden pro Tag bedenkenlos möglich wäre, ohne dass der Grenzwert für den empfindlichsten Hauttyp überschritten würde [19]. Schließlich führen die Elektronen auch noch zu Ionisationseffekten im Gas, sodass sich neue Ladungsträger bilden und ein elektrischer Stromfluss einsetzt. Dieser wird überwiegend gar nicht und selbst von sensiblen Personen nur als leichtes Kribbeln wahrgenommen.

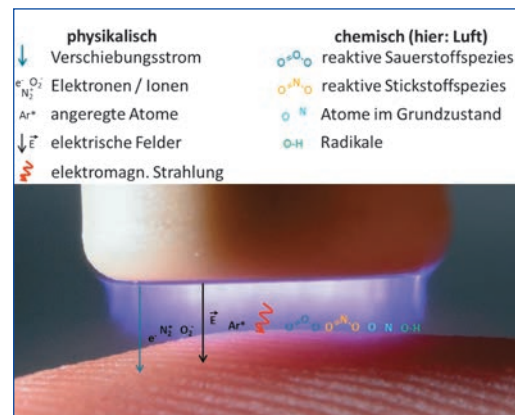
WIRKMECHANISMEN VON KALTEM ATMOSPHÄRENDRUCKPLASMA

Der wichtigste Wirkmechanismus von Plasma in Hinblick auf dermatologische Anwendungen ist 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 kann [20–27]. 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 Gasspezies, 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 [20, 28, 29]. Gleichzeitig wurde in weiteren Studien die Hautverträglichkeit der Plasmabehandlungen geprüft. Eine Studie von Maisch et al. [27] 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 er-

mittelt [27]. Dass auch menschliche Haut Plasma-behandlungen gut toleriert, zeigte unter anderem die Studie von Daeschlein et al. [30]. Dabei wurden die Fingerspitzen von vier freiwilligen Probanden mit drei verschiedenen Plasmaquellen (gepulster Plasma Jet, nicht-gepulster Plasma Jet und dielektrisch behinderte Entladung (DBE)) behandelt und TEWL (transepidermal water loss)-Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine gute Verträglichkeit der Plasma-Applikationen und keine Schädigungen der Hautbarriere sowie keine Reduktion der Hautfeuchtigkeit [30]. Weiterhin ist bekannt, dass physikalisches Plasma selektiv auf prokaryotische und eukaryotische Zellen wirkt. Plasmaanwendungen, die tödlich für Mikroorganismen sind, können gleichzeitig indifferent oder sogar stimulierend auf eukaryotische Zellen wirken, was unter anderem für Fibroblasten in in-vitro-Versuchen gezeigt werden konnte [31–34]. 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 (**Abbildung 3**). Dies ist auch einer der wesentlichen Gründe, warum der Schwerpunkt der Plasmamedizin zurzeit stark auf dermatologische Applikationsfelder gerichtet ist [11].

DERMATOLOGISCHE INDIKATIONEN

2011 wurde eine Fallstudie zur Plasmabehandlung der genetischen Erkrankung Morbus Hailey-Hailey veröffentlicht [35]. Bei dieser Verhornungsstörung kommt es zur akantolytischen Blasenbildung der Haut. Erodieren die Blasen, kommt es häufig zu chronisch superinfizierten Wunden, was auch 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 einem 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 vermindert [35].



Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der weit verbreiteten Hauterkrankung Neurodermitis, die rund 3–5% der Weltbevölkerung betrifft [9]. 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 DBE-Plasma behandelt, wobei der rechte Oberarm nur mit einer Feuchtigkeitscreme eingecremt wurde [36]. Eine einminütige tägliche Behandlung mit PlasmaDerm[®] 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 dem 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

Abbildung 3

■ **Komponenten und medizinische Wirkvermittler von DBE Plasma.**

konnte. *Staphylococcus-aureus*-Plasmabehandlungen führten zu einer 2,7 log₁₀-Stufen Reduktion [24]. Diese Resultate und weitere belegen, dass kaltes Atmosphärendruckplasma auch multiresistente Erreger (zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*, Extended spectrum β -lactamase (ESBL) *Escherichia coli*, MRSA, Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), Vancomycin resistant enterococci (VRE) und high level gentamicin resistant enterococci (HLGR)) sowie klinisch relevante Pilzstämme und Parasiten, wie *Demodex folliculorum* (führt zur Demodikose), abtöten kann. Damit stellt kaltes Plasma ein effizientes Antiseptikum dar [37] und eine neue Therapiemöglichkeit auch für chronisch infizierte Wunden.

Zur Behandlung von chronischen Wunden mit kaltem Plasma existieren bereits klinische Studien. Isbary et al. [38, 39] demonstrierten eine vorteilhafte Argon-Plasmabehandlung mit den Geräten MicroPlaSter α und MicroPlaSter β^{\circledR} (ADTEC Plasma Technology Co Ltd, Hiroshima, Japan) für das Ulcus cruris bei insgesamt 60 Patienten in zwei Studien. Die Beingeschwüre der Patienten hatten unterschiedliche Ursachen (traumatisch, venös, arteriell oder diabetogen). In der ersten 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 Plasma behandelt [38]. Die zweite Studie beinhaltete 2-minütige und vergleichende Behandlungen mit beiden Versionen des Plasmagerätes, wobei der restliche experimentelle Aufbau und die Ergebnisanalyse gleich blieben [39]. Zusammengefasst wurde eine Reduktion der Keimbesiedlung von 34 % ($p < 10^{-6}$; 5-minütige Behandlung mit MicroPlaSter α) und 40 % ($p < 0.016$; 2-minütige Behandlung mit MicroPlaSter α) sowie 23.5 % ($p < 0.008$; 5-minütige Behandlung mit MicroPlaSter β^{\circledR}) ermittelt. In beiden Studien waren die Behandlungen gut verträglich und zeigten keinerlei medizinisch unerwünschte Nebeneffekte.

Unsere veröffentlichte Studie zur Behandlung von chronisch venösen Beinulcera mit der DBD-Plasmaquelle PlasmaDerm[®] VU-2010 (CINOGY 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 3 mal wöchentlich über 8 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 % und der einzige Fall, in dem eine Wunde im Beobachtungszeitraum komplett abheilte, gehörte zu der Plasma-Behandlungsgruppe [40].

Durch diese Studienergebnisse konnte unser PlasmaDerm[®] Gerät als das weltweit erste Plasmagerät eine Zulassung als Medizinprodukt zur Behandlung von chronischen Wunden erreichen. Die Konformität für die Produktfamilie PlasmaDerm[®] inklusive der sterilen Abstandshalter nach EU Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte wird durch die CINOGY GmbH erklärt (<http://www.cinogy.de/index.php>).

SPITZENINNOVATION

Analog zur einstigen Entwicklung der Lasermedizin wird der Plasmamedizin, bei der überwiegend nicht-thermische Plasmaquellen im Betrieb bei Atmosphärendruck eingesetzt werden, zukünftig ein hohes Innovationspotenzial eingeräumt. Das Forschungsgebiet ist nach anfänglicher Evaluation der Wirkpotenziale stark geprägt von in-vitro-Untersuchungen hinsichtlich der mikrobiziden Wirkung der Plasmen. Mittlerweile haben sich grundlagenorientierte Untersuchungen zur Wechselwirkung von Plasmakomponenten mit einzelnen Zellkompartimenten etabliert. Klinische Ergebnisse aus Einzelfall- oder Pilotstudien sind noch deutlich erweiterbar, liefern aber auch jetzt schon hinsichtlich der Patiententoleranz und Applikabilität der Technologie wichtige Erkenntnisse, die in Rückkopplung für die technische Geräteentwicklung wertvolle Daten für die Weiterentwicklung von PlasmaDerm[®] liefern.

Dass es sich bei der medizinischen Anwendung von kaltem Atmosphärendruckplasma und der erfolgreichen Entwicklung unseres PlasmaDerm[®] Medizinproduktes im Besonderen um eine Spitzeninnovation handelt, zeigt auch die Zuerkennung von renommierten Wissenschaftspreisen auf

diesem Gebiet. Im Juni diesen Jahres konnten wir die Aufmerksamkeit von gleich zwei Preisgebern gewinnen.

Für unsere innovative Plasma-Forschung zur Behandlung von Hauterkrankungen erhielten wir den Innovationspreis der Stiftung Familie Klee (**Abbildung 4**). Der mit 10.000 Euro dotierte Preis wird seit 1995 an Wissenschaftler/innen verliehen, deren Leistung »es durch neuartige Kombination medizinischer und technischer Kenntnisse ermöglicht, Krankheiten zu heilen, ihre Therapie zu verbessern oder die Auswirkungen der Krankheit zu mildern«. Dem 2002 in Frankfurt verstorbenen Ingenieur Gerhard Klee war es ein Anliegen, auch über seinen Tod hinaus Menschen zu fördern, die seine Liebe zur biomedizinischen Technik, seinen Wissensdurst und seine Beharrlichkeit teilen. Klee arbeitete bei der Samson AG und hatte in seinem Arbeitsvertrag zur Bedingung gemacht, »mit einem kleinen Bruchteil an der Umsatzsteigerung der Firma beteiligt zu werden, wenn die Steigerung auf neuartige, patentamtlich geschützte Produkte zurückzuführen wäre«. Im Laufe der Jahrzehnte wurden viele Erfindungen patentiert. Aus diesen Erlösen konnte die Stiftung »Familie Klee« gegründet werden.

Durch ehemalige Vorstände und Institutsleiter der Fraunhofer-Gesellschaft wird alle zwei Jahre der Joseph-von-Fraunhofer-Preis »Technik für den Menschen« verliehen. Er wird »für Forschungs- und Entwicklungsleistungen vergeben, die maßgeblich dazu beigetragen haben, die Lebensqualität der Menschen zu verbessern und deren Leistungsfähigkeit im täglichen Leben und bis ins Alter zu erhalten«. Der mit 50.000 Euro dotierte Preis wurde uns für die Entwicklung von Plasma-Derm® im Juni im Kursaal der Stadt Wiesbaden im Beisein von Herrn Bundespräsidenten Gauck und dem Hessischen Ministerpräsidenten Bouffier überreicht (**Abbildung 5**).

DIN-SPEC 91315 »ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN AN MEDIZINISCHE PLASMAQUELLEN«

Erste Unternehmen bieten schon heute Plasmaquellen für medizinische Applikationen an, ohne dass dafür allgemein akzeptierte praktische Kriterien vorgelegt werden mussten. Erschwerend kommt hinzu, dass auf der Basis des bisherigen



Abbildung 4

■ Prof. Viöl (rechts) und Prof. Emmert (links) nehmen stellvertretend für Dr. Helmke und M.Sc. Tiede den Innovationspreis der Stiftung Familie Klee 2015 entgegen.

Standes der Forschung deutlich wird, dass neben generellen Basiseigenschaften, die alle für medizinische Anwendungen vorgesehene Plasmaquellen erfüllen sollen, in Abhängigkeit von dem jewei-

Abbildung 5

■ Preisträger der Joseph-von-Fraunhofer-Preise 2015 mit dem Bundespräsidenten Gauck und dem hessischen Ministerpräsidenten Bouffier.



ligen Anwendungsgebiet sehr unterschiedliche Anforderungen sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch hinsichtlich potentieller Risiken bestehen. Um diese unbefriedigende Situation zu verbessern, wurde im Juni 2014 in Deutschland erstmalig eine DIN-Spezifikation (DIN-SPEC) in einem interdisziplinären Team aus Plasmaphysikern, Plasmamedizinern, 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 bzw. biologische Experimente sowie für eine Weiterentwicklung zu medizinisch anwendbaren Plasmaquellen vorgesehen sind [41]. 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.

Mit Hilfe der in der DIN-SPEC 91315 beschriebenen Untersuchungen können Risikopotenziale in kalten 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 der hohen Dynamik der plasmamedizinischen Forschung während der letzten Jahre und der damit verbundenen zunehmenden Sichtbarkeit auch in öffentlichen Medien wurden hohe Erwartungen auf der Seite von Patienten und Ärzten geweckt, mit der Plasmamedizin innovative Therapieinstrumente für bisher nicht oder nur unbefriedigend gelöste klinische Probleme in die Hand zu bekommen. Daher liegt bei den auf dem Gebiet der Plas-

mamedizin 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 bringen [42]. Unsere Arbeiten zu PlasmaDerm® verdeutlichen dies beispielhaft.

LITERATUR

1. Suryanarayan R. Plasma Spraying: Theory and Applications. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd; 1993.
2. Ramakrishnan S. and Rogozinski M.W. Properties of electric arc plasma for metal cutting. *J Phys D: Appl Phys* 1997; 30: 636–644.
3. Nemchinsky V.A. and Severance W.S. What we know and what we do not know about plasma arc cutting. *J Phys D: Appl Phys* 2006; 39: 423–438.
4. Raiser J. and Zenker M. Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications: state of the art. *J Phys D: Appl Phys* 2006; 39 (16): 3520–3523.
5. Quinlan D.M., Naslund M., Brendler C.B. Application of argon beam coagulation in urological surgery. *Journal Urol* 1992; 147: 410–412.
6. Bergler W., Huber K., Hammerschmitt N., Hormann K. Tonsillectomy with argon plasma coagulation (APC): Evaluation of pain and hemorrhage. *Laryngoscope* 2001; 111 (8): 1423–1429.
7. Brand C.U., Blum A., Schlegel A., Farin G., Garbe C. Application of argon plasma coagulation in skin surgery. *Dermatology* 1998; 197: 152–157.
8. Bergler W.F., Sadick H., Hammerschmitt N., Oulmi J., Hormann K. Long-term results of inferior turbinate reduction with argon plasma coagulation. *Laryngoscope* 2001; 111 (9): 1593–1598.
9. Emmert S., Brehmer F., Haenßle H., Helmke A., Mertens N., Ahmed R., Simon D., Wandke D., Maus-Friedrichs W., Daeschlein G., Schoen M.P., Viöl W. Atmospheric pressure plasma in dermatology: Ulcus treatment and much more. *Clinic Plasma Med* 2013; 1: 24–26.
10. Tiede R., Hirschberg J., Daeschlein G., von Woedtke T., Viöl W., Emmert S.; Plasma applications: a dermatological view. *Contrib Plasma Phys* 2014; 54: 118–130.
11. von Woedtke T., Reuter S., Mazur K., Weltmann K.D. Plasma for medicine. *Phys Rep* 2013; 530: 291–320.
12. Viöl W. Treatment of biological material containing living cells using a plasma generated by a gas discharge. *EP 1 628 688, US 8,103,430* (2003).

13. Kogelschatz U. Dielectric-barrier discharge: Their history, discharge physics, and industrial applications. *Plasma Chem Plasma Process* 2003; 23: 1–46.
14. Tümmel S., Mertens N., Wang J., Viöl W. Low temperature plasma treatment of living human cells, *Plasma Process Polym* 2007; 4: 465–469.
15. Kuchenbecker M., Bibinov N., Kaemling A., Wandke D., Awakowicz P., Viöl W. Characterization of DBD plasma source for biomedical applications. *J Phys D: Appl Phys* 2009; 42: 045212 (10pp).
16. Rajasekaran P., Mertmann P., Bibinov N., Wandke D., Viöl W., Awakowicz P. *J Phys D: Appl Phys* 2009; 42 (22): 225201 (8pp).
17. Weltmann K.D., Kindel E., Brandenburg R., Meyer C., Bussiahn R., Wilke C., von Woedtke T. Atmospheric pressure plasma jet for medical therapy: Plasma parameters and risk estimation. *Contrib Plasma Phys* 2009; 49 (9): 631–640.
18. Helmke A., Franck M., Wandke D., Viöl W. Temporo-spatially Resolved Ozone Characteristics During Single-electrode Dielectric Barrier Discharge (SE-DBD) Operation against Metal and Porcine Skin Surfaces. *Plasma Med* 2014; 4: 67–77.
19. Helmke A., Mahmoodzada M., Wandke D., Weltmann K.-D., Viöl W. Impact of electrode design, supply voltage and interelectrode distance on safety aspects of a medical DBD plasma source. *Contrib Plasma Phys* 2013; 53: 623–638.
20. Boudam M.K., Moisan M., Saoudi B., Popovici C., Gherardi N., Massines F. Bacterial spore inactivation by atmospheric-pressure plasmas in the presence or absence of UV photons as obtained with the same gas mixture. *J Phys D: Appl Phys* 2006; 39: 3494–3507.
21. Fridman G., Brooks A.D., Balasubramanian M., Fridman A., Gutsol A., Vasilets V.N., Ayan H., Friedman G., *Plasma Process Polym* 2007; 4: 370–375.
22. Venezia R., Orrico M., Houston E., Yin Y.N.S.M. Lethal activity of nonthermal plasma sterilization against microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 430–436.
23. Morfill G.E., Shimizu T., Steffes B., Schmidt H.U. Nosocomial infections—a new approach towards preventive medicine using plasmas. *New J Phys* 2009; 11: 115019 (10pp).
24. Daeschlein G., von Woedtke T., Kindel E., Brandenburg R., Weltmann K.D., Jünger M. Antibacterial activity of an atmospheric pressure plasma jet against relevant wound pathogens in vitro on a simulated wound environment. *Plasma Processes Polym* 2010; 7 (3-4): 224–230.
25. Daeschlein G., Scholz S., Arnold A., von Woedtke T., Kindel E., Niggemeier M., Weltmann K.D., Junger M. In vitro activity of atmospheric pressure plasma jet (APPJ) plasma against clinical isolates of *Demodex folliculorum*. *IEEE Trans Plasma Sci* 2010; 38 (10): 2969–2973.
26. Daeschlein G., Scholz S., von Woedtke T., Niggemeier M., Kindel E., Brandenburg R., Weltmann K.D., Junger M. In vitro killing of clinical fungal strains by low-temperature atmospheric-pressure plasma jet. *IEEE Trans Plasma Sci* 2011; 39 (2): 815–821.
27. Maisch T., Shimizu T., Li Y.F., Heinlin J., Karrer S., Morfill G., Zimmermann J.L. Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model in vitro. *PLoS One* 2012; 7 (4): e34610.
28. Gaunt L.F., Beggs C.B., Georghiou G.E. Bactericidal action of the reactive species produced by gas-discharge nonthermal plasma at atmospheric pressure: a review. *IEEE Trans Plasma Sci* 2006; 34 (4): 1257–1269.
29. Ehlbeck J., Schnabel U., Polak M., Winter J., von Woedtke T., Brandenburg R., von dem Hagen T., Weltmann K.D. Low temperature atmospheric pressure plasma sources for microbial decontamination. *J Phys D: Appl Phys* 2011; 44 (1) 013002 (18pp).
30. Daeschlein G., Scholz S., Ahmed R., Majumdar A., von Woedtke T., Haase H., Niggemeier M., Kindel E., Brandenburg R., Weltmann K.D., Juenger M. Cold plasma is well-tolerated and does not disturb skin barrier or reduce skin moisture. *JDDG* 2012; 10 (7): 509–515.
31. Sosnin E.A., Stoffels E., Erofeev M.V., Kieft I.E., Kunts S.E. The effects of UV irradiation and gas plasma treatment on living mammalian cells and bacteria: A comparative approach. *IEEE Trans Plasma Sci* 2004; 32 (4): 1544–1550.
32. Kalghatgi S.U., Fridman G., Fridman A., Friedman G., Clyne A.M. Non-thermal dielectric barrier discharge plasma treatment of endothelial cells. 30th Annual International IEEE EMBS Conference Vancouver, British Columbia, Canada, August 20–24, 2008.
33. Dobrynin D., Fridman G., Friedman G., Fridman A. Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue. *New J Phys* 2009; 11 (11): 115020 (26pp).
34. Wende K., Landsberg K., Lindequist U., Weltmann K.D., von Woedtke T. Distinctive activity of a nonthermal atmospheric-pressure plasma jet on eukaryotic and prokaryotic cells in a cocultivation approach of keratinocytes and microorganisms. *IEEE Trans Plasma Sci* 2010; 39 (9): 2479–2485.
35. Isbary G., Morfill G., Zimmermann J., Shimizu T., Stolz W. Cold atmospheric plasma: a successful treatment of lesions in hailey-hailey disease. *Arch Dermatol* 2011; 147 (4): 388–390.
36. Mertens N., Helmke A., Goppold A., Emmert S., Kaemling A., Wandke D., Viöl W. Second International Conference for Plasma Medicine, San Antonio, Texas, USA, March 16th–20th, 2009.
37. Daeschlein G., Napp M., von Podewils S., Lutze S., Emmert S., Lange A., Klare I., Haase H., Gümbel D., von Woedtke T., Jünger M. 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* 2014; 11: 175–183.

38. Isbary G., Morfill G., Schmidt H. U., Georgi M., Ramrath K., Heinlin J., Karrer S., Landthaler M., Shimizu T., Steffes B., Bunk W., Monetti R., Zimmermann J. L., Pompl R., Stolz W. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol* 2010; 163 (1): 78–82.
39. Isbary G., Heinlin J., Shimizu T., Zimmermann J. L., Morfill G., Schmidt H. U., Monetti R., Steffes B., Bunk W., Li Y., Klaempfl T., Karrer S., Landthaler M., Stolz W. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2012; 167 (2): 404–410.
40. Brehmer F., Haenssle H. A., Daeschlein G., Ahmed R., Pfeiffer S., Görlitz A., Simon D., Schön M. P., Wandke D., Emmert S. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm® VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; Early View; DOI: 10.1111/jdv.12490.
41. <http://www.spec.din.de/cmd?level=tpl-art-detailansicht&committeeid=0&artid=203493369&languageid=de&bcrumblevel=2>
42. Emmert S., Isbary G., Kluschke F., Lademann J., Westermann U., Podmelle F., Metelmann H. R., Daeschlein G., Masur K., von Woedtke T., Weltmann K. D. (Clinical Plasma Medicine Core Group). Clinical Plasma medicine – Position and Perspectives in 2012. *Clini Plasma Med* 2013; 1: 3–4.

DARSTELLUNG DES KONSORTIUMS

Die Arbeitsgruppen um **Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Emmert** an den Universitäts-Hautkliniken Rostock und Göttingen bearbeiten die Bereiche DNA Reparatur und Hautkrebsforschung, epidermale Differenzierung am Beispiel von Mausmodellen und Einsatz von kaltem Atmosphärendruckplasma in der Dermatologie. Frau **M.Sc. Regina Tiede** wird in wenigen Monaten zum Einsatz von kaltem Atmosphärendruckplasma in der Dermatologie promovieren.

Die Arbeitsgruppe von **Prof. apl. Prof. Dr. Wolfgang Viöl** an der Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst in Göttingen sowie dem Fraunhofer-Anwendungszentrum für Plasma und Photonik des Fraunhofer-Instituts für Schicht- und Oberflächentechnik forscht an neuartigen Plasmaquellen und -verfahren im Bereich von Holz und Holzwerkstoffen, der Beschichtungstechnik, der Laser-Plasma-Hybridtechnologie sowie der Plasmamedizin und Hy-

giene. In dem Team um **Dr. rer. nat. Andreas Helmke** wurden grundlegende Eigenschaften hinsichtlich der Anwendungssicherheit sowie des Anwendungspotenzials von kalten Atmosphärendruckplasmen erforscht. **Dr. rer. med. Dirk Wandke** ist Geschäftsführer der CINOGY GmbH, die sich auf die Entwicklung und Produktion innovativer, plasmabasierter Produkte rund um die Bereiche Medizin und Kosmetik spezialisiert hat. Die CINOGY GmbH, die nach DIN EN ISO 13485:2012 zertifiziert ist, entwickelt und produziert gemeinsam mit universitären, institutionellen und industriellen Kooperationspartnern die PlasmaDerm®-Medizinprodukte und stellt sie für den Einsatz in Kliniken sowie bei niedergelassenen Ärzten und Pflegediensten bereit.

Eine Übersicht mit ähnlichem Inhalt wurde in *Haut* veröffentlicht (HAUT, 2014; 6, 283–289).

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Emmert absolvierte nach einem Forschungsaufenthalt am National Cancer Institute in den USA seine dermatologische Ausbildung an der Universitäts-Hautklinik Göttingen, an die er 2005 als ordentlicher Professor berufen wurde. Seit 2015 ist er Direktor der Universitäts-Hautklinik in Rostock und Gastprofessor in Göttingen.

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Emmert

Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie
der Universitätsmedizin Rostock
Stempelstraße 13
18057 Rostock
Tel. 0381 / 494-9701
Fax 0381 / 494-9702
E-Mail: steffen.emmert@med.uni-rostock.de

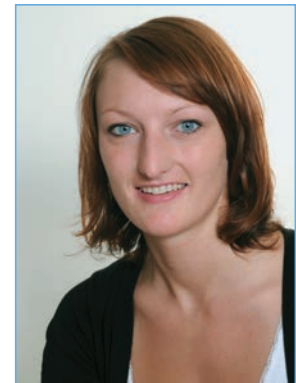


KONTAKT



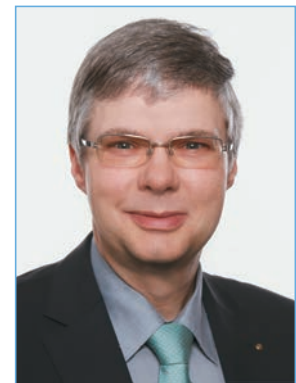
M.Sc. Regina Tiede hat an der Philipps-Universität in Marburg ihr Biologiestudium mit den Abschlüssen »Bachelor of Science« und »Master of Molecular and Cellular Biology« im Bereich Neurobiologie abgeschlossen. Im Verlauf der Masterarbeit war sie ein halbes Jahr zur Datengenerierung in Morgantown, WV, US an der

West Virginia University tätig. Nach einer 6-monatigen Einstellung als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Philipps-Universität Marburg begann sie im Februar 2013 mit ihrer Promotion im Bereich der Plasmamedizin an der Hautklinik der Universitätsmedizin in Göttingen.



Prof. apl. Prof. Dr. rer. nat. habil. Wolfgang Viöl folgte als Physiker im Jahr 1994 einem Ruf an die HAWK Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst in Göttingen und ist seit 2001 darüber hinaus Dozent an der TU Clausthal. Nach der Leitung verschiedener Institute

ist er seit 2011 als Vizepräsident für Forschung und Transfer der HAWK tätig und leitet seit 2012 das Göttinger Fraunhofer-Anwendungszentrum für Plasma und Photonik des Fraunhofer Instituts für Schicht- und Oberflächentechnik IST.





Dr. rer. nat. Andreas Helmke forschte als Physiktechnik-Ingenieur seit 2004 an der HAWK Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst in Göttingen auf dem Gebiet der Plasmatechnik. Nach einem Gastaufenthalt am Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technolo-

gie e.V. in Greifswald im Jahr 2010 ist er seit 2013 als Projektleiter am Fraunhofer-Anwendungszentrum für Plasma und Photonik tätig und wurde durch die TU Clausthal im selben Jahr zum Thema Plasmamedizin promoviert.



Dr. rer. med. Dirk Wandke studierte nach seiner Ausbildung zum Energieelektroniker Physiktechnik in Berlin und Göttingen und gründete während seiner Beschäftigung an der HAWK im Jahr 2006 die CINOGY GmbH, bei der er seither als Geschäftsführer tätig ist. Im Jahr 2012

wurde er von der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald auf dem Gebiet der Plasmamedizin promoviert und gehört zu den Gründungsmitgliedern des Nationalen Zentrums für Plasmamedizin e.V.