

# Kalte Plasmen in der Medizin

Der „Cocktail“ der aktiven Plasmabestandteile ist vielversprechend bei der Heilung von chronischen Wunden.

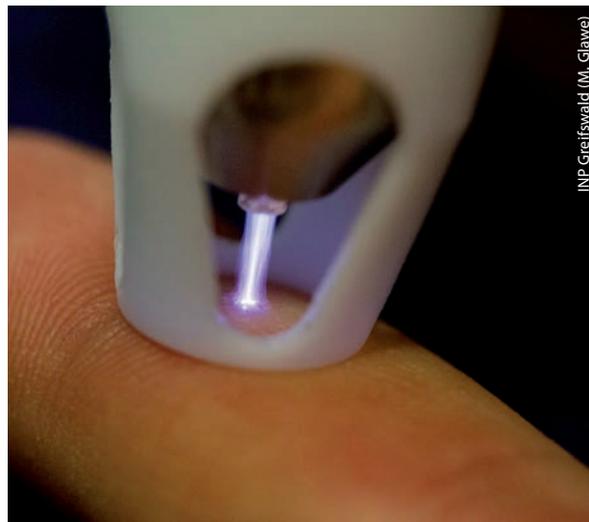
Stephan Reuter, Kai Masur, Thomas von Woedtke und Klaus-Dieter Weltmann

Seit den 1970er-Jahren dienen Plasmen dazu, Blutungen zu stoppen oder Medizinprodukte zu sterilisieren. Im Gegensatz zu diesen heißen Plasmen bieten kalte Plasmen, die sich an der Luft bei Umgebungsdruck betreiben lassen, neue Möglichkeiten in Therapie und medizinischer Forschung. Erste Quellen für diese Plasmen haben bereits den Status von Medizinprodukten erlangt. Großangelegte klinische Studien sollen nun den Nutzen der kalten Plasmen für die Medizin zeigen.

Bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts wurden erstmals Plasmen im medizinischen Bereich verwendet. So erzeugte Werner von Siemens in den 1850er-Jahren mithilfe eines Plasmas Ozon, um biologisch verunreinigtes Wasser aufzuarbeiten. Dieses von ihm patentierte Verfahren ist immer noch Gegenstand aktueller Forschung. Zur Jahrhundertwende und bis in die 1920er-Jahre kamen weitere medizinische Anwendungen hinzu: Kohlenstoff-Lichtbogenlampen dienten als Sonnenlichtersatz und zur „UV-Therapie“, und in den „Violett Ray Machines“ oder Hochfrequenz-Strahlapparaten erzeugten Gasentladungen in Glasröhren UV-Strahlung, elektromagnetische Wechselfelder und unter bestimmten Voraussetzungen auch kalte Plasmen auf der Haut. Diese als Allheilmittel vermarkteten Geräte waren zwar sehr eindrucksvoll, erreichten angesichts dieses Versprechens aber nicht den Status eines geprüften Medizinprodukts und verschwanden in den 1950er-Jahren.

Der bisher größte kommerzielle Erfolg von Plasmen beruht auf der Möglichkeit, biokompatible Oberflächen auf Implantaten sowie Medizinprodukten zu erzeugen oder zu funktionalisieren. Die Technologie der physikalischen Dampfabcheidung dünner Schichten wurde in den 1960er-Jahren auf breiter Basis kommerzialisiert. In der Medizin erlauben es plasmabehandelte Oberflächen z. B., die Abriebfestigkeit bei Gelenkimplantaten zu verbessern, die Anhaftung oder das Anwachsen von Zellen zu stimulieren oder eine antimikrobiell wirkende Oberfläche zu erzeugen [1].

Erst in den 1970er-Jahren gelangen wesentliche Schritte zum unmittelbaren therapeutischen Einsatz von Plasmen in der Medizin. Dazu zählt die Kauterisation, ein bereits von Hippokrates erwähnter chirurgischer Eingriff, um Blutungen durch Gewebeerödung zu stoppen. Dies geschah ursprünglich durch



INP Greifswald (M. Glawe)

Abb. 1 Ein Plasmajet erlaubt Hautbehandlungen bei Atmosphärendruck.

Ausbrennen und später durch elektrischen Strom. Bei der Plasmakauterisation entsteht die blutstillende Wirkung wie bei der Elektro kauterisation hauptsächlich durch die vom Stromfluss erzeugte Hitze, allerdings mit dem Vorteil, dass ein leitendes Argonplasma die Metallelektrode ersetzt und somit den schädlichen Kontakt des Kauterisators zur Wunde verhindert.

Ebenfalls in den 1970er-Jahren entwickelt und patentiert wurde die Inaktivierung von Krankheitserregern durch Plasmen bei Atmosphärendruck. Dieses Plasmaverfahren kann zwar nicht Standardverfahren wie die thermische Sterilisation auf breiter Basis ersetzen, aber es kommt heute bei der Entkeimung thermisch sensibler Materialien oder schlecht erreichbarer Teile von Medizinprodukten, z. B. Biopsiekanälen von Endoskopen, zum Einsatz [2].

## KOMPAKT

- Kalte Nichtgleichgewichtsplasmen bei Atmosphärendruck eignen sich, um empfindliche biologische Systeme zu beeinflussen, zu inaktivieren oder zu stimulieren.
- Das Plasma generiert reaktive Spezies wie Stickstoff- und Sauerstoffradikale, UV-Strahlung und geladene Teilchen, die auch bei Zellsignalwegen wichtig sind.
- Mögliche zukünftige Therapieansätze der Plasmamedizin liegen in der Inaktivierung von Krankheitserregern, der Heilung chronischer Wunden, der Unterstützung bei chirurgischen Eingriffen oder auch in der unterstützenden Krebstherapie bei fest lokalisierten Tumoren.

Dr. Stephan Reuter,  
Dr. Kai Masur, Prof.  
Dr. Thomas von  
Woedtke, Prof. Dr.  
Klaus-Dieter Weltmann,  
INP Greifswald e.V., Felix-  
Hausdorff-Straße 2,  
17489 Greifswald

Neuartige kalte Plasmen, die sich in offener Atmosphäre betreiben lassen, haben seit den 1990er-Jahren neue Möglichkeiten in Therapie und medizinischer Forschung eröffnet [3]. Bei dieser Plasmamedizin (der Begriff wurde ab etwa 2005 geprägt) sind die Plasmen so kalt, dass sie in direktem Kontakt mit lebendem Gewebe stehen können, ohne es zu zerstören (Abb. 1). Der medizinische Effekt beruht auf dem Zusammenspiel unterschiedlichster plasmagenerierter Bestandteile und deren Wechselwirkung mit menschlichen Zellen.

Für Plasmen gibt es in den Lebenswissenschaften somit drei große Anwendungsfelder: die Erzeugung oder Funktionalisierung biologischer Oberflächen (z. B. bei Implantaten) sowie die Biodekontamination bzw. Sterilisation von medizinischen Verbrauchsmaterialien und Geräten. Hierfür werden ausschließlich bzw. auch Niederdruckplasmen eingesetzt. Das am stärksten wachsende dritte Feld ist der therapeutische Einsatz von Plasmen bei Atmosphärendruck.

### Kalte Nichtgleichgewichtsplasmen in Luft

Ein Plasma ist ein ionisiertes Gas, das quasineutral ist und kollektives Verhalten aufweist. Dieser vierte Aggregatzustand lässt sich technisch durch Ionisation von Atomen oder Molekülen erzeugen, indem man einem System Energie zuführt – elektrisch, optisch, thermisch oder auf andere Art. Die in der Medizin eingesetzten und untersuchten Plasmen zeichnen sich durch ein starkes Nichtgleichgewicht aus, da die Energie in den Elektronen steckt, während die Ionen und neutralen Spezies nicht-thermalisiert sind. So ist das Gas auf Raumtemperatur, die Elektronen aber auf einer Temperatur von bis zu mehreren 10 000 Kelvin. Durch dieses Nichtgleichgewicht ergeben sich spezielle Eigenschaften: So ist eine Reaktivität möglich, die sonst nur bei mehreren tausend Kelvin zur Verfügung steht. Dabei entstehen u. a. reaktive Komponenten, wie sie auch

im menschlichen Körper beispielsweise bei Zellsignalwegen vorkommen. Diese Kombination aus geringer und damit gewebeverträglicher Temperatur und hoher Reaktivität macht Nichtgleichgewichtsplasmen bei Atmosphärendruck ideal für den Einsatz in der Medizin.

Die in den vergangenen zehn Jahren rasante Entwicklung der Plasmamedizin ist vor allem der Verfügbarkeit von solchen Plasmen zu verdanken. Sie lassen sich unterschiedlichen Entladungstypen zuordnen (Abb. 2). Bei allen ist der Stromfluss durch das Plasma begrenzt, um einen Übergang zu heißen Plasmen zu vermeiden. Auf diese Weise entsteht die gewünschte Nichtgleichgewichtschemie, der die kalten Plasmen ihren entscheidenden Vorteil gegenüber anderen Verfahren in vielen technologischen und jetzt auch biologischen bzw. medizinischen Bereichen verdanken.

■ **Mikroplasmaentladung:** Bei ihr liegt der Elektrodenabstand im Bereich von Mikrometern. Nach dem Paschen-Gesetz der Plasmaphysik besitzt die Durchbruchspannung bei Atmosphärendruck und diesem Abstand in der Regel ein Minimum, sodass eine homogene Glimmentladung möglich ist. Dieses Konzept nutzen sog. Mikroarrays sowie Mikroplasmajets.

■ **Corona-Entladungen:** Sie treten an spitzen oder dünnen Drähten bzw. Metallblechkanten auf, wenn an der Elektrode ein kritischer Radius unterschritten wird, bei dem das radiale elektrische Feld etwa der Durchbruchfeldstärke des umgebenden Gases entspricht. Diese in der Natur als Elms-Feuer bekannten Entladungen sind meist filamentär und weisen starke Gradienten in Zeit und Ort auf. Die Elektronentemperatur beträgt einige zehntausend Kelvin, die Gas- und Iontemperatur bis zu wenige hundert Grad Celsius. Corona-Entladungen sind z. B. in der Zahnheilkunde durch ihren geringen Durchmesser von wenigen Mikrometern ideal für enge Kavitäten wie Wurzelkanäle.

■ **Dielektrisch behinderte Entladung:** Diesen wohl ältesten technisch verwendeten Entladungstyp bei Atmosphärendruck nutzte schon Werner von Siemens zur Ozonaufbereitung von Trinkwasser. Ein Dielektrikum verhindert einen zu hohen Strom, der einen Lichtbogen hervorrufen würde. Eine dielektrisch behinderte Entladung (DBE) wird in der Regel mit einer Spannung im kHz-Bereich betrieben und ist oft filamentiert. Die Plasmafilamente oder Entladungskanäle treten meist stochastisch ortsverteilt auf. Unter bestimmten Bedingungen lässt sich auch eine homogene DBE erzeugen. Verschiedene Forschergruppen setzen bereits dielektrisch behinderte Entladungen in der plasmamedizinischen Forschung ein. Die Elektroden können hier mehrere Quadratzentimeter groß sein, die Entladung bleibt aber filamentiert, sodass lokal hohe Feldstärken auftreten können. Eine Variante der DBE ist die Oberflächenentladung, bei der die Entladungskanäle zwischen zwei eingebetteten Elektroden auf dem Dielektrikum entlang laufen. Diese Entladung erlaubt eine Plasmabehandlung mit geringerem Einfluss elektrisch geladener Teilchen. Auf diese Weise lässt sich ein Plasma in dünnen Schläuchen zünden, was beispielsweise den Einsatz in Endoskopen ermöglicht [1].

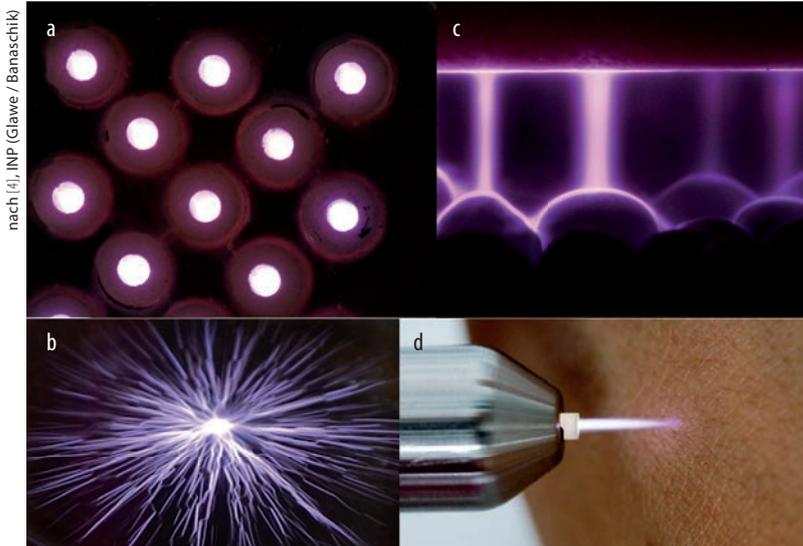


Abb. 2 Typische kalte Nichtgleichgewichts-Atmosphärendruckplasmen lassen sich erzeugen in Mikroentladungen bzw. Arrays davon (a), Corona-Entladungen (b), dielektrisch behinderten Entladungen (c) sowie Plasmajets (d).

nach [4], INP (Glawe / Banaschik)

■ **Plasmajets:** Der in der Plasmamedizin am häufigsten eingesetzte Entladungstyp ist der des Plasmajets. Dabei wird das Plasma meist in einer Entladungsröhre erzeugt und mithilfe eines Gases (häufig ein Edelgas mit Beimischung) als sog. Effluent aus einer Düse ausgetrieben (Abb. 3). Üblicherweise ist die Gastemperatur in diesen Plasmajets nur leicht höher als die Umgebungstemperatur und damit bioverträglich. Die Anregung geschieht meist mit Hochspannung im DC-, kHz-, AC- oder Radiofrequenzbereich, bei kapazitiver oder induktiver Kopplung mit oder ohne Dielektrikum. Wird ein Dielektrikum eingesetzt, so treten häufig sog. Plasmabullets auf [5]. Diese Ionisationsfronten oder Streamer laufen periodisch mit der Anregungsfrequenz mit mehreren 10 000 m/s durch den Jet-Effluenten. Plasmajets erzeugen reaktive Komponenten sowohl in der Entladungsregion als auch außerhalb der Quelle in Wechselwirkung mit der Umgebungsluft. Gerade diese Spezies sind bei der Wechselwirkung mit biologischer Materie entscheidend.

### Ein aktiver Cocktail

Erst der Betrieb an Luft bei Atmosphärendruck macht die Behandlung lebender Objekte mit Plasmaquellen möglich und den Einsatz handhabbar. Die Quellen müssen stabil laufen, um Behandlungsergebnisse verlässlich zu reproduzieren. Die Plasmaparameter und ihre makroskopischen Eigenschaften müssen sich überwachen und gezielt beeinflussen lassen. Nicht zuletzt steht bei aller physikalischen Diagnostik die Sicherheit von Plasmaquellen beim Einsatz in der Therapie im Vordergrund [6, 7].

Derzeit gibt es eine Vielzahl von Laborquellen, die diese Voraussetzungen erfüllen und *in vitro* oder an Tieren bereits eingesetzt werden. Darüber hinaus existieren bereits kommerzielle Plasmaquellen, wie den kinpen MED der neoplas GmbH Greifswald und das PlasmaDerm der Cinogy GmbH Duderstadt, die den Status eines Medizinprodukts erlangt haben. Der vergleichbare Wirkmechanismus beruht auf den unterschiedlichen reaktiven Plasmabestandteilen, die je nach Gas und Parametern in unterschiedlichen Zusammensetzungen erzeugt werden.

Der „Cocktail“ der aktiven Plasmabestandteile setzt sich hauptsächlich zusammen aus neutralen Teilchen (reaktive Stick- und Sauerstoffspezies), aus geladenen und angeregten Teilchen wie Elektronen, Ionen und metastabilen Teilchen, aber auch aus sichtbarer und UV-Strahlung (Abb. 4). Je nach Konfiguration der Plasmaquelle können auch elektrische Felder einen wesentlichen Einfluss haben.

■ **Reaktive Stick- und Sauerstoffspezies:** Diese chemisch aktiven Atome und Moleküle sind ein Kernbestandteil von Plasmen in atmosphärischer Umgebung. Bei kalten Plasmen mit gewebeverträglichen Gastemperaturen dominiert Sauerstoff die Chemie, mit Ozon als einer Hauptkomponente. Bei Gastemperaturen von mehr als 200 Grad Celsius entstehen und dominieren

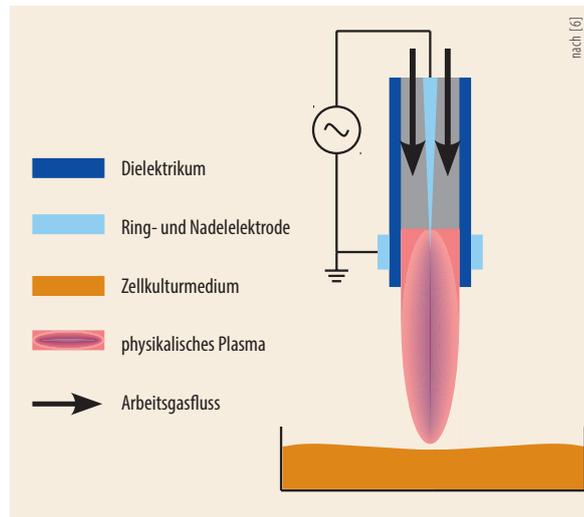


Abb. 3 Bei einem Plasmajet transportiert ein Arbeitsgas das Plasma auf ein Medium mit Zellkulturen (oder auf die Haut).

Stickstoffspezies wie  $N_xO_y$ . Das NO-Radikal beispielsweise hat zwar eine starke biologische Wirkung, aber nur eine extrem kurze Lebensdauer. Die oft als RONS (reactive oxygen and nitrogen species) bezeichneten Moleküle liegen im Fokus der plasmamedizinischen Grundlagenforschung [8].

■ **UV-, sichtbare und Wärmestrahlung:** Die meisten Plasmaquellen emittieren UV-Strahlung, wenn auch in geringer Intensität. Dennoch ist es erforderlich, sie quantitativ zu untersuchen, um schädliche Effekte bei der Wechselwirkung mit Biomolekülen, speziell mit DNA, zu vermeiden. UV wird zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, um die Vitamin-D-Produktion anzuregen oder zur Behandlung von Hauterkrankungen wie Psoriasis oder Vitiligo, der Weißfleckenkrankheit. Doch nicht nur UV-Strahlung, sondern auch die vom Plasma emittierte sichtbare Strahlung und die Wärmestrahlung haben therapeutische Effekte.

■ **Elektrische Felder und geladene Teilchen:** Zu den aktiven Plasmabestandteilen zählen auch elektrische Felder sowie Elektronen und Ionen. Gepulste elektrische Felder können bei Zellen zur Elektroporation führen. Hierbei öffnen sich vorübergehend Poren in der Zellmembran und ermöglichen den Transport von reaktiven Spezies in die Zelle. Bei elektrischen Feldern von 10 bis 20 kV/cm sterben *E. coli*-Bakterien ab [9]. In der Elektrotherapie unterstützen elektrische Felder die Wundheilung. Der Transport geladener Teilchen führt schon durch den reinen Stromfluss zu therapeutischen Effekten ähnlich der Reizstromtherapie, während positive und negative Ionen bei Zellsignalwegen eine wichtige Rolle einnehmen.

### Die Wirkung auf Flüssigkeiten ...

Man muss nicht nur die Wechselwirkung der Plasmen mit biologischen Systemen untersuchen, sondern auch die mit Flüssigkeiten (Abb. 4). Gerade eukaryotische Zellen (mit Zellkern) benötigen zum Überleben eine flüssige oder feuchte Umgebung, auf die das Plasma zunächst wirkt (Abb. 5). Dabei verursachen die Plasmakomponenten elektrochemische, photolytische und

chemische Prozesse. Dies nutzt die Plasmamedizin, um über die Zusammensetzung der Wirkkomponenten unterschiedliche Effekte zu induzieren.

Thermische Effekte, aber vor allem Elektronenstöße, Wechselwirkung mit UV-Licht und Einwirkung chemischer Komponenten führen zur Ionisation und einer Reihe von weiteren Prozessen wie Dissoziation, Elektronenanlagerung und dissoziativer Anlagerung. Diese hängen stark von den Plasmaeigenschaften ab. Es treten zeitlich um Größenordnungen unterschiedliche Prozesse auf, die dazu beitragen, reaktive Komponenten zu erzeugen und zu zerstören.

Alle diese Prozesse sind in der behandelten Flüssigkeit für eine Kette chemischer Reaktionen verantwortlich. Bei einer Plasmabehandlung von (ungepufferten) Flüssigkeiten sinkt in der Regel der pH-Wert. Je nach Parametern und Flüssigkeit bilden sich unterschiedliche reaktive Stickstoff- und/oder Sauerstoffspezies [10, 11], die durch weitere Reaktionen zu einer Ansäuerung führen können. Dabei spielen neben dem Superoxid-anionradikal  $O_2^{\cdot-}$  und Peroxynitrit  $ONOO^-$  beispielsweise das Hydroxylradikal ( $\cdot OH$ ), Nitrit ( $NO_2^-$ ) und Nitrat ( $NO_3^-$ ) sowie Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) eine Rolle. Peroxynitrit kann bei physiologischen pH-Werten schnell zum Hydroxyl- und zum Stickstoffdioxidradikal zerfallen, beides biologisch relevante Radikale.

Biologische Systeme lassen sich auf unterschiedliche Weise mit einem Plasma behandeln (Abb. 6): Bei der direkten Behandlung bilden die Zellen oder das Gewebe einen Teil der Elektrodenkonfiguration, sodass ein Strom durch die biologische Komponente fließt. Bei der indirekten Variante ist das Plasma selbst nicht in Kontakt mit den biologischen Systemen, und die aktiven Komponenten erreichen die zu behandelnde Oberfläche durch Konvektion oder Diffusion. Biologische Effekte lassen sich auch erzielen, wenn Zellkulturmedium, Pufferlösungen oder Wasser mit Plasma behandelt und anschließend mit Zellen oder Mikroorganismen in Kontakt gebracht werden. Die biologischen Effekte treten teilweise auch mehrere Stunden nach der ursprünglichen Behandlung auf. Gerade bei Zellkulturen kann die Wechselwirkung der

Plasmakomponenten mit organischen Bestandteilen wie Lipiden, Proteinen und Aminosäuren möglicherweise diese Langzeitwirkung erklären. Hier entstehen stabile Modifikationen, die biologisch wirksam sind.

### ... und Zellen

Die Plasmakomponenten und ihre Wechselwirkungen miteinander bzw. mit den Bestandteilen der Proben verursachen unterschiedliche biologische Wirkungen, vom Abtöten (inklusive Abtragen) der Zellen bis hin zu ihrer Aktivierung und Stimulation. Der Eingriff in die physikalischen Prozesse erlaubt es, die Zusammensetzung der Plasmen den jeweiligen Behandlungszielen anzupassen. Somit lassen sich die im Folgenden dargestellten biologischen Prozesse gezielt als Antwort auf die Plasmabehandlung untersuchen.

Wie die Kombination verschiedener Behandlungsarten verdeutlicht hat, sind UV-Strahlung und Radikale wesentlich zum Abtöten von Mikroorganismen, während menschliche Zellen diese Plasmakomponenten relativ gut vertragen und erst bei sehr langen Behandlungszeiten Effekte zeigen. Weiterhin kann die gezielte Beimischung von  $O_2$  und  $N_2$  zum Plasma und der damit verbundene unterschiedliche Anteil an Stickstoff- oder Sauerstoffradikalen zu differenzierten Effekten bei menschlichen und tierischen Zellen beitragen [12]. Dabei hängt die Überlebensrate der Zellen nicht nur von der Gesamtkonzentration der Radikale ab, sondern auch sehr stark von ihrer Art. Somit kommt es neben der reinen Behandlungszeit auch auf die Zusammensetzung des Plasmas sowie die Art der zu behandelnden Zellen und Gewebe an.

Die biologischen Effekte beruhen weitestgehend auf Oxidationsprozessen, die mit steigendem Sauerstoffanteil im Plasma sowie mit zunehmender Behandlungszeit vermehrt auftreten. Mit diesen Prozessen einher gehen Modifikationen wie die Anlagerung von Sauerstoff an Biomoleküle, aber auch das Aufbrechen chemischer Bindungen, was letztlich zur Funktionsänderung oder sogar Zerstörung der Moleküle führt.

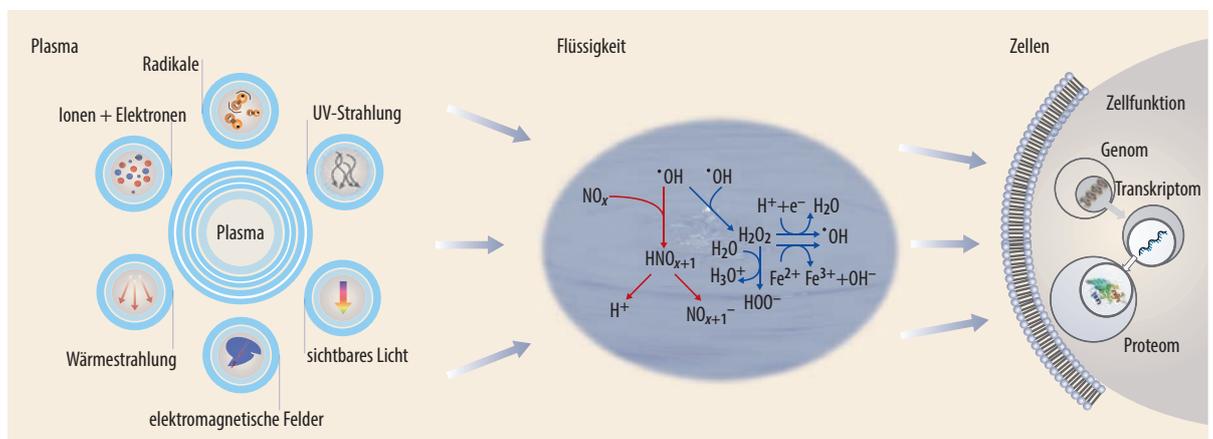


Abb. 4 Das Plasma erzeugt Elektronen und Ionen, Radikale und chemische Produkte, elektromagnetische Strahlung und Felder, Wärme und sichtbares Licht (links). Diese Bestandteile wirken auf die Flüssigkeit, welche die menschlichen Zellen um-

gibt (Mitte), und durchlaufen dort Reaktionspfade, bevor sie auf Zellmembran und zellfunktionale Komponenten stoßen und in die Zellsignalwege eingreifen (rechts).

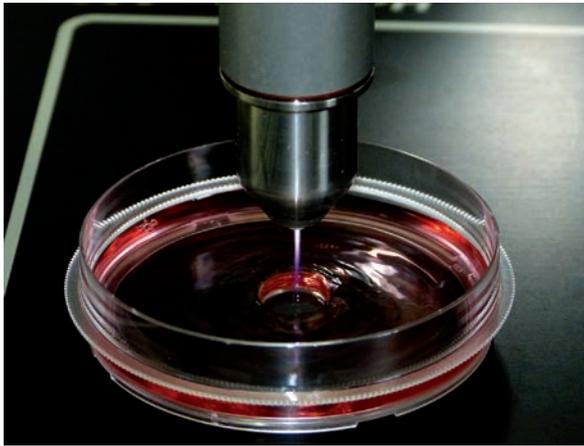


Abb. 5 Wechselwirkung von einem Plasmajet mit Zellkulturflüssigkeit

In erster Linie wirkt das Plasma auf Membranmoleküle. Hierbei kann es zu biophysikalisch messbaren Veränderungen der Lipide kommen, welche wiederum die Eigenschaften der Membranen (Steifigkeit, Poration ...) verändern. Sind die Membranbarrieren einmal überwunden, werden auch die intrazellulären Makromoleküle beeinflusst. Hierbei verhindern meist die zellulären antioxidativen Prozesse eine dauerhafte Schädigung der Proteine. Erst nachdem auch diese Ebene der Zelle durchschritten ist, wirkt das Plasma auf den Zellkern und somit das Erbmateriale (die DNA) ein. Dieses Doppelstrang-Molekül kann dabei sowohl oxidiert als auch aufgebrochen werden, wobei Einzelstrang- sowie Doppelstrangbrüche möglich sind. Letztere treten aber nur bei sehr langen Behandlungszeiten oder isoliert vorliegender DNA auf. Da Mikroorganismen keinen schützenden Zellkern besitzen, liegt das Erbmateriale frei im Zytoplasma vor. Im Gegensatz dazu schützt der Zellkern die DNA eukaryotischer Zellen, wobei ein Großteil der DNA im Ruhezustand (kondensiert) vorliegt und dadurch weniger stark vom Plasma beeinflusst wird. Dies erklärt möglicherweise, warum Mikroorganismen stärker auf eine Plasmabehandlung reagieren als humane und tierische Zellen.

Bei eukaryotischen Zellen sind 24 Stunden nach einer kurzzeitigen Plasmabehandlung keinerlei DNA-Schäden mehr nachweisbar. Nur bei Langzeitbehand-

lungen wird aufgrund vermehrter Schädigungen der programmierte Zelltod (Apoptose) eingeleitet, wobei allerdings nicht alle Zellen gleich empfindlich auf das Plasma reagieren. Da das Plasma auch Krebszellen abtöten kann, rückt die Behandlung von Tumoren in den Fokus der Plasmamedizin [13]. Studien an modifizierten Zelllinien haben gezeigt, dass es zu keiner erhöhten Mutationsrate kommt, sondern dass geschädigte Zellen entsprechend absterben. Somit legen Experimente in Zellkultur nahe, dass Plasmabehandlungen von humanen und tierischen Geweben keine dauerhaften Schäden hinterlassen und bei kurzen Einwirkzeiten sogar stimulierende Effekte bewirken können.

Zahlreiche Studien haben das gezielte Abtöten der verschiedensten Mikroorganismen wie Bakterien, Pilzen und Viren nachgewiesen. Erwähnenswert sind die Ergebnisse zur Plasmabehandlung von Antibiotikaresistenten Bakterienstämmen wie MRSA. Eine weitere Herausforderung sind Bakterien, die in Biofilmen wachsen und somit von einer Schicht aus Makromolekülen umgeben sind. Auch hier wurde die Wirksamkeit von kaltem Plasma bestätigt, wobei besonders der Aspekt des Plasmaätzens zum Tragen kommt, also das gezielte Abtragen von Makromolekülen von thermosensitiven Materialien und Implantaten. Generell können kalte Plasmen wirksam Mikroorganismen im Dentalbereich oder in der Dermatologie bekämpfen [14].

Neuere Studien befassen sich mit der plasmabasierten Stimulation von humanen und tierischen Zellen. Die kurzzeitigen Effekte beruhen dabei auf der Aktivierung von Genen, die verschiedene Signalprozesse steuern. Diese ermöglichen es den Zellen, die Schäden wieder zu beheben bzw. die Radikale unschädlich zu machen. Hierauf werden Hormone und Wachstumsfaktoren freigesetzt, welche Proliferation anregen. Somit rücken zunehmend die gezielte Stimulation sowie das Verstehen der durch das Plasma ausgelösten Signalprozesse in den Fokus. Speziell die Aktivierung der MAP-Kinase-Signalwege durch eine Plasmabehandlung spielt hierbei eine wesentliche Rolle [15]. Um diese Vielfalt an möglichen Signalen aufzudecken, wurden Transkriptomanalysen (Analyse der in der Zelle vorliegenden Genkopien) von plasmabehandelten Zellen

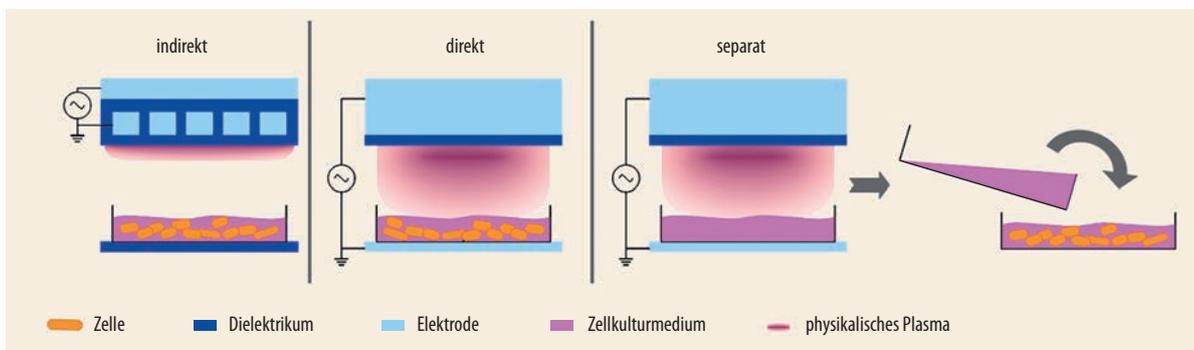


Abb. 6 Bei der indirekten Plasmabehandlung (links) ist das Plasma nicht in Kontakt mit dem Zellkulturmedium, und aktive Komponenten erreichen das Medium nur durch Diffusion oder durch einen angelegten Gasfluss. Beim direkten Kontakt zum

Medium (Mitte) erreichen sämtliche Plasmakomponenten das Zellmedium. Behandelt man das Zellkulturmedium separat und gibt es erst nach der Plasmabehandlung auf die Zellen (rechts), beeinflussen nur langlebige Spezies die Zellen.

Abb. 7 In ersten klinischen Tests des Argon-Plasmajets kinpenMed wurden künstlich gesetzte Wunden behandelt.



heilung und die daran beteiligten Moleküle untersucht. Ziel ist es, diejenigen Gene zu identifizieren, welche die Zellen der Haut oder des Bindegewebes so stimulieren, dass z. B. das Wachstum der Zellen angeregt wird.

Diese Vorversuche in der Grundlagenforschung dienten zur Weiterentwicklung der ersten Prototypen hin zu CE-zertifizierten Plasmaquellen für erste Tests an menschlichen Probanden. Diese zeigen, dass künstliche Wunden nach der Behandlung mit einem Argon-Plasmajet deutlich besser verheilen (Abb. 7) [17, 18]. Bei der Heilung von chronischen Wunden am Bein treten deutlich positive Effekte auf [19, 20]. Die präklinischen Tests sowie die Ergebnisse der Grundlagenforschung haben dazu geführt, dass mittlerweile mehrere Plasmaquellen als Medizinprodukte in Deutschland zugelassen sind, sodass nun die Möglichkeit besteht, größer angelegte klinische Studien durchzuführen.

durchgeführt, die gezeigt haben, dass sich die Aktivität mehrerer hundert Gene (z. B. zur oxidativen Abwehr) durch eine Plasmabehandlung verändern [16].

Letztlich besitzen sowohl tierische Zellen als auch Mikroorganismen unterschiedliche Möglichkeiten, Veränderungen der Makromoleküle zu registrieren bzw. zu reparieren. Das Aktivieren von Abwehr- und Reparaturmechanismen ist hierbei ganz wesentlich und könnte gleichzeitig auch erklären, wieso die jeweiligen Organismen gegenüber kalten Plasmen unterschiedlich empfindlich sind. Im Zusammenhang mit der rein antimikrobiellen Wirkung kommt eine zellaktivierende Komponente hinzu, welche für die Heilung von insbesondere chronischen Wunden vielversprechend ist. Erste Studien haben gezeigt, dass sich mit kalten Plasmen mindestens genauso gute oder sogar bessere Heilungserfolge erzielen lassen als mit den derzeit verwendeten Therapien. Aufgrund dieser Erkenntnisse auf zellbiologischer Ebene werden Plasmen derzeit auf ihre Wirksamkeit mit Blick auf Wund-

Die fortschreitende Analyse der Plasma-basierten zellulären Veränderungen und das damit einhergehende Verständnis der Möglichkeiten zur Regulation bis hin zur Stimulation der Zellen mit maßgeschneiderten Plasmaquellen ist das Ziel der plasmamedizinischen Forschung. Hierbei werden besonders zelluläre Prozesse in den Vordergrund treten, in denen Radikale eine biologische Funktion besitzen. Diese Funktionen der körpereigenen Radikale sind in der Immunabwehr bereits bekannt, könnten aber durch Plasma unterstützt bzw. ergänzt werden. Andererseits spielen Radikalreaktionen bzw. Redoxbalanceprozesse auch bei zahlreichen Erkrankungen wie Arthritis, Diabetes oder Arteriosklerose eine zentrale Rolle. Hier könnten Plasmen als exogene Radikalquellen mit steuerbarer Zusammensetzung ein wichtiges Werkzeug für die Grundlagenforschung darstellen und damit zur Aufklärung der zugrundeliegenden Prozesse beitragen.

Literatur

- [1] K.-D. Weltmann et al., *Contrib. Plasma Phys.* **52**, 644 (2012)
- [2] J. Ehlbeck et al., *Journal of Physics D: Applied Physics* **44**, 013002 (2011)
- [3] T. von Woedtke, S. Reuter, K. Masur und K.-D. Weltmann, *Physics Reports* **530**, 291 (2013)
- [4] K.-D. Weltmann und T. von Woedtke, *IEEE Trans. Plasma Sci.* **39**, 1357 (2011)
- [5] S. Reuter et al., *Plasma Sources Sci. T* **21**, 034015 (2012)
- [6] K.-D. Weltmann et al., *Pure and Applied Chemistry* **82**, 1223 (2010)
- [7] K.-D. Weltmann et al., *Contrib. Plasma Phys.* **49**, 631 (2009)
- [8] D. B. Graves, *Journal of Physics D: Applied Physics* **45**, 263001 (2012)
- [9] H. Hülsheger und E. G. Niemann, *Radiat. Environ. Biophys.* **18**, 281 (1980)
- [10] K. Oehmigen et al., *Plasma Processes and Polymers* **7**, 250 (2010)
- [11] S. Reuter et al., *IEEE Trans. Plasma Science* **40**, 2788 (2012)
- [12] S. Reuter et al., *IEEE Trans. Plasma Science* **40**, 2986 (2012)
- [13] L. I. Partecke et al., *BMC Cancer* **12**, 473 (2012)
- [14] R. Matthes et al., *PLoS one* **8**, e70462 (2013)
- [15] L. Bundscherer et al., *Immunobiology* **218**, 1248 (2013)
- [16] A. Schmidt et al., *Free radical research* **47**, 577 (2013)
- [17] H.-R. Metelmann et al., *American Journal of Cosmetic Surgery* **29**, 52 (2012)
- [18] H.-R. Metelmann et al., *Clinical Plasma Medicine* **1**, 30 (2013)
- [19] F. Brehmer et al., *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, (2014) DOI: 10.1111/jdv.12490
- [20] G. Isbary et al., *Clinical Plasma Medicine* **1**, 25 (2013)

DIE AUTOREN

**Stephan Reuter** (FV Plasmaphysik, Biologische Physik) promovierte 2007 an der Uni Duisburg-Essen über Atmosphärendruckplasmen und war anschließend bis 2010 an der Queen's University Belfast. Seit 2010 leitet er die Nachwuchsforscherguppe „Extrazelluläre Effekte“ am Zentrum für Innovationskompetenz plasmatis am INP Greifswald.



**Kai Masur** hat in Leipzig Biochemie studiert und 2001 an der Uni Witten/Herdecke im Bereich Onkologie promoviert. Nach einem Aufenthalt in Boston, USA, kam er an das INP Greifswald, wo er seit 2009 eine Arbeitsgruppe leitet.



**Thomas von Woedtke** hat an der Uni Greifswald Pharmazie studiert und dort promoviert und habilitiert. Nach verschiedenen Stationen kam er 2005 an das INP Greifswald. Im Juli 2011 wurde er auf eine W2-Professur „Plasmamedizin“ an der Medizinischen Fakultät der Uni Greifswald berufen.



**Klaus-Dieter Weltmann** (FV Plasmaphysik) studierte und promovierte an der Uni Greifswald. Von 1995 bis 2003 war er bei der Firma ABB Schweiz AG tätig. Seit 2003 ist er Direktor des INP Greifswald und Professor an der Uni Greifswald. Seine Forschungsinteressen umfassen neben der Plasmamedizin auch Hochspannungsschalter, Lichtbogenphysik sowie Nichtlineare Dynamik.

