

Plasmamedizin – Kaltes Plasma zur Behandlung von Hautinfektionen

Plasma Medicine – Cold Plasma for Treatment of Skin Infections

Autoren

C. Wiegand, P. Elsner

Institut

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-112681> |

Akt Dermatol 2017; 43: 339–345

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Cornelia Wiegand, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena, Erfurter Str. 35, 07743 Jena
c.wiegand@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Plasma, der vierte Aggregatzustand der Materie, ist ein ionisiertes Gas und kann technisch aus Gasen wie Argon, Helium, Stickstoff, Sauerstoff oder Luft bei Normaldruck und niedrigen Temperaturen hergestellt werden. Dieses „kalte atmosphärische Plasma“ (KAP) besteht dann aus einer Mischung von reaktiven Spezies wie angeregten Molekülen, geladenen Partikeln, reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies sowie UV-Strahlung. Diese Komponenten tragen zur antimikrobiellen Wirkung des Plasmas bei, vermitteln aber auch Effekte gegen Parasiten, Phagen und Viren sowie gegen Malignomzellen. KAPs können daher zur Steri-

lisation von Oberflächen, zur Dekontamination von Lebensmitteln, in der Dermatologie und der Zahnheilkunde eingesetzt werden. KAPs haben darüber hinaus als alternative antiseptische Therapie zur Anwendung von lokalen Antibiotika bei nicht-systemischen Infektionen rapide an Bedeutung gewonnen. Aufgrund des vielseitigen Wirkprinzips ist die Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen KAP unwahrscheinlich.

ABSTRACT

Plasma, the fourth state of matter, is an ionised gas and can be technically produced from argon, helium, nitrogen, oxygen or air at atmospheric pressure and low temperatures. This cold atmospheric pressure plasma (CAP) consists of a mixture of reactive species such as excited molecules, charged particles, reactive oxygen and nitrogen species as well as UV radiation. These components convey the antimicrobial activity of plasma but also contribute to effects against parasites, phages and viruses as well as cancer cells. CAPs therefore can be readily used for sterilisation of surfaces, decontamination of foods, in dermatology and in dentistry. Moreover, CAPs have found application as an alternative antiseptic therapy instead of topical antibiotic treatment in non-systemic infections. Due to the versatile mechanism of action, it is considered unlikely that bacteria will develop resistance against CAPs.

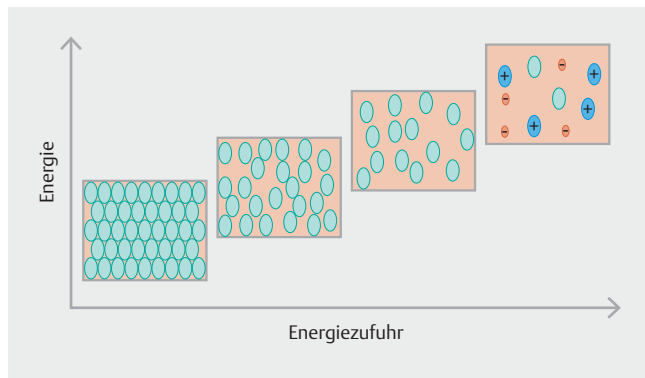
Was ist Plasma?

Der Begriff „Plasma“ hat in der Wissenschaft mehrere Bedeutungen. In der Biologie bezieht es sich auf das Karyo- oder Zytoplasma und in der Medizin auf das Blutplasma. In der Physik bezeichnet Plasma allerdings ein partiell oder komplett ionisiertes Gas, welches durch Energiezufuhr erzeugt wird. Da sich die physikalischen Eigenschaften des ionisierten Gasplasmas stark von den nicht-ionisierten Formen unterscheiden, wird Plasma auch als 4. Aggregatzustand der Materie (► **Abb. 1**) bezeichnet.

Physikalische Plasmen sind ein verbreitetes natürliches Phänomen, ca. 99% aller sichtbaren Materie im Universum existiert im Plasmazustand. Entsprechend dem Druck, unter dem das Plasma entsteht, wird es als Niederdruck-, Atmosphären-/Normaldruck- oder Hochdruckplasma klassifiziert. Es kann weiterhin in kaltes und heißes Plasma unterteilt werden, abhängig

von der Gastemperatur [1]. Die meisten natürlich auftretenden Plasmen sind heiß, wie z. B. Sterne oder Blitze. Die Aurora borealis ist ein Beispiel für ein in der Natur vorkommendes kaltes Plasma [1].

Plasmen können künstlich generiert werden. Die häufigsten eingesetzten Verfahren zur Gasdissoziation sind Elektrizität, Mikrowellenstrahlung oder Hitze [1]. Solche technischen Plasmen können unter verschiedenen Druckbedingungen gezündet werden. Niederdruckplasmen haben den Vorteil, dass sie nur geringe Mengen an Prozessgas benötigen. Allerdings ist teures Vakuumgerät erforderlich und die zu behandelnden Materialien müssen vakuumstabil sein. Normaldruckplasmen können unter Umgebungsbedingungen gezündet werden und benötigen kein zusätzliches Equipment [1]. Die Temperatur solcher Plasmen ist jedoch meist sehr hoch, z. B. mehrere tausend Grad beim Plasmaschweißen [2]. Wenn allerdings über



► **Abb. 1** Die vier Aggregatzustände der Materie.

technische Applikationen realisiert wird, dass der Auswurf des Normaldruckplasmas sehr schnell ist, befinden sich die Elektronen und schweren Partikel nicht im thermischen Gleichgewicht. In diesem Fall ist die Temperatur der schweren Partikel sehr viel niedriger als die der Elektronen und liegt nur noch zwischen 25 °C und 45 °C [3]. Diese Plasmen werden „kalte atmosphärische Plasmen“ (KAP oder CAP – cold atmospheric plasmas) genannt und können am Menschen zu medizinischen Zwecken eingesetzt werden [4].

Entwicklung der Plasmamedizin

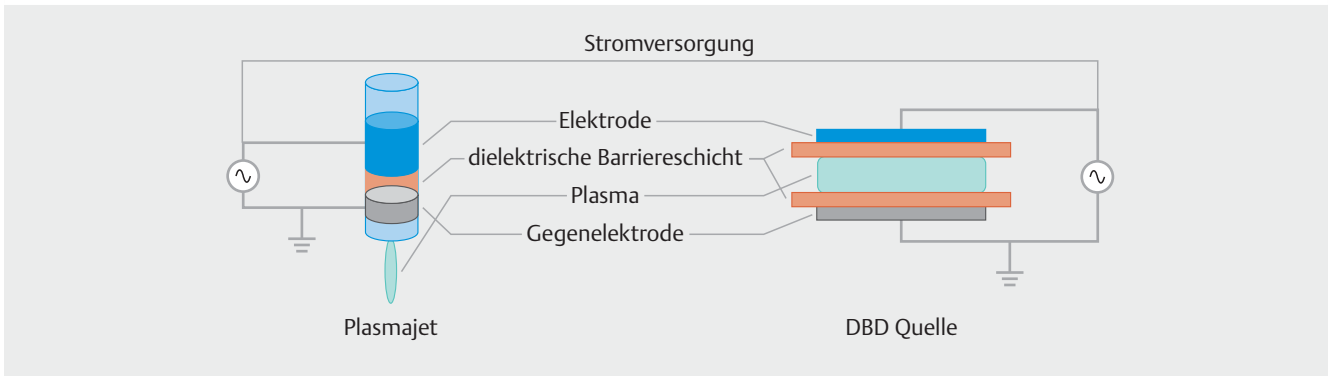
Die Anwendung von Plasma am menschlichen Körper für medizinische Zwecke hat eine lange Tradition. Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die Elektrotherapie als therapeutischer Ansatz eingeführt und Funken-/Blitzentladungen zur Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt [5]. Später wurden elektrochirurgische Techniken basierend auf Plasmaanwendungen entwickelt. Die Argon-Plasma-Koagulation (APC) ist eine gut etablierte Methode während der Endoskopie in Gastroenterologie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Urologie und Gynäkologie [6]. APC wurde in den 1970ern eingeführt und ist eine monopolare Technik, bei der die elektrische Energie durch Argonplasma auf das Zielgewebe überführt wird. Vergleichende Studien haben gezeigt, dass die APC effektiver als die traditionelle Laserablation ist. Eine weitere elektrochirurgische Praktik stellt der Plasmajet dar. Die Wirkung wird über thermale Interaktion auf das lebende Gewebe vermittelt. Der Jet besteht aus einem bipolaren Elektrodensystem mit Argon als Prozessgas. Diese Technik wird üblicherweise zum Schneiden oder Koagulieren von Gewebe eingesetzt. Diese direkten Plasmaanwendungen in der Elektrochirurgie basieren auf Interaktionen des Plasmas mit dem Gewebe, welche zur Denaturierung von Proteinen, zur Zerstörung von Zellen und zur lokalen Devitalisierung („Versiegeln“) von Gewebe führt [5, 7].

Im letzten Jahrzehnt hat die Entwicklung von kalten Atmosphärendruckplasmen zu der Entstehung eines neuen Anwendungs- und Forschungsfeldes geführt, der Plasmamedizin [1]. In diesem Zweig der Medizin geht es um die Nutzung der Effekte von kalten, milden Plasmen, die für sensible Materialien eingesetzt werden, die nicht vakuum- oder hitzestabil sein müs-

sen. Dies schließt Anwendungen am Menschen ebenso ein wie Anwendungen in der Nahrungsmittelindustrie (Früchte oder rohes Fleisch) [1, 8 – 10]. „Kalt“ beschreibt in diesem Fall Temperaturen um 40 °C auf dem behandelten Substrat. Diese Temperaturen ermöglichen die schmerzfreie Behandlung von Geweben, z. B. in der Dermatologie [11]. Es besteht aber auch in anderen Disziplinen wie der Onkologie, Chirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Gastroenterologie und Zahnheilkunde reges Interesse an der Anwendung von Plasma [5]. Hierbei will man sich die Interaktion von bestimmten Plasmakomponenten und den spezifischen strukturellen Elementen und Funktionen von lebenden Zellen zu Nutze machen [5, 7], um diese Technik für verschiedene therapeutische Zwecke einzusetzen.

Direkte und indirekte nicht-thermische Plasmaquellen

Zur Erzeugung von KAP werden generell drei Ansätze verfolgt, direkte und indirekte Quellen sowie Hybridsysteme [3]. Indirekte Plasmaquellen sind durch in sich geschlossene Systeme gekennzeichnet, wobei das Plasma in einem Hohlraum zwischen zwei Elektroden erzeugt wird [12]. Die aktiven Spezies werden anschließend mit dem Gasstrom transportiert [5]. Die behandelte Fläche kommt demnach nicht in direkten Kontakt mit dem Plasma, sondern nur mit dem Effluenten [12]. Verschiedene indirekte Plasmageräte sind erhältlich, von schmalen Plasmadellen oder -jets zu größeren Plasmafackeln wie dem kIN-Pen MED, dem Atmospheric Pressure MicroPlasma Jet (APMPJ) oder dem MicroPlaSter [5]. Im Gegensatz dazu wird bei den direkten Quellen das Plasma zwischen einer dielektrischen Barrierschicht an der Elektrode und der biologischen Probe, welche als Gegenelektrode dient, erzeugt. Dies resultiert in einem direkten Kontakt des Plasmas mit der behandelten Oberfläche [12]. Die am meisten genutzte Technologie für diese Kategorie sind die DBD- (dielectric barrier discharge) Quellen [5]. Plasmajet und DBD-Quelle teilen sich bestimmte Komponenten und Materialien (► **Abb. 2**). Zusätzlich benötigt der Plasmajet ein Trägergas wie Helium oder Argon, während DBD-Quellen das Plasma direkt an Luft erzeugen können [3]. Bei einigen Anwendungen wurden Sauerstoff und Stickstoff beigefügt, um eine spezifische chemische Zusammensetzung des KAP zu erzeugen [3]. Durch den kontinuierlichen Fluss des Trägergases entsteht bei dem Plasmajet eine „Flamme“, währenddessen die DBD-Quelle ein kurzes aber breites Plasma liefert. Dementsprechend könnte der Plasmajet geeigneter für die Behandlung von kleinen Bereichen einer Probe sein, während die DBD-Quelle für die Behandlung von großen Flächen passender erscheint [3]. Hybridplasmaquellen kombinieren die Vorteile von direkten und indirekten Plasmaquellen, indem sie z. B. die Technik zur Plasmaerzeugung von der direkten Plasmaquelle zusammen mit den stromfreien Eigenschaften der indirekten Quellen nutzen (► **Tab. 1**). Dies wird durch die Einführung einer geerdeten maschendrahtförmigen Elektrode möglich, die einen sehr viel geringeren elektrischen Widerstand als Gewebe hat. Auf diese Weise fließt der Strom durch das Drahtgeflecht anstatt den Körper [5].



► **Abb. 2** Aufbau und Hauptkomponenten von Plasmajet und DBD-Plasmaquelle.

► **Tab. 1** Merkmale direkter und indirekter Plasmaquellen sowie Hybridsysteme [11].

	Direktes Plasma	Indirektes Plasma	„Hybrid“-Plasma
technische Beispiele	Dielektrische Barriereentladung (DBD)	Plasmanadel, Plasmajet	Stille Koronarentladung
Herstellung und Merkmale	Haut oder Gewebe dienen als Elektrode, Strom fließt durch den Körper	Plasmaproduktion zwischen zwei Elektroden, Transport über den Gasstrom zur Probe	Herstellung ähnlich der direkten Plasmen mit Merkmalen der indirekten Plasmen. Da als Gegenelektrode ein Drahtnetz mit geringem elektrischen Widerstand verwendet wird, fließt kein Strom durch den Körper.
Gas	Luft	Edelgase/ Luft	Luft
Abstand zwischen Gerät und Probe	~ mm	~ mm – cm	~ mm
reaktive Spezies	Produktion im Plasma	Produktion durch Mischung von Plasma und Luft	hauptsächlich Produktion im Plasma
UV Strahlung	relativ schwach	relativ stark	relativ schwach
Gastemperatur	~ Raumtemperatur	heiß am Produktionsort	~ Raumtemperatur
Plasmadichte an der Probe	hoch	niedrig	relativ hoch

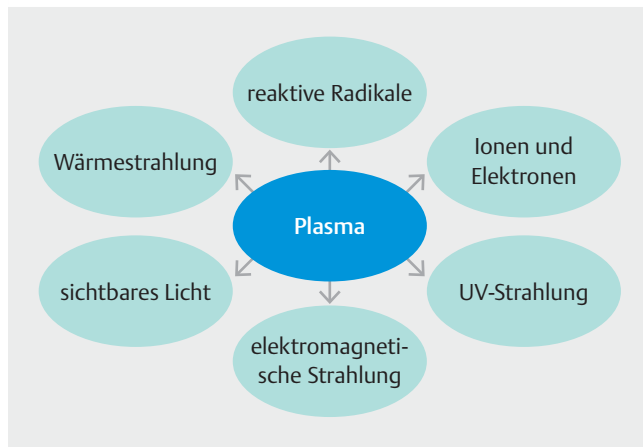
Wirkung von KAPs auf Mikroorganismen und humane Zellen

KAPs sind elektrisch leitfähige, quasi-neutrale Gase und bestehen aus Elektronen, negativen und positiven Ionen, freien Radikalen, reaktiven Molekülen (z. B. Ozon und Wasserstoff) und Peroxiden sowie UV-Strahlung (► **Abb. 3**). Fernerhin entstehen sichtbares Licht, Wärmestrahlung und elektromagnetische Strahlung [13]. Da die KAP-Quellen bei Umgebungsdruck im Kontakt mit Luft arbeiten, erzeugen sie außerdem große Mengen an reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffradikalen (ROS und RNS). Diese haben einen starken Einfluss auf die zelluläre Biochemie und sind wichtige Bestandteile des Immunsystems. Damit stellen sie wahrscheinlich Schlüsselpunkte in der Therapie mit KAP dar [5].

Aus zahlreichen Studien unter Niederdruckbedingungen ist es bereits bekannt, dass Plasma genutzt werden kann, um Mikroorganismen abzutöten [1]. Nicht-thermische Atmosphä-

rendruck-Plasmen sind in der Lage, ebenso effektiv Mikroorganismen zu inaktivieren [14–21]. Antibiotikaresistente pathogene Keime konnten erfolgreich mittels Plasma eliminiert werden [22–24]. Darüber hinaus können auch mikrobielle Biofilme entfernt werden [25–29]. Ebenso können Bakteriophagen und Viren [30,31] sowie Bakterien- und Pilzsporen abgetötet werden [32,33]. Dies führte zu der Hypothese, dass KAPs für die antiseptische Behandlung von infizierten chronischen Wunden geeignet sein oder zur Desinfektion von chirurgischen Instrumenten und Kathetern eingesetzt werden könnten [34].

Die Mikroorganismen werden bei der Behandlung mit KAPs vermutlich durch die auftretenden ROS und RNS, wie z. B. atomarer Sauerstoff, Ozon, Hydroxylradikale und Nitrit, abgetötet [1,8]. Es konnten sowohl Membran- als auch DNA-Schädigungen nachgewiesen werden [35]. UV-Strahlung, wie bei den Niederdruckplasmen, ist hier vermutlich nicht der ausschlaggebende Faktor, da nur wenige Photonen die Oberfläche durch die Luft erreichen [1]. Eine synergistische Wirkung von UV-Strahlung und reaktiven Spezies konnte jedoch in einem spe-



► **Abb. 3** Zusammensetzung von nicht-thermischen (kalten) Atmosphärendruckplasmen (KAPs).

ziell hierfür angefertigten Plasmajet nachgewiesen werden [36]. Die bakterizide Wirkung war deutlich geringer, wenn nur die reaktiven Spezies oder nur die UV-Strahlung zu den Bakterien geleitet wurden im Vergleich zu der Behandlung mit dem kompletten Effluent des Helium-Sauerstoff-Plasmajets [36]. Die Anwesenheit von Photonen und reaktiven Spezies induziert vermutlich zusätzliche photochemische Reaktionen in dem Effluenten und aktiviert Sauerstoffmoleküle sowie protonierte Wasserkcluster [37].

Für die Anwendung der KAPs zur Behandlung von Hautinfektionen ist allein eine mikrobiozide Wirkung nicht ausreichend; sie darf die anwesenden humanen Zellen auch nicht schädigen. In verschiedenen Studien wurden daher direkte und indirekte Plasmaquellen hinsichtlich des Einflusses auf eukaryontische Zellen untersucht. Ergebnisse zeigen, dass KAPs gut toleriert werden können, wenn die Behandlungszeit kurz gehalten wird [38]. Dennoch sind Plasmaeffekte auf verschiedenen Ebenen zu beobachten. Wie bei den Mikroorganismen ist die erste Zielstruktur die Zellmembran mit ihren Lipiden und eingebetteten Rezeptorproteinen und Enzymen. Lipidperoxidation und Modifikation der Zelladhäsionsmoleküle wurden beobachtet, die zu veränderter Zellmigration und Signalweiterleitung führten. Die reaktiven Moleküle erreichen die Zelle durch Diffusionsprozesse, aber sie können auch direkt in der Zelle induziert werden und so ihre Effekte auf z. B. Proteine ausüben. UV-Strahlung und freie Radikale können weiterhin die DNA beeinflussen und so zu Änderungen bei der Zellproliferation oder zur Induktion von Apoptose führen. Alle Effekte sind abhängig von der Plasmadosis/Behandlungszeit. Dementsprechend sind sowohl stimulierende als auch schädigende Effekte möglich [34]. So wurde z. B. beobachtet, dass die Behandlung mit KAP bei dem Einsatz von DBDs eukaryontische Zellen stimulieren kann und so zu schnellerer Zellproliferation und verstärkter Angiogenese führt, wodurch der Wundheilungsprozess verkürzt werden kann [1]. Zusätzlich wurde eine plasmaabhängige Aktivierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren berichtet [39]. In Versuchen mit Tumorzelllinien wurde dagegen gefunden, dass Krebszellen

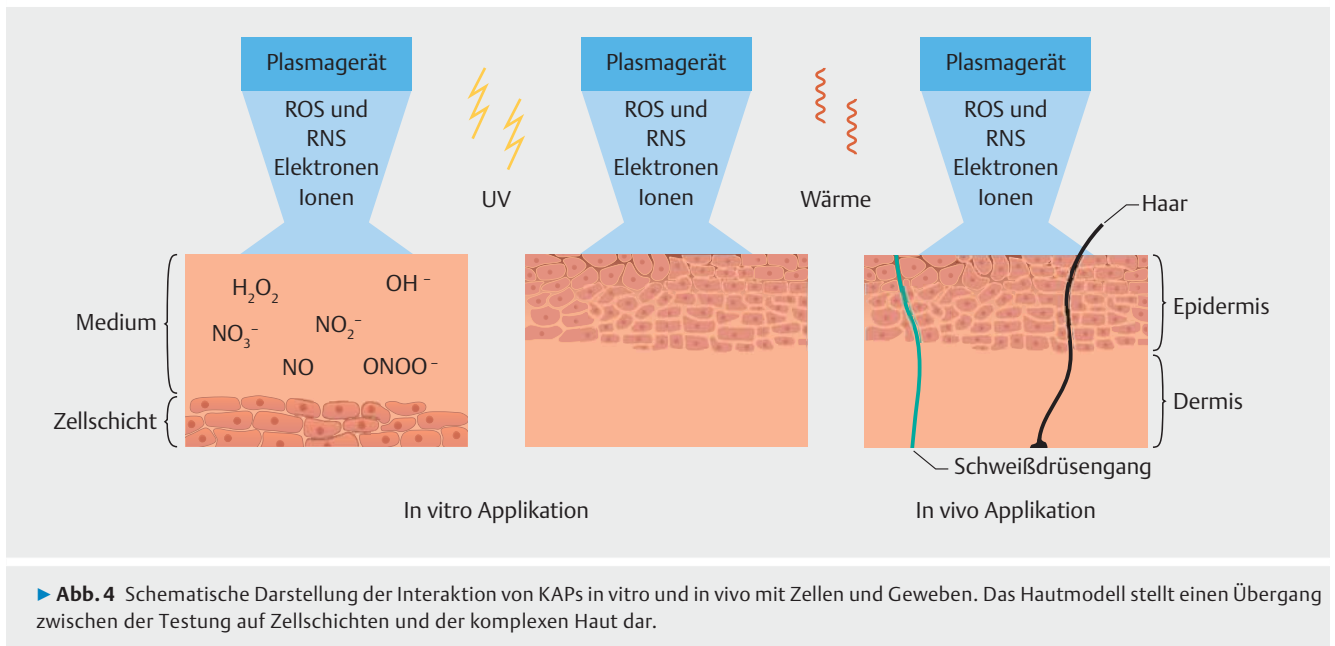
sehr viel sensitiver auf KAP reagieren als normale Zellen und KAP selektiv Apoptose bei diesen induzieren kann [5, 40].

Wirkungen von KAPs sind stark von den Bedingungen abhängig, unter denen sie untersucht werden. Einige verwendete Zelllinien sind resistenter gegenüber der Plasmabehandlung, während bei anderen Zelltypen eine Induktion der Apoptose gefunden wurde [1]. Um den Einfluss von KAPs zu untersuchen, sollte daher der Empfehlung gefolgt werden, Zelllinien oder primäre Zellen zu verwenden, die der späteren Anwendung entsprechen [41]. Darüber hinaus sind die Behandlungsbedingungen zwischen den einzelnen Studien häufig sehr unterschiedlich und reichen von isolierten experimentellen Ansätzen auf Glas oder Agar über Hautmodelle zu Tierversuchen und klinischen Beobachtungen. Außerdem erfolgt die Anwendung von KAPs unter trockenen bis halbtrockenen Konditionen oder direkt in Flüssigkeiten. Bei Letzterem reagiert das Plasma zu großen Teilen mit der Flüssigkeit selbst und die entstehenden chemischen Produkte interagieren dann mit den Proben [1]. Können die Untersuchungen zur Interaktion von KAPs nicht in vivo (Tiermodelle/Patienten) durchgeführt werden, so werden passende In-vitro-Modelle benötigt (► **Abb. 4**). Experimente können an einfachen Zellmonoschichten durchgeführt werden, wobei einerseits die erhöhte Sensitivität der Zellen unter diesen Bedingungen als auch die Interaktion des Plasmas mit dem Medium zu beachten ist. Ein höheres Maß an Komplexität kann durch den Einsatz von 3D-Hautmodellen mit einer ausdifferenzierten Epidermis und einer Fibroblasten enthaltenden dermalen Komponente erreicht werden. Wiegand et al. haben in einem solchen Modell einen Plasmajet (Tigres plasma MEF technology) und den Einfluss der Parameter Prozessgas, Eingangsleistung und Behandlungszeit untersucht [42]. Es konnte gezeigt werden, dass niedrige Plasmadosen eine gute Zellkompatibilität aufwiesen. Eine Erhöhung der Eingangsleistung und die Verlängerung der Behandlungszeit führten jedoch zu schädigenden Effekten in den 3D-Hautmodellen, erkennbar an Veränderungen in der Morphologie sowie der Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen. Es wurde außerdem beobachtet, dass Luft als Prozessgas einen stärkeren Effekt hatte als Stickstoff [42].

Klinische Anwendungen von KAPs

Klinische Anwendungen von KAPs reichen von Oberflächendekontamination zur Sterilisation von medizinischen Instrumenten über die Wundheilung sowie Hautdesinfektion und Infektionskontrolle zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen und bis zu onkologischen Anwendungen. Dabei steht die Nutzung der antimikrobiellen Eigenschaften von KAPs im Vordergrund.

Die Anwendung von KAPs in klinischen Bereichen zur Dekontamination sollte zahlreiche Vorteile gegenüber derzeit eingesetzten Verfahren wie z. B. Flüssigdesinfektion, H_2O_2 , UV etc. haben. KAPs sind effektiv, sicher und umweltfreundlich [13]. Die niedrigen Arbeitstemperaturen ermöglichen die Behandlung unterschiedlichster Objekte unabhängig von deren Zusammensetzung, z. B. Textilien, Pager, Kugelschreiber und andere Gegenstände aus dem klinischen Alltag [13].



► **Abb. 4** Schematische Darstellung der Interaktion von KAPs in vitro und in vivo mit Zellen und Geweben. Das Hautmodell stellt einen Übergang zwischen der Testung auf Zellschichten und der komplexen Haut dar.

KAPs können sowohl durch den antiseptischen Effekt als auch durch die Stimulation der Proliferation und Migration von Hautzellen, die Aktivierung oder Inhibierung von Integrin-Rezeptoren auf den Zellen und die pro-angiogene Wirkung die Wundheilung beeinflussen [34]. In einer klinischen Studie mit Patienten zur Nutzung einer DBD-Plasmaquelle (PlasmaDerm VU-2010) als adjuvante Therapie bei chronisch-venösen Beinulzera konnte gezeigt werden, dass die Behandlung sicher ist, generell gut vertragen wird und effektiv die bakterielle Belastung reduzierte [43]. Vergleichbare Ergebnisse erzielte eine klinische Studie mit dem MicroPlaSter® an infizierten chronischen Wunden, bereits durch eine einmal tägliche KAP-Behandlung für 2 bis 5 min konnte die Bakterienzahl in den Wunden im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen signifikant reduziert werden [44]. Zusätzliche förderliche Effekte auf die Wundheilung wurden in einer Studie mit Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und der Plasmaquelle „Plasmafon“ beobachtet. In der Gruppe mit KAP-Behandlung wurde ein schnellerer Wundverschluss und eine deutliche Schmerzreduktion innerhalb von 5 Tagen im Vergleich zu der unbehandelten Kontrollgruppe gefunden [11]. Dies ist vermutlich auf die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) zurückzuführen [11], welches vasodilatierend wirkt und so die Mikrozirkulation verbessern kann, direkte bakterizide Effekte aufweist und Fibroblasten sowie Endothelzellen über die Induktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren stimuliert [11]. Die erste randomisierte kontrollierte klinische Studie zu dem Effekt von KAP auf die Wundheilung untersucht die Anwendung bei standardisierten Wunden (Spalthautentnahmestellen). Deutliche Effekte bezüglich verbesserter Reepithelisierung sowie weniger Fibrinbeläge und Krustenbildung wurden beobachtet. Es trat darüber hinaus keine Wundinfektion auf [45].

KAPs sind nicht nur bei der Behandlung von chronischen Wunden ein neues innovatives Konzept, sondern könnten auch bei anderen Hauterkrankungen, bei denen bakterielle Superinfektionen eine wesentliche Rolle spielen, wie der atopischen

Dermatitis (AD), zur topischen Behandlung eingesetzt werden [11, 34]. Um den Effekt von KAP auf die Kolonisation der Haut mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen zu untersuchen, behandelten Daeschlein et al. einen Patienten mit ausgeprägter Staphylococcus aureus-Besiedelung für 3 min mit einem Plasmajet, was zu einer selektiven Eradikation dieses Pathogens führte, während die physiologische Flora mit Staphylococcus epidermidis und Staphylococcus haemolyticus intakt blieb [46]. Mertens et al. demonstrierten ebenso eine Reduktion von Staphylococcus aureus um das Zehnfache innerhalb von 2 Tagen bei einem Patienten mit AD bei Behandlung mit einer direkten DBD-Plasmaquelle. Darüber hinaus waren eine deutliche Verbesserung des Erythems und eine Reduktion des Pruritus zu beobachten [47].

KAPs können selektiv Apoptose in Tumorzellen induzieren [40]; daher könnte diese Technologie ein Potenzial in der onkologischen Therapie aufweisen oder zumindest konventionelle Therapien unterstützen [5]. Die Anwendung von KAPs in der onkologischen Therapie ist ein recht junges Forschungsgebiet. Bisher beschränkt sich die Forschung auf die Beschreibung von KAP-Effekten auf maligne Zellen in vitro und in vivo. Das Verständnis der Mechanismen ist jedoch noch limitiert und muss demnach noch weiter erforscht werden, um KAP als potenzielle Krebstherapie zu etablieren [3]. Bekannt ist, dass die Wirksamkeit von KAPs dosisabhängig und antiproportional zu der Wachstumsgeschwindigkeit der malignen Zellen ist. Untersuchungen zu den Effekten von KAP auf Zelladhäsion, Migration und Invasionskapazität haben gezeigt, dass KAP-Behandlung die Zelladhäsion verringern kann ohne Nekrose auszulösen [5]. Yan et al. stellten fest, dass viele Schlüsselfragen jedoch noch offen sind [3]. Woher kommt die Selektivität der KAP-Behandlung für maligne Zellen und was sind die genauen zellulären und molekularen Antworten von malignen bzw. normalen Zellen? Gibt es Unterschiede in der Sensitivität gegenüber KAP bei den verschiedenen Krebstypen? Gibt es generelle zelluläre

oder molekulare Marker, um die Selektivität zu beschreiben? Wenn die Unterscheidungsmechanismen bekannt sind, kann dieses Wissen genutzt werden, um die Selektivität von KAP durch Kontrolle der Erzeugung spezifischer Spezies in dem KAP-Effluenten zu erhöhen? Was sind die potenziellen toxischen Effekte von KAPs? Was ist der Vorteil der KAP-Behandlung gegenüber existierenden Therapieoptionen? Um diese Fragen zu beantworten, können Erfahrungen mit der KAP-Anwendung bei chronischen Wunden und die Entwicklung klinischer Studien zur Behandlung von Hautmalignomen mit KAPs voranbringen [5].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Lackmann JW, Bandow JE. Inactivation of microbes and macromolecules by atmospheric-pressure plasma jets. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98: 6205–6213
- [2] Tendero C, Tixier C, Tristant P et al. Atmospheric pressure plasmas: A review. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* 2006; 61: 2–30
- [3] Yan D, Sherman JH, Keidar M. Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality. *Oncotarget* 2017; 8: 15977–15995
- [4] Park GY, Park SJ, Choi MY et al. Atmospheric-pressure plasma sources for biomedical applications. *Plasma Sources Science and Technology* 2012; 21: 043001
- [5] Gay-Mimbrera J, García MC, Isla-Tejera B et al. Clinical and biological principles of cold atmospheric plasma application in skin cancer. *Adv Ther* 2016; 33: 894–909
- [6] Raiser J, Zenker M. Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications: state of the art. *J Phys D Appl Phys* 2006; 39: 3520–3523
- [7] von Woedtke T, Reuter S, Masur K et al. Plasmas for medicine. *Phys Rep* 2013; 530: 291–320
- [8] Laroussi M. Low temperature plasma-based sterilization: overview and state-of-the-art. *Plasma Process Polym* 2005; 2: 391–400
- [9] Perni S, Liu DW, Shama G et al. Cold atmospheric plasma decontamination of the pericarps of fruit. *J Food Prot* 2008; 71: 302–308
- [10] Noriega E, Shama G, Laca A et al. Cold atmospheric gas plasma disinfection of chicken meat and chicken skin contaminated with *Listeria innocua*. *Food Microbiol* 2011; 28: 1293–1300
- [11] Heinlin J, Morfill G, Landthaler M et al. Plasma medicine: possible applications in dermatology. *JDDG* 2010; 8: 968–976
- [12] Mai-Prochnow A, Murphy AB, McLean KM et al. Atmospheric pressure plasmas: Infection control and bacterial responses. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 508–517
- [13] O'Connor N, Cahill O, Daniels S et al. Cold atmospheric pressure plasma and decontamination. Can it contribute to preventing hospital-acquired infections? *J Hosp Infect* 2014; 88: 59–65
- [14] Hong YF, Kang JG, Lee HY et al. Sterilization effect of atmospheric plasma on *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* endospores. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 33–37
- [15] Hähnel M, von Woedtke T, Weltmann KD. Influence of the air humidity on the reduction of bacillus spores in a defined environment at atmospheric pressure using a dielectric barrier surface discharge. *Plasma Process Polym* 2010; 7: 244–249
- [16] Kim PY, Kim YS, Koo IG et al. Bacterial inactivation of wound infection in a human skin model by liquid-phase discharge plasma. *PLoS One* 2011; 6: e24104
- [17] Zimmermann JL, Dumler K, Shimizu T et al. Effects of cold atmospheric plasmas on adenoviruses in solution. *J Phys D Appl Phys* 2011; 44: 505201
- [18] Matthes R, Bekeschus S, Bender C et al. Pilot-study on the influence of carrier gas and plasma application (open resp. delimited) modifications on physical plasma and its antimicrobial effect against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2012; 7: 1–7
- [19] Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R et al. Skin decontamination by low-temperature atmospheric pressure plasma jet and dielectric barrier discharge plasma. *J Hosp Infect* 2012; 81: 177–183
- [20] Li YF, Taylor D, Zimmermann JL et al. In vivo skin treatment using two portable plasma devices: Comparison of a direct and an indirect cold atmospheric plasma treatment. *Clin Plasma Med* 2013; 1: 35–39
- [21] Wiegand C, Beier O, Horn K et al. Antimicrobial impact of cold atmospheric pressure plasma on medical critical yeasts and bacteria cultures. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27: 25–35
- [22] Maisch T, Shimizu T, Li YF et al. Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model in vitro. *PLoS One* 2012; 7: e34610
- [23] Daeschlein G, Napp M, von Podewils S et al. 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
- [24] Alkawareek MY, Gorman SP, Graham WG et al. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 154–160
- [25] Joshi SG, Paff M, Friedman G et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in planktonic form and biofilms: A biocidal efficacy study of non-thermal dielectric-barrier discharge plasma. *Am J Infect Control* 2010; 38: 293–301
- [26] Alkawareek MY, Algwari QT, Lavery G et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by atmospheric pressure nonthermal plasma. *PLoS One* 2012; 7: e44289
- [27] Fricke K, Koban I, Tresp H et al. Atmospheric pressure plasma: a high-performance tool for the efficient removal of biofilms. *PLoS One* 2012; 7: e42539
- [28] Julak J, Scholtz V. Decontamination of human skin by low-temperature plasma produced by cometary discharge. *Clin Plasma Med* 2013; 1: 31–34
- [29] Matthes R, Bender C, Schlüter R et al. Antimicrobial efficacy of two surface barrier discharges with air plasma against in vitro biofilms. *PLoS One* 2013; 8: e70462
- [30] Yasuda H, Miura T, Kurita H et al. Biological evaluation of DNA damage in bacteriophages inactivated by atmospheric pressure cold plasma. *Plasma Process Polym* 2010; 7: 301–308
- [31] Zimmermann JL, Dumler K, Shimizu T et al. Effects of cold atmospheric plasmas on adenoviruses in solution. *J Phys D Appl Phys* 2011; 44: 505201
- [32] Klämpfl TG, Isbary G, Shimizu T et al. Cold atmospheric air plasma sterilization against spores and other microorganisms of clinical interest. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 5077–5082
- [33] Trompeter F, Neff W, Franken O et al. Reduction of *Bacillus subtilis* and *Aspergillus niger* spores using nonthermal atmospheric gas discharges. *IEEE Trans Plasma Sci* 2002; 30: 1416–1423
- [34] Haertel B, von Woedtke T, Weltmann KD et al. Non-thermal atmospheric-pressure plasma possible application in wound healing. *Biomol Ther* 2014; 22: 477–490

- [35] Sharma A, Collins G, Pruden A. Differential gene expression in *Escherichia coli* following exposure to nonthermal atmospheric pressure plasma. *J Appl Microbiol* 2009; 107: 1440 – 1449
- [36] Schneider S, Lackmann J, Narberhaus F et al. Separation of VUV/UV photons and reactive particles in the effluent of a He/O₂ atmospheric pressure plasma jet. *J Phys D Appl Phys* 2011; 44: 295201
- [37] Schneider S, Lackmann J, Ellerweg D et al. The role of VUV radiation in the inactivation of bacteria with an atmospheric pressure plasma jet. *Plasma Process Polym* 2012; 9: 561 – 568
- [38] Stoffels E, Sakiyama Y, Graves DB. Cold atmospheric plasma: charged species and their interactions with cells and tissues. *IEEE Trans Plasma Sci* 2008; 36: 1441 – 1457
- [39] Arndt S, Unger P, Wacker E et al. Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo. *PLoS ONE* 2013; 8: e79325
- [40] Keidar M. Plasma for cancer treatment. *Plasma Sour Sci Technol* 2015; 24: 033001
- [41] Wiegand C, Hipler UC. Evaluation of biocompatibility and cytotoxicity using keratinocyte and fibroblast cultures. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22: 74 – 82
- [42] Wiegand C, Fink S, Beier O et al. Dose- and Time-Dependent Cellular Effects of Cold Atmospheric Pressure Plasma Evaluated in 3D Skin Models. *Skin Pharmacol Physiol* 2016; 29: 257 – 265
- [43] Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G et al. 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 EADV* 2015; 29: 148 – 155
- [44] Isbary G, Heinlin J, Shimizu T et al. 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: 404 – 410
- [45] Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F et al. Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Rep Reg* 2013; 21: 800 – 807
- [46] Daeschlein G, Darm K, Niggemeier M et al. Selective antistaphylococcal activity of atmospheric pressure plasma jet (APPJ) on human skin. *Second International Conference on Plasma Medicine San Antonio, Texas, USA: 2009*
- [47] Mertens N, Helmke A, Goppold A et al. Low temperature plasma treatment of human tissue. *Second International Conference on Plasma Medicine San Antonio, Texas, USA: 2009*