

# Kaltplasmatherapie – Wissenschaftliche Grundlagen

Plasmamedizin ist eine interdisziplinäre Wissenschaft, die seit einigen Jahren sehr schnell wächst. In Zeiten zunehmender Antibiotikaresistenzen werden neue Therapieformen dringend benötigt. Hier bietet sich das kalte Atmosphärendruck-Plasma (KAP) als nebenwirkungsfreie, physikalische Alternative an.

KAP besteht aus unter Spannung ionisierter Luft und enthält sowohl physikalische als auch chemische Komponenten. Entsprechend dem Druck, unter dem ein Plasma entsteht, wird es als Niederdruck-, Atmosphären-/Normdruck- oder Hochdruckplasma klassifiziert. Es kann weiter in kaltes und heißes Plasma unterteilt werden, abhängig von der Gastemperatur<sup>1,2</sup>.

Heisse Plasmen finden in der HF-Chirurgie zur Koagulation, Devitalisierung und Ablation von Gewebe breite Anwendung<sup>3</sup>. Dabei wird das Gewebe auf 50–80°C erhitzt. Kalte Atmosphärendruckplasmen (KAP) sind unter 40° Celsius warm<sup>4,5</sup> und können daher zur Sterilisation von empfindlichen Materialien aber auch direkt am Patienten zur äusserlichen Behandlung verwendet werden<sup>6</sup>.

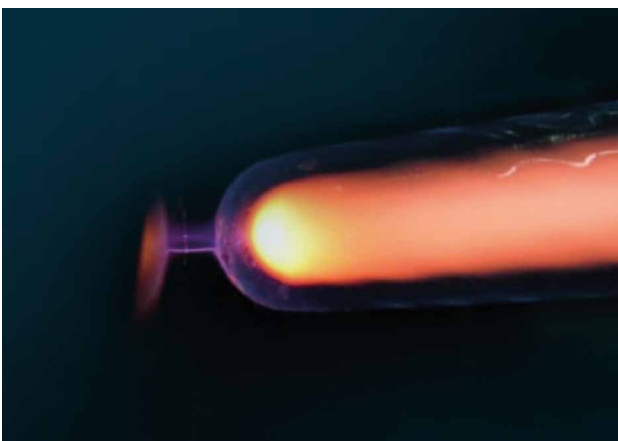


Abb. 1: Filamentäre Plasmabrücke bei der direkten Kaltplasmatechnologie

## Technologie zur Generierung von Kaltplasma

Um ein neutrales Gas in einen Plasmazustand zu ionisieren, kann man thermische Anregung, elektrische Energie oder Strahlungsenergie verwenden<sup>3</sup>. Für die medizinisch genutzten Plasmen wird meistens elektrische Energie zur Anregung benutzt<sup>5,7</sup>.

Zur Generierung des kalten Atmosphärendruck-Plasmas (KAP) gibt es viele verschiedene technische Möglichkeiten, die drei gebräuchlichsten sind folgende:

- Bei den **direkten Plasmaquellen (dKAP)** wird das Plasma zwischen Elektrode und dem Gewebe des Patienten (der Patient dient als Gegenelektrode) erzeugt. Somit hat der Patient direkten Kontakt mit dem Plasma und den ableitenden Leitungsströmen. Die am meisten genutzte Technologie für diese Kategorie sind die DBD-Quellen (dielectric barrier discharge)<sup>5</sup>. Die Elektrode ist durch eine isolierende Schicht (Dielektrikum) abgeschirmt. Als Dielektrikum wird oft Glas, Quarz, Emaille oder Plastik verwendet. Es entsteht ein Plasmafluss und gleichzeitig ein hochfrequenter, elektrischer Wechselstrom vom Gerät zur Haut des Patienten.
- Durch die dielektrische Abschirmung fließt trotz hoher Spannungen nur ein sehr geringer Leitungsstrom und das entstehende Plasma heizt sich thermisch kaum auf<sup>3</sup>. Durch die direkte Behandlung treten geladene Teilchen in Kontakt mit dem Gewebe oder den Bakterien, was zu einem schnelleren Abtöten der Bakterien führt<sup>8</sup>. Es können sowohl kleinere wie auch grössere Flächen behandelt werden.
- Die **indirekten Plasmaquellen** sind geschlossene Systeme, bei denen der Patient keinen direkten Kontakt mit dem zwischen den Elektroden erzeugten Plasma hat. Die gebräuchlichsten Systeme sind

- Jet-Anordnungen. Dabei 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 Effluent aus der Düse herausgeblasen<sup>3</sup>, es wird dabei aber fast kein elektrischer Strom zum Patienten transportiert<sup>9</sup>. Mit diesem System kann man nur kleine Flächen behandeln.
- **Hybridsysteme** (auch stille Koronarentladung genannt) kombinieren die Vorteile der direkten und indirekten Systeme. Sie verwenden z.B. eine geerdete maschendrahtförmige Elektrode, die einen sehr viel geringeren elektrischen Widerstand als Gewebe hat<sup>5</sup>. Diese Elektrode (oft eine Art Schaumstoffkissen) muss direkt auf die Haut aufgelegt werden, damit der Strom anstatt durch den Körper durch das Zwischenmedium fließt. Ein Vorteil ist, dass damit grössere Flächen behandelt werden können<sup>9</sup>. Allerdings muss man die Zwischenmedien für jeden Patienten auswechseln.

Grundsätzlich sind alle drei Gerätevarianten vergleichbar in der praktischen Anwendung und Wirkung. Alle Geräte arbeiten bei richtiger Anwendung schmerzfrei und können am nicht sedierten Patienten zur Anwendung gelangen. Die Behandlungszeiten bewegen sich im Bereich von wenigen Minuten, je nach Grösse der Fläche, die behandelt werden muss. Ein Unterschied liegt in der Tiefenwirkung, die zum Beispiel bei den direkten Kaltplasmaquellen das Stratum basale und auch noch die darunterliegenden Schichten erreicht<sup>10</sup>, was bei den indirekten Systemen nicht unbedingt der Fall ist<sup>11</sup>.

## Wirkmechanismen der Therapie mit Kaltplasma

Die verschiedenen biologischen Wirkungen des KAP beruhen auf den synergistischen Effekten<sup>12</sup> der Plasmabestandteile. Das therapeutisch nutzbare medizinische Kaltplasma besteht unter anderem aus Ionen, Elektronen, reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffradikalen (ROS und RNS), UV-Strahlung, elektrischen Feldern und reaktiven Molekülen. Mikroorganismen werden bei der Behandlung mit KAP neben anderen Mechanismen auch durch die auftretenden ROS und RNS (z.B. Ozon und Wasserstoffperoxid) abgetötet<sup>13</sup>. Die umgebenden tierischen Zellen werden nicht geschädigt, da in der natürlichen Wundheilung auch ROS

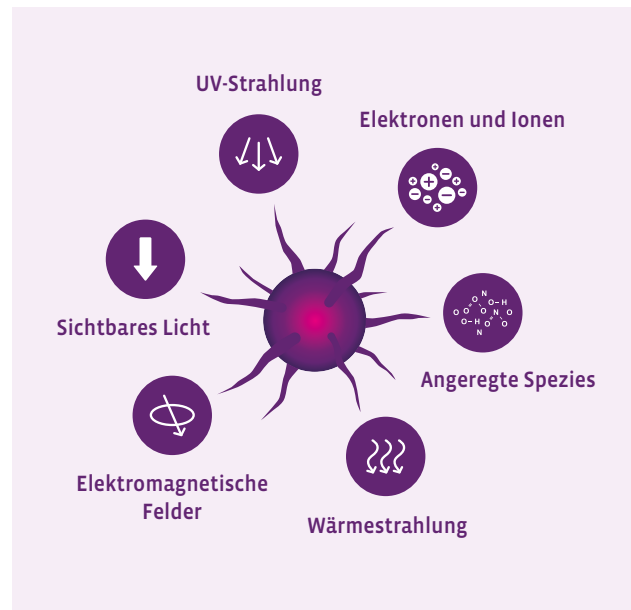


Abb. 2: Plasmabestandteile

gebildet werden und die Zellen somit über schützende Mechanismen verfügen, um den oxidativen Stress zu kompensieren<sup>4,14,15,16</sup>. Die starke antiseptische Wirkung der auf der Oberfläche und im Gewebe gebildeten Sauerstoff- und Stickstoffradikale unterliegt keiner Resistenzproblematik<sup>17,18</sup> und erzielt eine ausgeprägte Tiefenwirkung bis zum Stratum basale der Haut. KAP eignet sich daher hervorragend zur Entfernung von schädlichen Biofilmen<sup>19</sup> und multiresistenten<sup>11</sup> Bakterien auf Haut und Wunden.

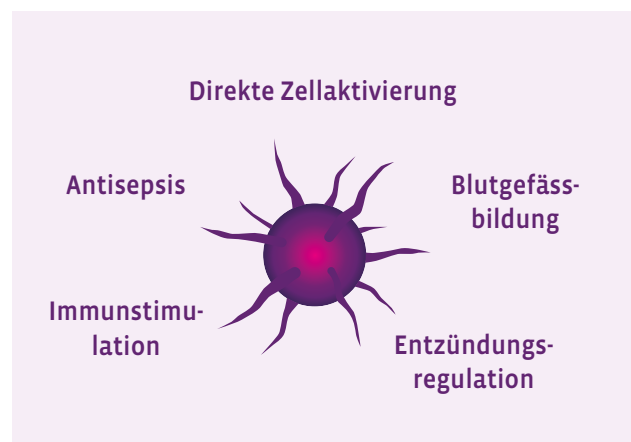


Abb. 3: Wirkungen von KAP

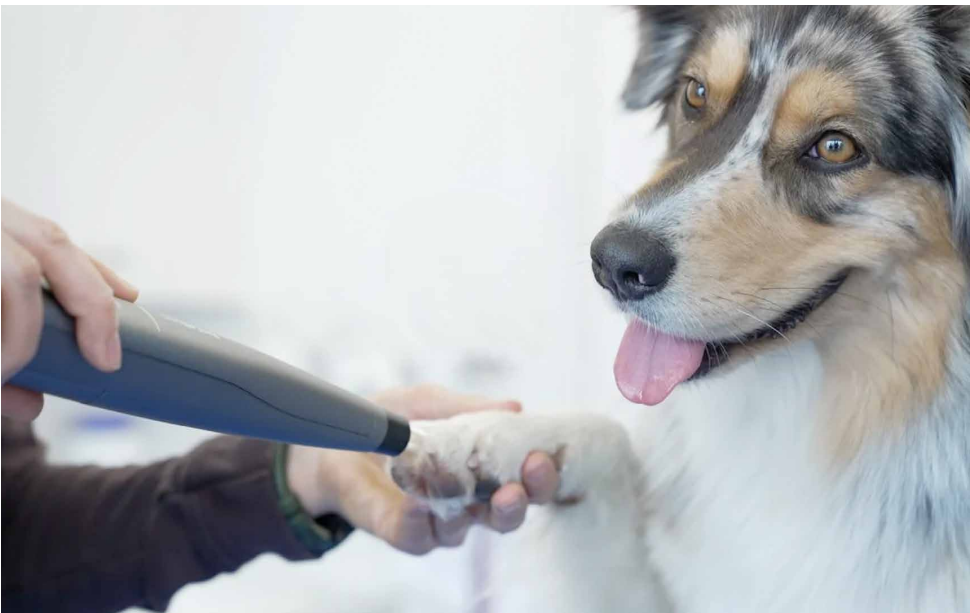


Abb. 4: KAP Anwendung am Hund

Die Wirkprinzipien bestehen aus vielen weiteren Aspekten, die insbesondere die Wundheilung erheblich verbessern:

- Es entsteht eine sofortige und anhaltende Hyperämisierung mit Bildung neuer Blutgefäße<sup>20,21</sup>, verbesserter Oxygenierung<sup>22</sup> und intensiverer Mikrozirkulation<sup>22,23</sup>.
- Der pH wird in einen für die Wundheilung förderlichen Bereich reduziert<sup>23</sup>.
- Die direkt angeregten Zellen zeigen eine gesteigerte Proliferation<sup>14</sup> und verbesserte Zellkommunikation, was Entzündungen<sup>14,21</sup> und Heilungsprozesse<sup>14,20,21,24</sup> günstig beeinflusst.
- Durch den erzeugten Debridement-Effekt wird die Wundheilung unterstützt<sup>24</sup>.
- Narben werden revitalisiert und reduziert durch gesteigerte Durchblutung<sup>22</sup> und Verbesserung der Zellstruktur<sup>14</sup>.
- Die aufs Gewebe übertragenen elektromagnetischen Impulse führen über Neurostimulation zu Schmerzreduktion und Muskelrelaxation.

## Take Home Messages

Alle Effekte sind abhängig von der Plasmadosis und Behandlungszeit. Dementsprechend sind sowohl stimulierende als auch hemmende und schädigende Effekte auf die Zellen und das Gewebe möglich<sup>4,6,14</sup>. Letzteres kann aber im Falle von Hypergranulation bei Wunden oder bei der palliativen Behandlung von Neoplasien erwünscht sein, da gezielt Apoptose herbeigeführt werden kann<sup>25</sup>.

Die Therapie mit Kaltplasma kann in vielen Fällen zumindest unterstützend helfen oder teilweise gar eine Antibiotikumtherapie obsolet machen<sup>26</sup>. Die hoch-effiziente Desinfektionsleistung<sup>27</sup> sowie die ausgezeichnete Wundheilungsförderung<sup>14,20,21,24</sup> sollte man nicht ungenutzt lassen. Falls eine zugrunde liegende Erkrankung besteht, muss diese behandelt werden, um ein Rezidiv zu vermeiden.

Die Anwendung dieser Technologie ist einfach und kann nach Einweisung auch von tiermedizinischen Praxisassistentinnen durchgeführt werden.

## Literaturnachweis

- Lackmann JW, Bandow JE. Inactivation of microbes and macromolecules by atmospheric-pressure plasma jets. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98: 6205 – 6213
- Wiegand C, Elsner P. Plasmamedizin – Kaltes Plasma zur Behandlung von Hautinfektionen. *Akt Dermatol* 2017; 43: 339–345
- Tiede R, Helmke A, Wandke D, Viöl W, Emmert S. Plasma-Derm®: kaltes Atmosphärendruckplasma als Spitzeninnovation, in: *Spitzenforschung in der Dermatologie. Innovationen und Auszeichnungen 2015*, hrsg. von der ALPHA Informations-GmbH, Lampertheim 2015, S. 70 – 80
- Weltmann K-D, Metelmann H-R and von Woedtke Th: Low temperature plasma applications in medicine. *Europhysics News (EPN)* 47(5-6): 39-42, 2016. DOI: 10.1051/epn/2016507
- Gay-Mimbrera J, Garcia MC, Isla-Tejera B, Rodero-Serrano A, Garcia-Nieto AV, Ruano J. Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. *Adv Ther.* 2016 Jun;33(6):894-909. PMID: 27142848. doi: 10.1007/s12325-016-0338-1
- Haertel B, von Woedtke T, Weltmann K-D, Lindequist U. Non-thermal atmospheric-pressure plasma possible application in wound healing. *Biomol Ther (Seoul)*. 2014 Nov;22(6):477-90. PMID: 25489414. doi: 10.4062/biomolther.2014.105
- Kalghatgi S, Kelly CM, Cerchar E, Torabi B, Alekseev O, Fridman A, Friedman G, Azizkhan-Clifford J. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS One*. 2011 Jan 21;6(1):e16270. PMID: 21283714. doi: 10.1371/journal.pone.0016270
- Fridman G, Brooks AD, Balasubramanian M, Fridman A, Gutsol A, Vasilets VN, et al. Comparison of direct and indirect effects of non-thermal atmospheric-pressure plasma on bacteria. *Plasma Process Polym.* 2007;4:370–5
- Dong MG, Kroesen G, Morfill G, Nosenko T, Shimizu T, van Dijk J, Zimmermann JL. Plasmamedizin: an introductory review. *New Journal of Physics* 11. 2009, 115012. doi: 10.1088/1367-2630/11/11/115012
- Ding C, Huang P, Feng L, Jin T, Zhou Y, He Y, Wu Z, Liu Y. Immediate intervention effect of dielectric barrier discharge on acute inflammation in rabbit's ear wound, *AIP Advances* 10. 2020, 025008. doi: 10.1063/1.5139953
- Maisch T, Shimizu T, Li Y-F, Heinlin J, Karrer S, Morfill G, Zimmermann J. 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. PMID: 22558091. doi: 10.1371/journal.pone.0034610
- Laroussi, M., 2005. Low temperature plasma-based sterilization: overview and state-of-the-art. *Plasma Processes and Polymers* 2, 391–400
- Joshi SG, Cooper M, Yost A, Paff M, Ercan UK, Fridman G, Friedman G, Fridman A, Brooks AD. Nonthermal dielectric-barrier discharge plasma-induced inactivation involves oxidative DNA damage and membrane lipid peroxidation in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1053-62. PMID: 21199923. doi: 10.1128/AAC.01002-10
- von Woedtke T, Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Weltmann K-D. Plasma medicine: a field of applied redox biology. *In Vivo.* Jul-Aug 2019;33(4):1011-1026. PMID: 31280189. doi: 10.21873/invivo.11570
- Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000 Dec;279(6):L1005-28. PMID: 11076791. doi: 10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005
- Fridman G, Friedman G, Gutsol A, Shekhter AB, Vasilets VN, Fridman A. *Applied Plasma Medicine.* *Plasma Process. Polym.* 2008, 5, 503-533. doi: 10.1002/ppap.200700154
- Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, Zimmermann JL, 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 Aug;167(2):404-10. PMID: 22385038. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10923.x
- Matthes R, Assadian O, Kramer A. Repeated applications of cold atmospheric pressure plasma does not induce resistance in *Staphylococcus aureus* embedded in biofilms. *GMS Hyg Infect Control.* 2014 Sep 30;9(3):Doc17. PMID: 25285261. doi: 10.3205/dgkh000237
- Cornell KA, Benfield K, Berntsen T, Clingerman J, Croteau A, Goering S, Moyer D, Provost M, White A, Plumlee D, Oxford JT, Browning J. A Cold Atmospheric Pressure Plasma Discharge Device Exerts Antimicrobial Effects. *Int J Latest Trends Eng Technol.* 2020 Jan;15(3):036-41. PMID: 32219149
- Chatraie M, Torkaman G, Khani M, Salehi H, Shokri B. In vivo study of non-invasive effects of non-thermal plasma in pressure ulcer treatment. *Sci Rep.* 2018 Apr 4;8(1):5621. PMID: 29618775, doi: 10.1038/s41598-018-24049-z
- Schmidt, A.; von Woedtke, T.; Vollmar, B.; Hasse, S.; Bekeschus, S. Nrf2 signaling and inflammation are key events in physical plasma-spurred wound healing. *Theranostics.* 2019, 9, 1066–1084
- Schmidt A, Liebelt G, Striesow J, Freund E, von Woedtke T, Wende K, Bekeschus S. The molecular and physiological consequences of cold plasma treatment in murine skin and its barrier function. *Free Radic Biol Med.* 2020 Dec;161:32-49. PMID: 33011275, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.026
- Heuer K, Hoffmanns MA, Demir E, Baldus S, Volkmar CM, Röhle M, Fuchs PC, Awakowicz P, Suschek CV, Opländer C. The topical use of non-thermal dielectric barrier discharge (DBD) nitric oxide related effects on human skin. *Nitric Oxide.* 2015 Jan 30;44:52-60. PMID: 25435001. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.015
- Kramer A, Hubner N-O, Weltmann K-D, Lademann J, Ekkernkamp A, Hinz P, Assadian O. Polypragmasia in the therapy of infected wounds – conclusions drawn from the perspectives of low temperature plasma technology for plasma wound therapy. *GMS Krankenhaushyg Interdisziplinär.* 2008 Nov 3;3(1):Doc13. PMID: 20204115
- Kramer A, Hübner N-O, Assadian O, Below H, Benkhail H, Bröker B, Ekkernkamp A, Weisenbeiss W, Hammann A, Hartmann B, Heidecke C-D, Hinz P, Koban I, Koch S, Kocher T, Lademann O, Lerch M, Maier S, Matthes R, Müller G, Partecke I, Rändler C, Weltmann K-D, Zygmunt M. Chancen und Perspektiven der Plasmamedizin durch Anwendung von gewebekompatiblen Atmosphärendruckplasmen (Tissue Tolerable Plasmas, TTP). *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2009, Vol. 4(2), ISSN 1863-5245
- Nosenko T, Shimizu T, Morfill GE. Designing plasmas for chronic wound disinfection. *New Journal of Physics* 11. 2009, 115013. doi: 10.1088/1367-2630/11/11/115013
- Fridman G, Shereshevsky A, Peddinghaus M, Gutsol A, Vasilets V, Brooks A, Balasubramanian M, Friedman G, Fridman A. *Bio-Medical Applications of Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma.* 37th AIAA Plasmadynamics and Lasers Conference. 2006. San Francisco, California