

Hautarzt 2020 · 71:855–862

<https://doi.org/10.1007/s00105-020-04696-y>

Online publiziert: 30. September 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Emmert¹ · A. van Welzen¹ · K. Masur² · T. Gerling² · S. Bekeschus² · C. Eschenburg³ · P. Wahl⁴ · T. Bernhardt¹ · M. Schäfer¹ · M. L. Semmler¹ · N. Grabow⁵ · T. Fischer¹ · A. Thiem¹ · O. Jung¹ · L. Boeckmann¹¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland² ZIK plasmatis, Leibniz Institut für Plasmaforschung und Technologie e. V. (INP), Greifswald, Deutschland³ Orthopädie-Technik-Service aktiv GmbH, Greifswald, Deutschland⁴ Diaspective Vision GmbH, Pepelow, Deutschland⁵ Institut für Biomedizinische Technik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

Kaltes Atmosphärendruckplasma zur Behandlung akuter und chronischer Wunden

Bei akuten Wunden wird zumeist ein primärer Wundverschluss angestrebt. Bei chronischen Wunden ist diese Selbstheilung durch Störungen in mindestens einer der 3 Wundheilungsphasen deutlich retardiert. Therapiestrategien zielen hier neben der Antisepsis auch auf wundheilungsaktivierende Maßnahmen und Prozeduren. Dennoch persistieren derartige Wunden trotz dieser Bemühungen oft über Monate bis Jahre. Deshalb bedarf es einfach anzuwendender, additiv wirkender, heilungsfördernder Interventionen. Diese könnten zukünftig Behandlungszeiträume und die damit verbundenen Behandlungskosten stark reduzieren. Kaltes Atmosphärendruckplasma (KAP) mit seinen multimodalen Wirkmechanismen stellt eine derartige innovative Behandlungsmethode dar. KAP reduziert die Bakterienlast der Wunde und initiiert den ins Stocken geratenen Heilungsprozess wieder [4, 31]. Der Plasmacocktail besteht aus freien Elektronen und Ionen, UV-Strahlung, elektrischen Feldern und reaktiven Gass-

pezies, die unterschiedliche biologische Wirkungen zur Hautregeneration in einer bis zu 90-sekündlichen Behandlung entfalten.

Wundheilung

In der westlichen Welt sind Millionen von Menschen von einer gestörten Wundheilung betroffen, was sowohl für die betroffenen Patienten als auch für das Gesundheitssystem eine große Belastung darstellt [30]. Trotz einer Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten [37] stellt die Therapie von chronischen Wunden aufgrund der oftmals unbefriedigenden Ergebnisse weiterhin eine große Herausforderung dar [13]. Die Behandlung von Wunden beinhaltet in einem ersten Schritt die vollständige Entfernung von avitalem Gewebe, Nekrosen, Belägen und/oder Fremdkörpern durch periodische Wundreinigung oder chirurgisches Débridement [21]. Bei der Behandlung stehen verschiedene regenerative Konzepte wie Wundtherapeutika auf Kollagen- oder Zellulosebasis mit und ohne antibakterielle Beschichtung (z. B. Silber) sowie neue Konzepte wie die Plasmatherapie zur Auswahl [7, 26, 34].

Die Wundheilung kann grob untergliedert in 3 Phasen eingeteilt werden:

- Exsudationsphase,
- Granulationsphase und
- Epithelisierungsphase [7].

In der Exsudationsphase (Reinigungsphase) kommt es zur verstärkten Exsudation von Blutplasma und damit zur Einwanderung von Makrophagen und Granulozyten, die nekrotisches Gewebe abbauen und ein antimikrobielles Milieu schaffen. Die anschließende Granulationsphase (Proliferationsphase) ist durch die Bildung von Granulationsgewebe und Neovaskularisierung charakterisiert. In der abschließenden Epithelisierungsphase (Regenerationsphase) kommt es zur Ausreifung und Umstrukturierung der Kollagenfasern und zum Einwandern von Epithelzellen vom Wundrand und somit zum Verschluss der Wunde [26]. Eine Wunde der Haut mit einem Integritätsverlust einer oder mehrerer darunterliegender Strukturen und fehlender Abheilung innerhalb von 8 Wochen wird als chronische Wunde definiert [21].

Vor diesem Hintergrund werden komplexe Anforderungen an die Forschung und Entwicklung neuartiger Wundtherapeutika gestellt. Einerseits muss eine ausreichende Biokompatibilität der verwendeten Materialien sichergestellt werden, andererseits sollte die Wundtherapie die Regeneration unterstützen, biologisch aktiv sein sowie antiseptisch z. B. durch Silberbeschichtungen wirken. Wunden der Haut sind oftmals bakteriell stark kontaminiert, wodurch die Wundheilung deutlich erschwert wird. So scheitern aktuell viele

Einzelne kurze Passagen des Textes wurden bereits in ähnlicher Form u. a. in einer kürzlich erschienenen Publikation [4] unserer Arbeitsgruppe in *Der Hautarzt* publiziert: Boeckmann L., Bernhardt T., Schäfer M., Semmler M.L., Kordt M., Waldner A.C., Wendt F., Sagwal S., Bekeschus S., Berner J., Kwiatek E., Frey A., Fischer T., Emmert S.; Current indications for plasma therapy in dermatology. *Hautarzt*, 2020; 71:109–113.



Abb. 1 ◀ PlasmaDerm-Gerät (CINOGY GmbH, Duderstadt)

Ansätze daran, die Kontamination mit Mikroorganismen zu bekämpfen, ohne gleichzeitig eine schädigende Wirkung auf regenerative Zellen auszuüben [34].

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 zu einem neutralen Gas wird der Plasmazustand erzeugt. Physikalische Plasmen lassen sich in thermische (heiße) oder nichtthermische (kalte) Plasmen einteilen.

Seit Jahrzehnten finden bereits thermische Plasmen Anwendung in der Industrie. Sie werden z. B. zur Oberflächenbehandlung oder zum Schneiden von verschiedensten Materialien verwendet. Thermische Plasmen werden auch in der Medizin seit mehr als 20 Jahren eingesetzt. Sie sind die gängigste Methode der endoskopischen Gewebekoagulation [28] und dienen der Blutstillung bei operativen Eingriffen. Thermische Plasmen werden auch zur Devitalisierung und Ablation von Gewebe, z. B. Entfernung von Tumoren in der Blase [27], Behandlung von Warzen, aktinischen Keratosen, Hämangiomen [5] oder Behandlung von vergrößerten Nasenmuscheln [2] eingesetzt. Da thermische Plasmen sehr hohe Temperaturen erreichen können, sind sie nicht für die schonende Anwendung auf

lebenden Zellen, Geweben oder temperatursensitiven medizinischen Instrumenten geeignet.

Für derartige biomedizinische Anwendungen sind nur biokompatible nichtthermische, kalte Plasmen geeignet. Kalte Atmosphärendruckplasmen enthalten eine komplexe Mischung aus unterschiedlichen 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 elektrische Felder. Diese Komponenten wirken synergistisch auf das zu behandelnde Material oder Gewebe und entfalten so gleichzeitig eine Reihe unterschiedlicher biologischer Wirkungen. Durch die Plasmaapplikation können antientzündliche, juckreizstillende, antimikrobielle, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde, aber auch proapoptische, tumorzellabtötende Effekte mit einer einzigen Behandlung erreicht werden [12, 33].

Grundsätzlich können 2 Arten der Generierung von kaltem Atmosphärendruckplasma unterschieden werden:

1. Geräte, die auf Barrierenentladungen basieren (DBE [dielektrisch behinderte Entladung]-Quellen) und
2. Jetplasmen [39].

Die Barrierenentladung oder auch DBE besteht generell aus 2 flächigen Elektroden, wobei die eine Elektrode durch eine isolierende Schicht (Dielektrikum) ab-

geschirmt ist. Dadurch fließt trotz hoher Spannungen nur ein sehr geringer Leistungsstrom, und das entstehende Plasma heizt sich thermisch kaum auf. Nach diesem Prinzip ist auch das neu entwickelte PlasmaDerm-Gerät konzipiert (CINOGY GmbH, Duderstadt, Deutschland; ◼ **Abb. 1**). Mit dieser Quelle lassen sich größere Flächen von einigen Quadratzentimetern 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, das durch das Anlegen einer hohen Spannung an die Elektroden ionisiert wird. Mit dem Gasfluss wird das Plasma als sog. Effluent aus der Düse herausgeblasen. Bei derartigen Geräten können verschiedene Gase verwendet werden (z. B. Helium, Argon oder Luft), was wiederum in gewissen Grenzen eine Variabilität der Komposition der Plasmabestandteile ermöglicht. Weiterhin können Plasmajets aufgrund ihrer Spaltgängigkeit präzise in kleinste Lücken und Poren geleitet werden. Ein gutes Beispiel hierfür ist der kalte Atmosphärendruck-Plasmajet kINPen MED (neoplas tools GmbH, Greifswald, Deutschland; ◼ **Abb. 2**), der Argon als Arbeitsgas verwendet.

Auf der Basis umfangreicher Anwendungsbeobachtungen und klinischer Studien konnten im Jahr 2013 in Deutschland die beiden genannten Geräte PlasmaDerm und kINPen MED als die weltweit ersten Plasmageräte zur Behandlung von chronischen Wunden und erregungsbedingten Erkrankungen der Haut als Medizinprodukte der Klasse IIa CE-zertifiziert und damit für den Einsatz in der Klinik zugelassen werden.

Mit kalten Atmosphärendruckplasmen (KAP) können antimikrobielle, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde Effekte mit einer einzigen Behandlung erreicht werden [32]. In Bezug auf die Anwendungsmöglichkeiten von KAP in der Dermatologie wurden insbesondere auf dem Gebiet der Desinfektion und Wundheilung bereits zahlreiche Studien durchgeführt, aber auch zur Linderung von Schmerz und Juckreiz, zur Behandlung von atopischen Ekzemen,

Hautarzt 2020 · 71:855–862 <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04696-y>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Emmert · A. van Welzen · K. Masur · T. Gerling · S. Bekeschus · C. Eschenburg · P. Wahl · T. Bernhardt · M. Schäfer · M. L. Semmler · N. Grabow · T. Fischer · A. Thiem · O. Jung · L. Boeckmann

Kaltes Atmosphärendruckplasma zur Behandlung akuter und chronischer Wunden

Zusammenfassung

Hintergrund. Neben akuten Wunden durch Traumen oder chirurgische Eingriffe stellen chronische Wunden eine relativ große, heterogene Erkrankungsgruppe dar. Dazu zählen Beinulzera, bei denen die venöse Genese die der arteriellen Genese deutlich übertrifft, aber auch das diabetische Fußsyndrom und Druckulzera. Aufgrund der Therapieresistenz v. a. chronischer Wunden werden dringend weitere, additiv wirksame Therapieoptionen benötigt. Die zusätzliche Behandlung mit kaltem Atmosphärendruckplasma (KAP) stellt eine derartige innovative Option dar.

Fragestellung. Betrachtet wird die Wirkung von Kaltplasma auf die Heilung akuter und chronischer Wunden, und es wird der aktuelle Stand der Forschung aufgezeigt.

Material und Methoden. Literatur zur Anwendung von KAP zur Wundbehandlung wurde gesichtet und als Übersichtsarbeit zusammengefasst.

Ergebnisse. Mit einer KAP-Behandlung können mehrere wundheilungsfördernde Effekte in einer Anwendung erzielt werden. Zum einen besitzt KAP eine starke und breite antimikrobielle Aktivität auch gegen Biofilm. Zum anderen mediiert der Plasmacocktail, der aus reaktiven Stickstoff- und Sauerstoffspezies, UV und geladenen Teilchen (Stromfluss) besteht, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde sowie antiinflammatorische Effekte. Eine deutliche Reduktion der Keimbeseidlung und eine schnellere Wundheilung

konnten in kontrollierten Studien bereits klar nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen. Die mittlerweile umfassende Studienlandschaft mit strukturierten Fallberichten und randomisierten Fall-Kontroll-Studien lässt den Schluss zu, dass KAP zur Wundbehandlung sicher, effektiv und einfach einsetzbar ist. Die Anwendung von KAP zur Wundbehandlung hat vereinzelt bereits den Einzug in die klinische Routine gefunden.

Schlüsselwörter

Wundheilung · Plasmamedizin · Desinfektion · Gewebeneubildung · Durchblutungsförderung

Cold atmospheric pressure plasma for the treatment of acute and chronic wounds

Abstract

Background. Besides acute wounds (through trauma or surgical interventions), chronic wounds comprise a relatively large and heterogeneous group of diseases. These include leg ulcers with venous disease greatly prevailing arterial disease, diabetic foot syndrome, and pressure ulcers. Due to a considerable treatment resistance against such therapies, new and effective, additive treatment options especially for chronic wounds are needed. Wound treatment with cold atmospheric plasma (CAP) constitutes such an innovative option.

Objectives. Current research regarding the efficacy of cold plasma for healing of acute and chronic wounds is summarized.

Materials and methods. The literature on CAP applications in wound healing has been screened and reviewed.

Results. With CAP, several effects that promote wound healing can be simultaneously applied in one application. On the one hand, CAP exerts a strong and broad antimicrobial activity against biofilm. On the other hand, the plasma cocktail, which consists of reactive nitrogen and oxygen species, UV, and charged particles (electrical current), mediates tissue-stimulating, blood flow-promoting, and anti-inflammatory effects. Marked germ reduction on wounds and accelerated wound healing have already been convincingly demonstrated in controlled clinical studies.

Conclusions. The comprehensive CAP study landscape with structured case report summaries and randomized case-control studies allows the conclusion that CAP is safe, effective, and easy to handle for wound treatment. The utilization of CAP in addition to standard wound treatments is starting to enter routine clinical practice.

Keywords

Wound healing · Plasma medicine · Disinfection · Tissue regeneration · Blood flow enhancement

Ichthyosis/Hautbarrierestörungen und Narben liegen positive Plasmaeffekte vor [3, 4, 14, 38].

» Mit KAP können antimikrobielle, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde Effekte erzielt werden

Ein besonderer Fokus liegt derzeit auch in der Forschung zur Behandlung von Haut-

tumoren mit KAP bzw. KAP in Kombination mit weiteren Behandlungsansätzen [3, 29]. Die biologischen Effekte von KAP sind zu einem großen Teil von den in der Gasphase plasmagenerierten reaktiven Spezies abhängig, die auf die Zellen einwirken und dort mit Proteinen und Lipiden reagieren können. Reaktive Sauerstoffspezies wie Ozon Hydroxylradikale, Superoxid und Singulett-sauerstoff sowie reaktive Stickstoffspezies wie Stickstoffoxide und Peroxynitrit scheinen im

Wesentlichen die aktiven Wirkvermittler zustellen [31, 38].

Antimikrobielle Eigenschaften von kaltem Atmosphärendruckplasma

Die antimikrobiellen Eigenschaften von KAP waren die ersten biomedizinischen Effekte, die im Rahmen des plasmamedizinischen Einsatzes von KAP in verschiedenen Arbeitsgruppen weltweit untersucht wurden. Dabei zeigte sich das Po-



Abb. 2 ◀ kINPen MED-Plasmajet (neoplastools GmbH, Greifswald)

tenzial von KAP als effektives Mittel zur Desinfektion. KAP wirkt v. a. auf Bakterien, auch auf antibiotikaresistente Stämme und auf Dermatophyten letal, ohne dass bisher Resistenzen in relevantem Umfang gesehen wurden. So erwies sich z. B. eine 2-minütige KAP-Behandlung als ausreichend, um eine Reihe von Bakterien inklusive wichtiger bekannter Haut- und Wundpathogene wie *Escherichia coli*, A-Streptokokken, Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Pseudomonas aeruginosa* abzutöten [9]. Des Weiteren konnte die letale Wirkung von KAP auf klinisch relevante Pilze in vitro nachgewiesen werden [10]. Eine signifikante Reduktion von Bakterien und Pilzen konnte ebenfalls an Nagelmodellen mit einer Pilzinfektion (Onychomykose) gezeigt werden [40]. In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie mit 37 Patienten wurde die Wirkung von KAP bei der Behandlung einer schmerzhaften Hautinfektion – ausgelöst durch das Varizella-Zoster-Virus – untersucht [18]. Es zeigte sich, dass eine 5-minütige KAP-Behandlung über 5 Tage innerhalb 1 Woche sicher und schmerzlos ist und effektiv die initiale Heilung des Herpes zoster verbessert. Insgesamt konnten vielversprechende Effekte von KAP bezüglich der antimikrobiellen Wirkung – ohne Entwicklung von Resistenzen der Mikroorganismen gegen die Behandlung – nachgewiesen werden. Insbesondere klinische Studien zeigten dann eine signifikante Keimreduktionen auf behandelten Wunden als direkte Folge einer Plasmabehandlung [6, 16, 17]. Folglich stellt KAP eine effektive Metho-

de zur Desinfektion der Haut und von Wunden dar.

Kaltes Atmosphärendruckplasma zur Förderung der Wundheilung

In einer Reihe von kleineren Studien und Fallberichten wurde die Sicherheit und Wirkung einer KAP-Behandlung bei chronischen und akuten Wunden untersucht (Tab. 1). Dabei verfolgten die ersten Untersuchungen primär das Ziel, die Sicherheit der verschiedenen Plasmaquellen und die Wirkung in Bezug auf die Reduktion der bakteriellen Last zu untersuchen. Nur wenige Studien hatten als primären Endpunkt eine verbesserte Wundheilung. Unsere Arbeitsgruppe hat die erste monozentrische, zweiarmige, offene, prospektive und kontrollierte Studie zur Behandlung chronischer Beinulzera mit dem PlasmaDerm VU-2010 (dielektrische Barrierenentladung) durchgeführt [6]. In diese Pilotstudie wurden 14 Patienten eingeschlossen und in 2 vergleichbare Gruppen geteilt. Eine Gruppe erhielt die übliche Standardwundversorgung, während die Patienten der anderen Gruppe zusätzlich mit KAP behandelt wurden. In beiden Gruppen zeigte sich eine Reduktion der Wundgröße um etwa 50%, wobei nach 3 Wochen eine schnellere und stärkere Reduktion der Wundgröße in der mit Plasma behandelten Gruppe beobachtet wurde. Bei 1 Patienten in der mit Plasma behandelten Gruppe kam es zur kompletten Heilung der Wunde. Weitere prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien mit

einer anderen Plasmaquelle (MicroPlaster, Plasmajet, Vorgänger des SteriPlaster, Adtec Healthcare [Hounslow, UK]) mit 36 bzw. 24 Patienten zeigten eine signifikante Reduktion der bakteriellen Last in KAP-behandelten chronischen Wunden [16, 17]. Eine folgende retrospektive Betrachtung der Patienten aus diesen beiden Studien deutet auf eine verbesserte Wundheilung durch KAP insbesondere bei chronisch venösen Ulzera hin [19]. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde die Wirkung eines Plasmajets (kINPen MED) mit der einer Octenidin-Behandlung verglichen [35]. Es zeigte sich ein ähnlicher antibakterieller Effekt mit KAP wie in der Octenidin-Gruppe. Eine ähnliche Studie mit 34 Patienten demonstrierte Vorteile einer sequenziellen Behandlung mit KAP und Octenidin gegenüber einer Behandlung mit nur einem der beiden antiseptischen Ansätze [20]. In den oben genannten Studien wurde die Wundheilung entweder als sekundärer Endpunkt oder retrospektiv betrachtet. In einer 50 Patienten umfassenden, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie hingegen wurde gezielt die Größe von Druck-induzierten Ulzera betrachtet, wobei eine signifikant verbesserte Heilung in der KAP-behandelten Gruppe gegenüber der mit Standardtherapie behandelten Kontrollgruppe gezeigt werden konnte [8]. Einzelne Fallbeispiele unter anderem aus unserer Klinik ergaben beeindruckende Ergebnisse bei der Heilung chronischer Wunden nach Behandlung mit KAP [11].

» Plasmabehandelte Wunden zeigten eine signifikante Verbesserung des Heilungsprozesses

Neben Studien zu chronischen Wunden wurde auch die Wirkung von KAP auf akute Wunden untersucht. So wurden z. B. Spalthautwunden randomisiert zur Hälfte mit KAP und zur Hälfte mit Placebo behandelt und der Heilungsverlauf von unabhängigen Experten verblindet beurteilt [15]. Hier wurde ab dem zweiten Tag nach Behandlung eine signifikant verbesserte Heilung nach KAP

Tab. 1 Studien und Fallberichte zur Anwendung von kaltem Atmosphärendruckplasma (KAP) bei chronischen und akuten Wunden

Referenz	Plasmaquelle	Studienteilnehmer
<i>Chronische Wunden</i>		
Isbary et al. [17]	MicroPlaSter α	36
Isbary et al. [16]	MicroPlaSter α/β	24
Isbary et al. [19]	MicroPlaSter α/β	70
Klebes et al. [20]	kINPen	34
Brehmer et al. [6]	PlasmaDerm	14
Ulrich et al. [35]	kINPen	16
Chuangsuwanich et al. [8]	BIOPlasma jet	50
Stratmann et al. [31]	kINPen	65
Moelleken et al. [24]	MicroPlaSter α/β	37
<i>Akute Wunden</i>		
Metelmann et al. [23]	kINPen	5
Metelmann et al. [22]	kINPen	5
Heinlin et al. [15]	MicroPlaSter β	34
Vandersee et al. [36]	kINPen	6
Van Welzen et al.	PlasmaDerm-Pflaster	10

Hersteller: MicroPlaSter α/β : Fa. Adtec Plasma Technology/Adtec Europe, Hounslow, UK; kINPen: Fa. neoplas tools GmbH Greifswald; PlasmaDerm: Fa. CINOGY GmbH, Duderstadt; BIOPlasma jet: Fa. Photobiocare company, Nonthaburi, Thailand

im Vergleich zu Placebo nachgewiesen. In einem Fallbericht wurde die Induktion (ablative Laserbehandlung) und Behandlung von je 4 sterilen akuten Wunden (10 s KAP, 3-mal 10 s KAP, 30 s KAP bzw. unbehandelt) bei 5 Probanden beschrieben [23]. Die Behandlung für 3-mal 10 s und 1-mal 30 s zeigte die besten Ergebnisse sowohl in der frühen Wundheilung als auch 6 bzw. 12 Monate nach Behandlung [22]. Eine statistisch signifikante Verbesserung von Vakuum-generierten Wunden wurde nach Behandlung mit KAP im Vergleich zu anderen Gruppen (ohne Behandlung, Octenidin oder sequenziell KAP und Octenidin) beobachtet [36]. Trotz dieser multiplen Hinweise auf einen positiven Einfluss von KAP auf die Wundheilung kam eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass auf Grundlage bisheriger Studien keine signifikant verbesserte Wundheilung im Vergleich zur Standardtherapie durch die KAP-Behandlung erzielt wird [1]. In dieser Metaanalyse wurden allerdings nur 4 der oben beschriebenen Studien betrachtet [6, 15, 19, 35]. In diesen Studien kamen 3 verschiedene Plasmaquellen zum Einsatz, und es wurden sowohl chronische Wunden als auch aku-

te Wunden behandelt. Insbesondere die Arbeit von Chuangsuwanich et al., die als primären Endpunkt die Wundheilung/Wundgröße betrachtet hat und einen signifikanten Effekt der KAP-Behandlung zeigen konnte, wurde in der Metaanalyse nicht berücksichtigt [8]. Auch die Anzahl an Patienten, die insgesamt mit in die Analyse eingeflossen ist, ist mit 131 noch sehr gering. Diese Lücke wurde für die KAP-Behandlung von chronischen Wunden mit der im Jahr 2020 erschienenen prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, verblindeten Multicenterstudie von Stratmann et al. [31] eindrucksvoll geschlossen. Insgesamt wurden 65 chronische Wunden bei 45 Patienten mit diabetischem Fußulkus mit einer modernen Standardwundversorgung behandelt; 33 Wunden wurden zusätzlich mit KAP therapiert, die anderen 32 Wunden erhielten eine KAP-Placebobehandlung (kINPen MED mit Gasfluss ohne Plasmazündung). Die Autoren fanden sowohl eine stärkere Wundflächenverkleinerung als auch eine kürzere Zeit bis zur Wundverkleinerung mit der Plasmabehandlung. Plasmabehandelte Wunden zeigten eine signifikante Verbesserung des Heilungsprozesses – gemessen daran, dass sie

früher eine signifikante Reduktion der Wundfläche sowohl von 10% als auch 20% erreichten. Dies war unabhängig von der Verringerung der Bakterienlast und vom Infektionsstatus. Diese multizentrische Studie belegt damit erstmals klar den regenerativen, wundheilungsfördernden Effekt einer KAP-Behandlung.

Die Studie von Moelleken et al. [24] konnte dies ebenfalls belegen und darüber hinaus zeigen, dass eine Behandlungsfrequenz mit Plasma 1-mal pro Woche genauso effektiv ist wie 3-mal pro Woche. Insgesamt wurden 37 Patienten behandelt. Es konnte dieselbe Wundflächenreduktion bei 1-mal pro Woche ($n=14$) und 3-mal pro Woche ($n=13$) KAP-Behandlung gezeigt werden. In der Patientengruppe, die kein KAP erhielt ($n=10$), nahm die Wundgröße sogar zu. Darüber hinaus war die Reduktion der Bakterienlast bei der Behandlung 1-mal pro Woche sogar größer als bei der 3-maligen Behandlung.

Objektivierung der Wundheilung mittels spektraler Bildgebung

Seit 2016 stellt die Plasmabehandlung einen festen Bestandteil der komplexen multimodalen Wundbehandlung im Wundzentrum der Universitäts-Hautklinik Rostock dar. Eine Verbesserung der initialen Wundheilung geht mit keinerlei Nebenwirkungen einher, was eine hohe Patientenzufriedenheit mit sich bringt. Allerdings fehlen bis heute objektive Parameter, die den Erfolg einer Wundbehandlung frühzeitig anzeigen. Deshalb arbeiten wir mit dem Start-up DiaspectiveVision GmbH (Am Salzhaff/Pepelow) zusammen, das eine neuartige Spektralkamera zur nichtinvasiven und objektiven Messung der Gewebedurchblutung, Gewebesauerstoffsättigung und des Gewebewassergehaltes entwickelt hat – sog. Hyperspectral-Imaging (HSI) [25]. Die TIVITA®-Kamera (DiaspectiveVision GmbH, Am Salzhaff/Pepelow; **Abb. 3**) dient der Beurteilung von Wunden und der Dokumentation von Heilungsverläufen. Die Kamera erstellt so schnell wie eine Fotoaufnahme eine hyperspektrale Aufnahme der Wunde, dabei wird



Abb. 3 ▲ TIVITA®-Kamera (DiaspectiveVision GmbH, Am Salzhaff/Pepelow)

das Gewebespektrum mittels Absorptionsspektroskopie aufgenommen (aus der Physik: verschiedene Regenbogenfarben, aus denen sich das weiße Licht zusammensetzt), und der Computer rechnet die gemessenen Farbkanäle in die Parameter Durchblutung, Sauerstoffsättigung und Wassergehalt um. Bis jetzt gibt es keine adäquaten Messgeräte mit ähnlichen Messeigenschaften, sodass diese Kamera eine Innovation in der Medizintechnik darstellt. Unser Ziel ist es, mithilfe dieser neuartigen Technologie und den genannten Parametern den Heilungsverlauf frühzeitig zu erfassen und damit die Wundtherapie noch effizienter und gezielter zu gestalten.

Weiterentwicklung des kalten Atmosphärendruckplasmas

Wie kann sich nun die plasmamedizinische Wundbehandlung weiterentwickeln [38]? Zum einen wären größere Wundbehandlungsflächen der Plasmageräte wünschenswert. So können größere Wundflächen auf einmal in kürzerer Zeit behandelt werden, was eine erhebliche Zeiterparnis für den behandelnden Arzt oder die Wundschwester darstellt. Zum anderen wäre eine Integration der Plasmatechnologie in eine moderne Wundtherapie erstrebenswert. So könnte täglich plasmabehandelt werden, aber die Wund-

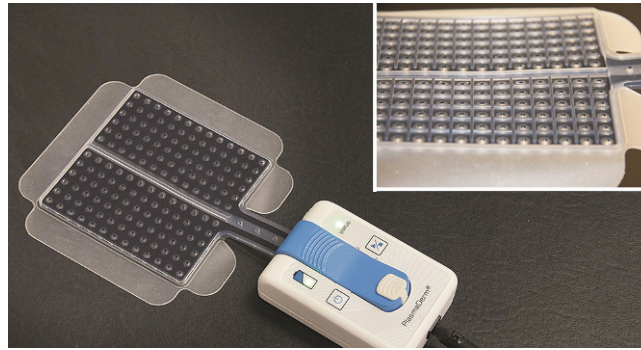


Abb. 4 ◀ PlasmaDerm®-Pflaster, angeschlossen an die Spannungsquelle (CINOGY GmbH, Duderstadt). Insert rechts oben: Unterseite des Pflasters mit vertieften Luftpolstern

auflage für 3 bis 5 Tage auf der Wunde verbleiben. Sowohl die Kollegen aus dem INP (Leibniz Institut für Plasmaforschung und Technologie e. V.) in Greifswald als auch die Kollegen der CINOGY GmbH verfolgen diese Weiterentwicklungen. Zum Beispiel wurde kürzlich das CE-gekennzeichnete „Wundpflaster“ von CINOGY vorgestellt (▣ **Abb. 4**). Eine Silikonwundauflage enthält die Plasmaelektrode, lässt durch ihre Poren Wundsekret abfließen und kann täglich an eine Spannungsquelle zur Plasmabehandlung angeschlossen werden, ohne von der Wunde abgenommen zu werden.

Wir haben gerade eine Pilotstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Plasmapflasters zur Behandlung von frischen Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel von dermatochirurgischen Patienten zum Abschluss gebracht. Die Wunde wurde 6 Tage lang 3-mal täglich für 1 min mit Plasma behandelt. Der Wundverband inklusive des Plasmapflasters wurde nur alle 2 Tage gewechselt und zeitgleich eine Messung der Wundparameter mittels HSI über die TIVITA®-Spektralkamera vorgenommen. In **Abb. 5** ist beispielhaft ein Auswertergebnis dargestellt. Anhand 10 untersuchter Patienten zeigte sich, dass KAP signifikant die tiefe Hautdurchblutung und Hämoglobinverteilung erhöht hat und die Gewebewassermenge reduzierte (im Vergleich zur Standardtherapie der anderen Entnahmehälfte). Eine erhöhte Hautdurchblutung und ein verringertes Wundödem stellen die Basis für eine schnellere Wundheilung dar. Dies ist ein weiteres, vielversprechendes Ergebnis für die Effektivität der KAP-Behandlung akuter Wunden. Frische, akute Wunden stellen demnach eben-

falls eine weitere, gut nachvollziehbare Indikation für eine Plasmabehandlung dar.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass nach derzeitiger Datenlage KAP zur Behandlung jeglicher akuten oder chronischen Wunde eingesetzt werden kann. Die Behandlung ist einfach durchführbar und nebenwirkungsfrei. Dies zeigen auch die Anwendungsdaten mehrerer zehntausend Behandlungen seit 2013, die an die KAP-Gerätehersteller von den Anwendern rückgemeldet werden (müssen).

» KAP kann zur Behandlung jeglicher akuter oder chronischer Wunden eingesetzt werden

Dennoch sind noch zahlreiche Fragen hinsichtlich des Einsatzes von KAP in der Wundtherapie offen [38]. So gibt es zahlreiche KAP-Anbieter, darunter leider weltweit auch Firmen, die keinerlei Forschung und Entwicklung zu KAP betreiben. Um diesem Wildwuchs entgegenzuwirken, haben wir bereits 2014 eine sog. DIN-SPEC für Plasmageräte veröffentlicht [32] und beginnen gerade, eine DIN-Norm für Plasmageräte zu entwickeln. Darüber hinaus wird eine AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.)-Leitlinie Plasma-Medizin erstellt, um noch genauer den Stand des Wissens zur Anwendung und Behandlungsfrequenz zusammenzufassen. Nicht zuletzt bemüht sich das Nationale Zentrum für Plasmamedizin e. V. mit diesen und anderen Maßnahmen, die KAP-Behandlung in

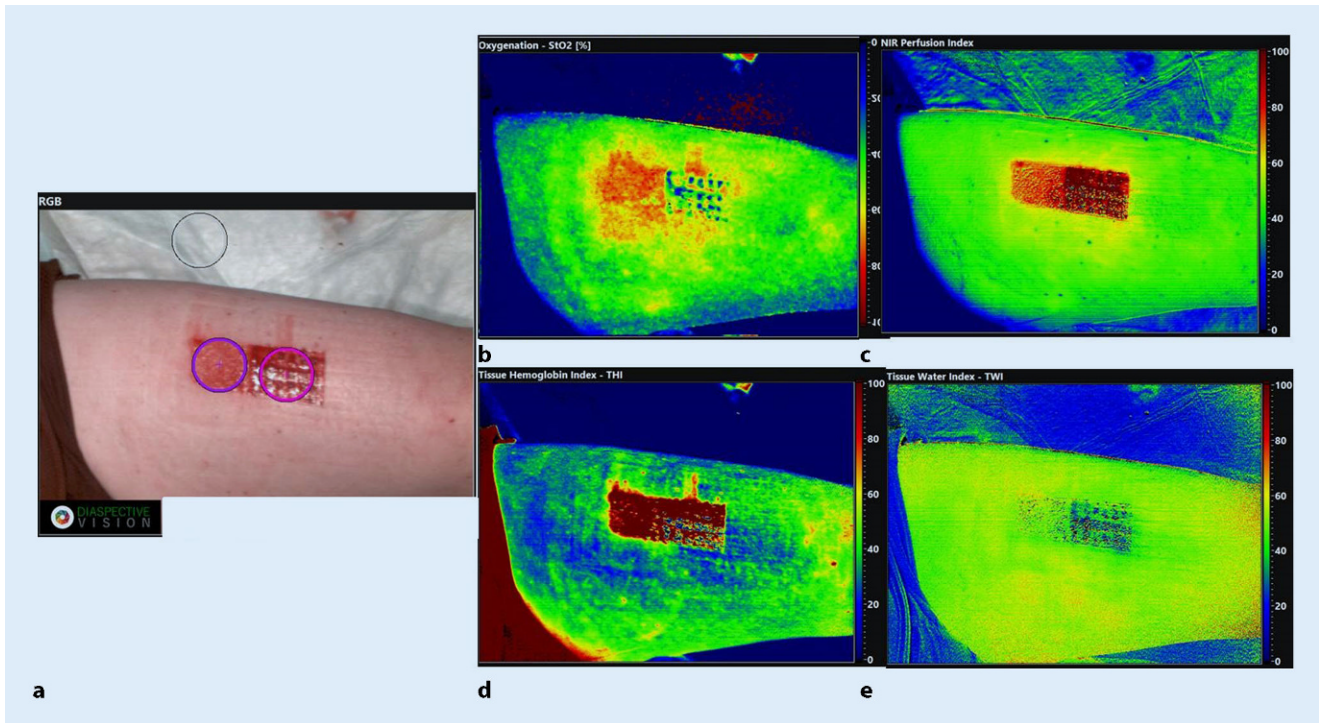


Abb. 5 ▲ PlasmaDerm®-Pflaster (CINOBY GmbH, Duderstadt). **a** Die Spalthautentnahmestelle wird in der körpernahen, proximalen Hälfte mit einer modernen Wundauflage versorgt. Auf die körperferne, distale Hälfte wurde das Plasmapflaster aufgelegt. Am vierten Behandlungstag zeigten sich deutliche Unterschiede: Die distale Hälfte (Plasmapflaster) zeigte zwar eine verminderte oberflächliche Hautdurchblutung aufgrund des Druckes des Silikonpflasters (**b** – vermindertes StO₂ [Sauerstoffsättigung in oberflächlichen Gewebeschichten]), allerdings ist die gesamte Hautdurchblutung deutlich erhöht (**c** – erhöhter NIR[Sauerstoffsättigung in tieferen Gewebeschichten]-Perfusionsindex sowie **d** – erhöhte Hämoglobinverteilung). Weiterhin ist das Wundödem (**e** – „tissue water index“ [TWI]) im Bereich des Plasmapflasters deutlich geringer ausgeprägt als im Bereich der Wunde, wo lediglich eine Wundauflage aufgelegt wurde

die ambulante Vergütungsstruktur der Krankenkassen zu integrieren.

Fazit für die Praxis

- Die Anwendung von KAP (kaltes Atmosphärendruckplasma) zur Behandlung von akuten und chronischen Wunden ist sicher.
- KAP fördert die Wundheilung im Vergleich zu einer modernen Standardtherapie.
- Die KAP-Behandlung wird für maximal 90 s pro Quadratzentimeter Wundfläche durchgeführt, nachdem die Wunde gereinigt und desinfiziert wurde.
- Die durchschnittliche Behandlungsfrequenz beläuft sich auf jeden zweiten Tag. Bei chronischen Wunden ist ggf. die Behandlung 1-mal pro Woche ausreichend.

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Dr. S. Emmert
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Rostock
Stempelstr. 13, 18057 Rostock, Deutschland
steffen.emmert@med.uni-rostock.de

Danksagung. Das Verbundprojekt „ONKOTHER-H“ wird durch den Europäischen Sozialfonds (ESF) mit dem Förderkennzeichen ESF/14-BM-A55-0001/18 und das Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur des Landes Mecklenburg-Vorpommern gefördert. Weiterhin wurde diese Arbeit durch DFG EM 63/13-1, die Damp Stiftung, das TBI-Projekt „Ambu-Plas“ und das Nachwuchsförderprogramm FORUM der Universitätsmedizin Rostock gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Eschenburg arbeitet bei der Orthopädie-Technik-Service aktiv GmbH, Greifswald, und wendet Plasma bei Patienten in der Häuslich-

keit an. Philip Wahl arbeitet bei der Firma Diaspective Vision GmbH, Peperlow, und entwickelt Cameras zur frühzeitigen Objektivierung der Wundheilung. S. Emmert, A. van Welzen, K. Masur, T. Gerling, S. Beke-schus, C. Eschenburg, P. Wahl, T. Bernhardt, M. Schäfer, M.L. Semmler, N. Grabow, T. Fischer, A. Thiem, O. Jung und L. Boeckmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Assadian O, Ousey KJ, Daeschlein G et al (2019) Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 16:103–111
2. Bergler WF, Sadick H, Hammerschmitt N et al (2001) Long-term results of inferior turbinate reduction with argon plasma co-agulation. *Laryngoscope* 111:1593–1598
3. Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M et al (2019) Plasma medicine: applications of cold atmospheric pressure plasma in dermatology. *Oxid Med Cell Longev.* <https://doi.org/10.1155/2019/3873928>

4. Boeckmann L, Bernhardt T, Schäfer M et al (2020) Current indications for plasma therapy in dermatology. *Hautarzt* 71:109–113
5. Brand CU, Blum A, Schlegel A et al (1998) Application of argon plasma coagulation in skin surgery. *Dermatology* 197:152–157
6. Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G et al (2015) Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm(R)) VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:148–155
7. Broughton G, Janis JE, Attinger CE (2006) The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117:125–345
8. Chuangsuwanich A, Assadamongkol T, Boonyawan D (2016) The healing effect of low-temperature atmospheric-pressure plasma im Druckure ulcer: a randomized controlled trial. *Int J Low Extrem Wounds* 15:313–319
9. Daeschlein G, Scholz S, Arnold A (2012) In vitro susceptibility of important skin and wound pathogens against low temperature atmospheric pressure plasma jet (APPJ) and dielectric barrier discharge plasma (DBD). *Plasma Process Polym* 9:380–389
10. Daeschlein G, Scholz S, von Woedtke T et al (2011) In vitro killing of clinical fungal strains by low-temperature atmospheric-pressure plasma jet. *IEEE Trans Plasma Sci* 39:815–821
11. Emmert S (2019) Kasuistiken: Wundversorgung mit kaltem atmosphärischen Plasma Beispiele und Handlungsanweisungen aus der klinischen Praxis. Springer, Berlin Heidelberg, S 1–93
12. Emmert S, Brehmer F, Haenssle H et al (2013) Atmospheric pressure plasma in dermatology: ulcer treatment and much more. *Clin Plasma Med* 1:24–26
13. Frykberg RG, Banks J (2015) Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care* 4:560–582
14. Heinlin J, Isbary G, Stolz W (2011) Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:1–11
15. Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F et al (2013) Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Repair Regen* 21:800–807
16. Isbary G, Heinlin J, Shimizu T et al (2012) Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 167:404–410
17. Isbary G, Morfill G, Schmidt HU et al (2010) A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol* 163:78–82
18. Isbary G, Shimizu T, Zimmermann JL et al (2014) Randomized placebo-controlled clinical trial showed cold atmospheric argon plasma relieved acute pain and accelerated healing in herpes zoster. *Clin Plasma Med* 2:50–55
19. Isbary G, Stolz W, Shimizu T et al (2013) Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: Results of an open retrospective randomized controlled study in vivo. *Clin Plasma Med* 1:25–30
20. Klebes M, Ulrich C, Kluschke F et al (2015) Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment. *J Biophotonics* 8:382–391
21. Kurzfassung S3-Leitlinie „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz“ 2014.
22. Metelmann H-R, Vu TT, Do HT et al (2013) Scar formation of laser skin lesions after cold atmospheric pressure plasma (CAP) treatment: a clinical long term observation. *Clin Plasma Med* 1:30–35
23. Metelmann H-R, von Woedtke T, Bussiahn R et al (2012) Experimental recovery of CO₂-laser skin lesions by plasma stimulation. *Am J Cosmet Surg* 29:52–56
24. Moelleken M, Jockenhöfer F, Wiegand C et al (2020) Pilotstudie zum Einfluss von kaltem, atmosphärischem Plasma auf die bakteriologische Kontamination und Heilungstendenz chronischer Wunden. *J Dtsch Dermatol Ges*
25. Mohammed RAA, Schäle D, Emmert S, Hornberger C (2018) Detecting signatures in hyperspectral image data of wounds: a compound model of self-organizing map and least square fitting. *Curr Dir Biomed Eng* 4:1–4
26. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC et al (2014) Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv Wound Care* 3:445–464
27. Quinlan DM, Naslund MF, Brendler CB (1992) Application of argon beam coagulation in urological surgery. *J Urol* 147:410–412
28. Raiser J, Zenker M (2006) Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications: state of the art. *J Phys D Appl Phys* 39:3520–3523
29. Semmler MS, Bekeschus S, Schäfer M et al (2020) Molecular mechanisms for the efficacy of cold atmospheric pressure plasma (CAP) in cancer treatment. *Cancers* 12:e269
30. Sen CK, Gordillo GM, Roy S et al (2009) Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen* 17:763–771
31. Stratmann B, Costea TC, Nolte C et al (2020) Effect of cold atmospheric plasma therapy vs standard therapy placebo on wound healing in patients with diabetic foot ulcers—a randomized clinical trial. *JAMA* 3:e2010411
32. Tiede R, Helmke A, Wandke D et al (2015) PlasmaDerm®: kaltes Atmosphärendruckplasma als Spitzeninnovation. In: *Spitzenforschung in der Dermatologie. Innovationen und Auszeichnungen 2015*. ALPHA Informations-GmbH, Lampertheim, S 70–80
33. Tiede R, Hirschberg J, Daeschlein G et al (2014) Plasma applications: a dermatological view. *Contrib Plasma Phys* 54:118–130
34. Tyers M, Wright GD (2019) Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nat Rev Microbiol* 17:141–155
35. Ulrich C, Kluschke F, Patzelt A et al (2015) Clinical use of cold atmospheric pressure argon plasma in chronic leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care* 24:196–203
36. Vandersee S, Richter H, Lademann J et al (2014) Laser scanning microscopy as a means to assess the augmentation of tissue repair by exposition of wounds to tissue tolerable plasma. *Laser Phys Lett* 11:115701
37. van Koppen CJ, Hartmann RW (2015) Advances in the treatment of chronic wounds: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 25:931–937
38. von Woedtke T, Emmert S, Metelmann H-R et al (2020) Perspectives on cold atmospheric plasma (CAP) applications in medicine. *Phys Plasma* 27:e70601
39. von Woedtke T, Reuter S, Masur K, Weltmann KD (2013) Plasma for medicine. *Phys Rep* 530:291–320
40. Xiong Z, Roe J, Grammer TC, Graves DB (2016) Plasma treatment of onychomycosis. *Plasma Process Polym* 13:588–597