

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. DR. H.C. MICHAEL LANDTHALER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NIEDERTEMPERATUR-ARGON-PLASMA
UNTER ATMOSPHÄRENDRUCK
ZUR
IN-VIVO-BEHANDLUNG
VON PRURITUS

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Heinlin

2011

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. DR. H.C. MICHAEL LANDTHALER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NIEDERTEMPERATUR-ARGON-PLASMA
UNTER ATMOSPHÄRENDRUCK
ZUR
IN-VIVO-BEHANDLUNG
VON PRURITUS

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Heinlin

2011

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Sigrid Karrer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kühnel
Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2011

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	3
II. Theoretische Grundlagen	6
II.1. Plasmamedizin.....	6
II.1.1. Physikalische Grundlagen	6
II.1.2. Desinfektion und Sterilisation von inerten Materialien und vitalem Gewebe.....	11
II.1.3. Effekte von Niedertemperaturplasmen auf Säugetierzellen	13
II.1.4. Medizinische Anwendungsmöglichkeiten von Plasmen	14
II.1.4.1. Blutkoagulation	14
II.1.4.2. Kosmetische Anwendungsmöglichkeiten.....	14
II.1.4.3. Wundheilung	15
II.1.4.4. Bakteriell getriggerte Hauterkrankungen, z. B. atopisches Ekzem	16
II.1.4.5. Weitere medizinische Anwendungsgebiete.....	17
II.2. Pruritus.....	18
II.2.1. Definition und Epidemiologie	18
II.2.2. Klassifikation und Ursachen.....	19
II.2.3. Neurophysiologie.....	21
II.2.3.1. Kutane Auslösung.....	21
II.2.3.2. Transmission und zentrale Verarbeitung von Juckreiz.....	22
II.2.3.3. Periphere und zentrale Sensibilisierung	23
II.2.4. Diagnostik.....	23
II.2.5. Therapie	25
II.2.5.1. Generelle Aspekte.....	25
II.2.5.2. Topische antipruritische Therapie	26
II.2.5.3. Systemische Therapie	27
II.2.5.4. UV-Therapie	29
III. Aufgabenstellung	30
IV. Material und Methoden.....	31
IV.1. Studiendesign	31
IV.2. Studienpopulation	31
IV.3. Studienablauf	31
IV.4. Begleittherapien	33
IV.5. Zielkriterien.....	34

IV.5.1. Beurteilung der Wirksamkeit	34
IV.5.2. Beurteilung der Sicherheit und Tolerabilität.....	34
IV.6. Messung des Juckreizes	34
IV.7. Beendigung der Behandlung.....	35
IV.8. Plasmaquelle	36
IV.9. Statistische Auswertung.....	37
V. Ergebnisse	39
V.1. Patienten	39
V.2. Behandlungen	42
V.3. Juckreizreduktion	43
V.3.1. Antipruritischer Langzeiteffekt	43
V.3.2. Antipruritischer Kurzzeiteffekt	44
V.3.3. Auswertung der Zwischen-Subjekt Faktoren	45
V.4. Tolerabilität und Sicherheit	46
V.5. Klinischer Verlauf	47
VI. Diskussion	50
VII. Zusammenfassung.....	60
VIII. Anhang.....	62
VIII.1. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	62
VIII.2. Abkürzungsverzeichnis	76
VIII.3. Abbildungsverzeichnis	77
VIII.4. Tabellenverzeichnis.....	77
IX. Lebenslauf.....	79
X. Danksagung.....	84

I. Einleitung

Der Einsatz physikalischer Plasmen in der Medizin hat sich in den letzten Jahren infolge des zunehmenden Verständnisses für komplexe Plasmaphänomene und der Entwicklung vielfältiger neuer Plasmaquellen zu einem innovativen interdisziplinären Forschungsgebiet mit großem Potential entwickelt. Während man sich früher nur die thermischen Eigenschaften der Plasmen ($> 80^{\circ}\text{C}$) für medizinische Zwecke zunutze machte – sei es zum Kauterisieren, zur Sterilisation hitzestabiler Instrumente oder für kosmetische, restrukturierende Eingriffe, ist der Fokus seit dem ersten Einsatz im Jahr 2003 vorrangig auf Anwendungsmöglichkeiten nicht-thermischer Plasmen unter Atmosphärendruck gerichtet. Von besonderem Interesse sind kalte Plasmen im Bereich der Krankenhaushygiene und bei der Behandlung diverser Haut- und Infektionserkrankungen [1].

Die Bandbreite der Forschung reicht dabei von der Untersuchung physikalischer Grundlagen, Erforschung der optimalen, individuellen Plasmazusammensetzung über die Interaktion von Plasmen mit prokaryoten und eukaryoten Zellen und Zellstrukturen bis hin zu Untersuchungen an Pflanzen, tierischem und menschlichem Gewebe und schließlich auch an Patienten.

Experimente zeigen, dass kalte Plasmen bei Atmosphärendruck eine effiziente, kontakt- und schmerzfreie Desinfektion bis in mikroskopische Öffnungen hinein ermöglichen, ohne dabei umliegendes, gesundes Gewebe zu schädigen. Während der bakterizide Effekt unbestritten ist, sind die meisten Wirkmechanismen von Plasma auf molekularer Ebene noch weitgehend unbekannt. Kalte Atmosphärendruck-Plasmen greifen bei Raumtemperatur in biochemische Prozesse ein und führen so zu diversen Reaktionen im Gewebe. An diesen Effekten sind zahlreiche Komponenten des Plasmas beteiligt, wie z. B. reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffspezies, geladene Teilchen, elektrische Felder und auch UV-Licht. Plasmen bieten außerdem die Möglichkeit einer gezielten Applikation individuell zusammenstellbarer medizinisch aktiver Substanzen, ohne dass ein Trägermedium benötigt wird [2]. Ein großer Vorteil dieser physikalischen Methode, bei der allergische oder toxische Reaktionen nach bisherigem Kenntnisstand nicht zu erwarten sind, liegt in der kontaktfreien, schmerzlosen, selbst-sterilisierenden, nicht-invasiven Anwendung, die auch eine Behandlung hitzeempfindlicher, inhomogener Oberflächen und lebender Gewebe ermöglicht.

Zu den medizinischen Einsatzmöglichkeiten zählen unter anderem eine sehr schnelle, schonende Gewebedesinfektion durch Inaktivierung verschiedenster Pathogene (grampositive und -negative Bakterien, Pilze, Viren, Sporen oder Parasiten), präzise Gewebsabtragungen und Anregung der Wundheilung.

Gerade für die Dermatologie werden viele neue Horizonte eröffnet. Eine kürzlich veröffentlichte kontrollierte Studie an Patienten mit infizierten chronischen Wunden zeigt die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie im Hinblick auf die Keimreduktion [3]. Neben der Behandlung chronischer Wunden und Anregung der Geweberegeneration besteht große Hoffnung, dass der Einsatz kalter Plasmen eine bahnbrechende, neuartige Behandlungsmethode für Hautinfektionen und möglicherweise viele weitere – nicht nur dermatologische – Krankheiten darstellen könnte.

Um die Einsatzmöglichkeiten von kalten Plasmen in der Medizin, insbesondere in der Dermatologie, auszuweiten und neue therapeutische Strategien gegen diverse Krankheiten und Symptome zu finden, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Untersuchung des antipruritischen Effekts von kaltem Argonplasma bei Atmosphärendruck bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen mit Pruritus. Hintergrund für diese Studie zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit waren neben der Auffassung von Experten für Plasmamedizin über einen potentiellen therapeutischen Nutzen bei der Behandlung pruriginöser Dermatosen mit Niedertemperaturplasmen auch persönliche positive Erfahrungen in einer erfolgreichen Juckreizreduktion durch kaltes Argonplasma bei Insektstichen sowie die Beobachtung von Mertens et al. [4], dass bei einem Patienten mit atopischem Ekzem durch die Anwendung von Plasma eine Juckreizlinderung erzielt werden konnte.

Pruritus, insbesondere chronischer Pruritus, ist nicht nur eine sehr verbreitete, unangenehme Begleiterscheinung zahlreicher Dermatosen wie z. B. des atopischen Ekzems, sondern tritt auch im Kontext systemischer, neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen, in der Schwangerschaft und als Medikamentennebenwirkung auf. Wenn eine kausale Therapie des Juckreizes nicht möglich ist, wird eine symptomatische Behandlung durchgeführt (z. B. Antikonvulsiva, Antidepressiva etc.) [5, 6]. Die Therapie gestaltet sich generell meist schwierig und komplex, was sowohl für den Patienten, als auch für den Arzt frustrierend sein kann. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist häufig stark eingeschränkt [7]. Dem Gesundheitssystem entstehen nicht unerhebliche Kosten. Obwohl der Erkenntnisgewinn über neurobiologische Mechanismen bei Pruritus in Haut und Gehirn fortschreitet und bereits zur

Entwicklung innovativer Therapeutika geführt hat, ist weitere Forschung notwendig, um therapeutische Alternativen zu finden. Gerade für diese Indikation erhofft man sich durch die Anwendung von Plasmagas einen vollkommen neuen Therapieansatz.

II. Theoretische Grundlagen

II.1. Plasmamedizin

II.1.1. Physikalische Grundlagen

Während Plasma in der Medizin und Biologie meist als flüssiger, zellfreier Blutbestandteil bekannt ist, wird Plasma in der Physik neben fest, flüssig und gasförmig auch als vierter Aggregatzustand bezeichnet. 1879 wurde es vom britischen Chemiker und Physiker William Crookes erstmalig als „strahlende Materie“ („radiant matter“) [8] beschrieben. Der Begriff „Plasma“ selbst stammt aus dem Griechischen („Gebilde“) und wurde 1928 vom US-amerikanischen Chemiker und Physiker Irving Langmuir eingeführt, nachdem ihn das Multikomponenten-Gemisch aus stark ionisierten Gasen an Blutplasma erinnerte.

Unter Plasma versteht man ein teilweise ionisiertes Gas, das zu einem großen Anteil aus freien Ladungsträgern wie Ionen und Elektronen, freien Radikalen, Molekülen und zusätzlich auch aus neutralen Atomen besteht (s. Abbildung 1). Insbesondere sind die geladenen Teilchen und die Dichte freier Radikale (reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies) für die Wirkung verantwortlich.

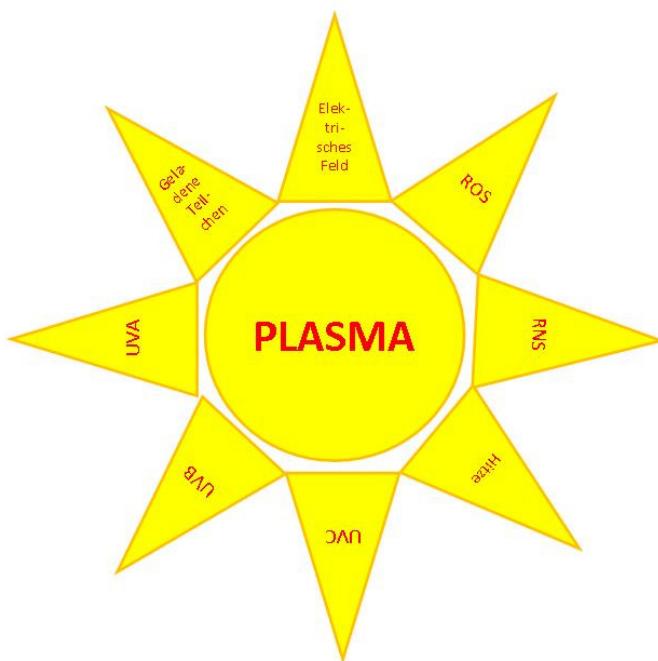


Abbildung 1: Relevante Komponenten des Plasma

Generell unterscheidet man zwischen natürlich vorkommenden (terrestrischen und astrophysikalischen Plasmen, z. B. die Sonne, Blitze und das Polarlicht) und künstlich produzierten Plasmen (z. B. in Bildschirmen, Leuchtstoffröhren). Natürliche Plasmen werden auf über 99 % der sichtbaren Materie im Universum geschätzt. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen heißem (thermischem) und kaltem (nicht-thermischem bzw. Niedertemperatur-) Plasma, die auf den relativen Temperaturen von Elektronen, Ionen und Neutralgas beruht. In thermischen Plasmen haben diese dieselbe Temperatur und sind so im Gleichgewicht mit sich selbst und der Umgebung [9], während in nicht-thermischen Plasmen – z. B. durch Mikrowellenentladung – Ionen und ungeladene Moleküle viel kühler sind als Elektronen. Diese Plasmen sind „kalt“, weil das Trägergas (Argon, Helium, Luft...) nur ganz schwach ionisiert ist (typisch 1 Teil in 1 Milliarde) und dadurch die Ionen sehr schnell, in Bruchteilen von Sekunden, auf Zimmertemperatur abkühlen.

Relevante Parameter medizinischer Plasmen sind die Elektronen- und Ionentemperatur und -dichte, UV-Strahlung, optische und Infrarotemissionen, die Dichte freier Radikale, die Temperatur des Neutralgases, die Gaszusammensetzung und der Gasfluss. Entscheidend für die Wirkung ist der Fluss aktiver, geladener Teilchen (Elektronen, positive und negative Ionen, z. B. Ar^+ , Ag^-) und ungeladener Atome und Moleküle (wie O_3 , OH , H_2O_2 , NO , OH Radikale etc.). Ein großer Vorteil von Niedertemperatur-Plasmen unter Atmosphärendruck ist die Möglichkeit, das Plasma chemisch „designen“ zu können, d. h. es kann je nach erwünschtem Effekt in seiner Zusammensetzung verändert werden („chemischer Cocktail“) [10].

Niedertemperatur-Plasmen bei Atmosphärendruck kann man prinzipiell in 3 Arten unterteilen (s. Tabelle 1):

- 1) Bei **direkten Plasmen** fungiert das Gewebe bzw. die Haut selbst als eine Elektrode, so dass bei dieser Form Strom durch den Körper fließt [11]. Ein gängiges Beispiel hierfür ist das „dielectric barrier discharge“-Gerät (DBD) [12].
Man nennt diese Entladungen auch „behinderte“ Entladungen, weil die Elektroden durch eine nicht-leitende Schicht (die Barriere) getrennt werden. Die Entladungen verlaufen dann nicht „massiv“ (und ggf. katastrophal) wie bei Blitzen, sondern „sanft“ – in vielen kleinen Mikroentladungen von ca. 100 Nanosekunden Dauer – von der Barriere zur Gegenelektrode. Im Mittel entsteht so ein fast homogener „Teppich“ von Entladungen – vorausgesetzt die Abstände zur Gegenelektrode sind exakt gleich. Typischerweise beträgt der Abstand zwischen Plasmagerät und Gewebe 1 mm.

2) **Indirekte Plasmen** werden zwischen 2 Elektroden produziert und dann erst als Gasstrom zum Zielgebiet transportiert [13-15]. Die einzelnen Entladungen können hier deutlich stärker sein (es gibt keine Behinderung durch eine Barriere), der Transport der Ladungsträger (und der erzeugten Moleküle) weg von der Entladungsregion erfolgt einfach durch die Gasströmung und durch Diffusion. Die meisten Geräte dieser Art erzeugen dünne (mm Durchmesser) Plasma-Jets, größere Flächen können durch das Zusammenfügen vieler solcher Jets bzw. durch multi-Elektrodensysteme gleichzeitig behandelt werden.

Es können deutlich größere Areale behandelt werden als bei direkten Plasmen. Außerdem ist der Abstand zwischen Gerät und Haut in gewissem Maße variabel, da die Haut nicht als Plasmaelektrode benötigt wird, so dass die Anwendung am Patienten erheblich erleichtert wird.

3) „**Hybrid**“-Plasmen, auch „barrier coronal discharges“ genannt, verbinden beide o. g. Techniken: Sie werden wie direkte Plasmen erzeugt, jedoch fließt auf Grund eines geerdeten Elektroden-„Netzes“ kein Strom mehr durch das Gewebe [16]. Im Gegensatz zu den DBD-Systemen gibt es zwischen Barriere und Gegenelektrode keinen Luftspalt (in welchem die Mikroentladungen auftreten) und die Gegenelektrode muss strukturiert sein (z. B. Netz). Die Mikroentladungen erfolgen dann parallel zur Oberfläche der dielektrischen Barriere, weshalb diese Elektroden auch „surface-micro-discharge (SMD)“ Elektroden genannt werden. Diese SMD Systeme sind auch unabhängig vom Abstand zur behandelnden Oberfläche (innerhalb gewisser Grenzen).

	Direkte Plasmen	Indirekte Plasmen	„Hybrid“-Plasmen
Technische Beispiele	“Dielectric barrier discharge”-Gerät	Plasmanadel, Plasmafackel	“Barrier coronal discharges”
Produktionsverfahren und Eigenschaften	Haut oder Gewebe fungiert als Elektrode, Strom fließt durch den Körper	Produktion von Plasma zwischen 2 Elektroden, Transport via Gasstrom zum Zielgebiet	Produktionsverfahren direkter Plasmen kombiniert mit Eigenschaften indirekter Plasmen: Wegen eines geerdeten Elektrodennetzes mit niedrigerem elektrischen Widerstand fließt kein Strom mehr durch das Gewebe

	Direkte Plasmen	Indirekte Plasmen	„Hybrid“-Plasmen
Gas	Luft	Edelgas/Luft	Luft
Abstand zwischen Gerät und behandeltem Objekt	~ mm	~ mm – cm	~ mm
Reaktive Spezies	werden im Plasma produziert	werden durch die Mischung von Plasma und Luft produziert	werden hauptsächlich im Plasma produziert
UV-Strahlung	relativ schwach	relativ stark	relativ schwach
Gastemperatur	~ Raumtemperatur	im Produktionsgebiet heiß	~ Raumtemperatur
Plasmadichte am behandelten Objekt	hoch	niedrig	relativ hoch

Tabelle 1: Charakteristika der verschiedenen atmosphärischen Niedertemperaturplasmen

Die meisten kalten Plasmen unter Atmosphärendruck werden aus Helium oder Argongas produziert, aber z. B. auch eine Produktion von Plasma aus Raumluft oder anderen Mischungen ist möglich. Es gibt keine allgemeingültigen Bestimmungen, die die Zusammensetzung von Plasmen betreffen. Grenzwerte existieren bzgl. elektrischem Strom, UV-Strahlung (maximal erlaubte Dosis 30 µW/cm² (näheres s. SCCP European Commission Report 0949/05) und der Produktion reaktiver Spezies (Grenzwerte für Ozon 50 ppb s. CPSC Consumer Products Safety Commission – Report vom 26.09.2006, für NO₂ 2 bzw. 5 ppm und 25 ppm für NO über einen Zeitraum von 8 Stunden, US National Institute for Occupational Safety and Health NIOH). Die Applikationszeit ist abhängig vom Verwendungszweck und der Plasmazusammensetzung und kann daher stark variieren. Für eine bakterielle Sterilisation z. B. reicht bei geeigneten Parametern bereits eine kurze Anwendungszeit von wenigen Sekunden.

Da bei medizinischen Anwendungen am Patienten die Sicherheit im Vordergrund steht, gilt es, potentielle Risikofaktoren wie elektrischen Strom, thermische Schädigung des Gewebes und die Intensität der UV-Emissionen (s. Abbildung 2, s. Tabelle 2), sowie optimale Anwendungsdauer, -intensität und Gaszusammensetzung genau zu überprüfen. So konnten Lademann et al. [17] durch Untersuchungen am Schweineohr und Klebestreifenabrisse freiwilliger Probanden zeigen, dass bei einer Behandlung mit einem Plasmajet mit Argon als Trägergas unter Einstellung optimaler Behandlungsparameter weniger als 1 % UV Licht

lebende Hautzellen erreicht (< 1 % bei 200 µm Hautdicke, Maximum der UV-Emissionen in diesem Fall bei 310 nm, schmalere Banden zwischen 325 und 450 nm), da jede einzelne der 15 bis 25 Korneozytenschichten in menschlicher Haut etwa 25 % der Strahlung absorbiert. Auch die Temperatureinwirkung war vernachlässigbar.

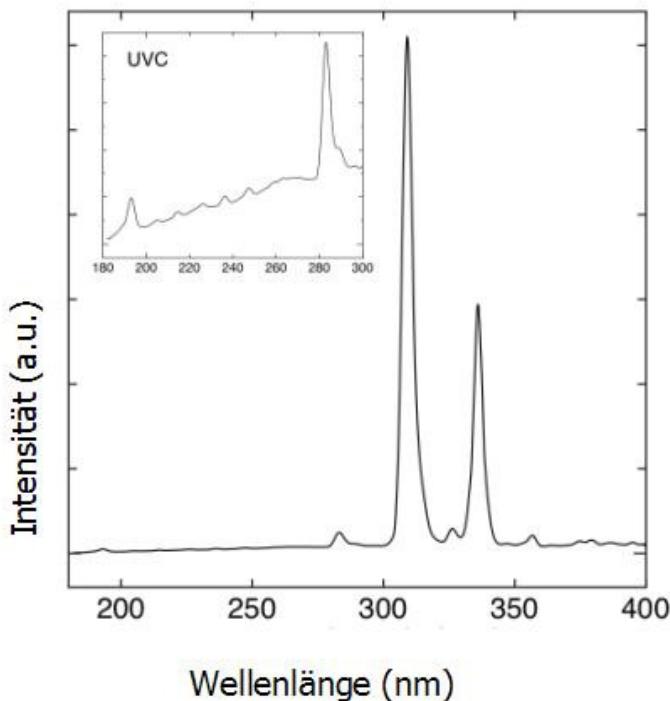


Abbildung 2: UV-Spektrum des MicroPlaSter β^{\circledR} (2,45 GHz, 86 W, Ar 2,2 slm)

	UVC (180-280 nm)	UVB (280-320 nm)	UVA (320-400 nm)
Sonnenlicht	1 - 2,5 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	30 - 50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	$\sim 600 \mu\text{W}/\text{cm}^2$
MicroPlaSter β^{\circledR}	10 - 16 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	40 - 60 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	< 100 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$

UVC: 1 min MicroPlaSter β \approx 5 min Sonnenlicht

UVB: 1 min MicroPlaSter β \approx 1 min Sonnenlicht

UVA: 1 min MicroPlaSter β \approx 10 s Sonnenlicht

Tabelle 2: Vergleich der Intensität der UV-Strahlung von Sonnenlicht und des MicroPlaSter β^{\circledR} (Mikrowellenleistung 60 W, Gasdurchsatz 1300 sccm (Ar), z 20 mm)

Messdaten von Bernd Steffes und Dr. Tetsuji Shimizu, Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik, Garching, 2009. Die Werte beziehen sich jeweils auf eine Bestrahlungszeit von 5 min. Die Intensität der UV-Strahlung der Sonne wurde in Garching bei München gemessen, es handelt sich um Durchschnittswerte über ein Jahr gemittelt. 1 min Bestrahlung mit dem MicroPlaSter β^{\circledR} entspricht somit bzgl. der UVC-Strahlung einer 5-minütigen Sonnenbestrahlung, bzgl. UVB 1 min und bzgl. UVA 10 s Sonnenbestrahlung.

II.1.2. Desinfektion und Sterilisation von inerten Materialien und vitalem Gewebe

Im Jahre 1996 wurde erstmalig über die erfolgreiche Abtötung von Bakterien mittels Plasma berichtet [18]. Im Vergleich zu konventionellen Methoden, bei denen in der Regel hohe Temperaturen oder eine hohe Konzentration chemischer Substanzen wie Ethylenoxid, Ozon oder Chlor benötigt werden, kann kaltes Plasma auch auf hitzesensiblen und chemisch reaktiven Oberflächen angewendet werden. Plasma wirkt sehr schnell und effektiv, und dringt bis in μm -große Öffnungen und Hohlräume ein. Wie genau durch Plasma dabei eine Desinfektion bzw. Sterilisation erreicht wird, ist noch nicht vollständig geklärt. Nach bisherigem wissenschaftlichen Stand sind sowohl physikalische Mechanismen (bedingt durch reaktive Spezies, freie Radikale, UV Photonen), als auch biologische Mechanismen (zelluläre Prozesse wie DNA- und Zellmembranschädigung) für die Inaktivierung von Bakterien verantwortlich [19]. Durch die UV-Strahlung werden durch Energieabsorption zum einen zelluläre Makromoleküle direkt geschädigt, zum anderen werden DNA, Proteine und Lipide durch oxidativen Stress irreparabel beeinträchtigt.

Zahlreiche Studien mit den unterschiedlichsten Behandlungsparametern belegen die Wirksamkeit von Niedertemperatur-Plasmen gegenüber gramnegativen und -positiven Bakterien, Biofilm-produzierenden Bakterien, Sporen, Viren und Pilzen [14, 20-27]. So wurde z. B. mit dem MicroPlaSter®, einer Plasmafackel mit 6 Elektroden, 110 W Mikrowellenleistung, und Argon als Trägergas (s. Abbildung 3) in vitro nach 2 min eine Reduktion der Bakterienlast um 6 log-Stufen erreicht, die für mind. 2 Tage anhielt [13, 28]. Plasma zeigte sich dabei wirksam gegenüber verschiedenen grampositiven und -negativen Bakterien, multiresistenten Bakterien wie MRSA und Pilzen, wie Candida albicans. Bisherige Untersuchungen sprechen zudem sowohl gegen eine primäre, als auch gegen eine sekundäre Resistenz der Keime gegenüber Plasma (unveröffentlichte Daten).

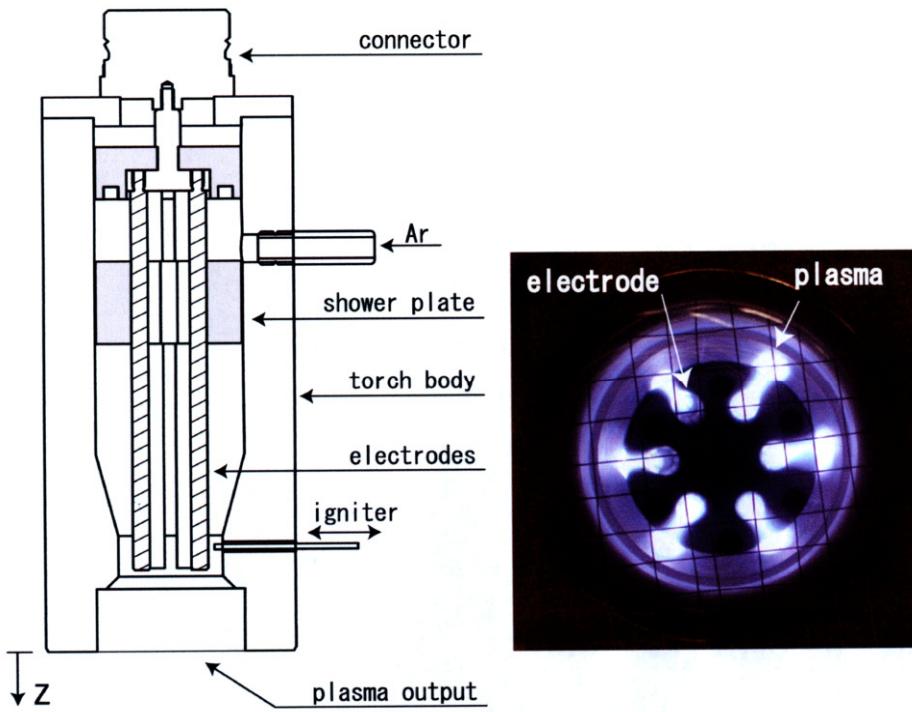


Abbildung 3: Die Plasmatorch MicroPlaSter® (2,45 GHz, 86 W, Ar 2,2 slm)

Es konnte sogar gezeigt werden, dass plasmabehandeltes destilliertes Wasser (5 min nicht-thermisches Atmosphärendruck-Plasma mit Luft als Trägergas) in vitro eine signifikante antimikrobielle Wirkung auf diverse Keime hat. Möglicherweise könnte Plasma künftig auch zur Behandlung kontaminiert Materialien/Gewebe eingesetzt werden [29]. Der Beweis, dass die Infektiosität von Prionen signifikant reduziert wird, muss erst noch erbracht werden, auch wenn bereits eine Reduktion in Prion-Proteinmodellen gezeigt werden konnte [30]. Niedertemperatur-Plasmen ermöglichen zudem eine Auflösung bzw. Beseitigung von Biofilmen, die häufig auf Kathetern, medizinischen Implantaten oder Zähnen zu finden sind. So haben unter anderem Lee et al. zeigen können, dass Biofilme (produziert sowohl von gramnegativen als auch -positiven Keimen) in weniger als 20 s entfernt und das Wachstum planktonischer Bakterien in Biofilmen innerhalb von 5 s gestoppt werden konnte [31]. Weitere positive Ergebnisse findet man bzgl. einer Proteinentfernung auf Oberflächen medizinischer Geräte mit Helium-Sauerstoff-Plasma, am ehesten bedingt durch den Einfluss reaktiver Sauerstoffspezies [30].

II.1.3. Effekte von Niedertemperaturplasmen auf Säugetierzellen

Um den Einfluss und potentielle toxische Wirkungen kalter Plasmen auf Säugetierzellen zu untersuchen, wurden bereits diverse Studien durchgeführt. In vitro Experimente an Fibroblasten, Endothel- und Muskelzellen haben gezeigt, dass die Effekte von Niedertemperaturplasmen dosis- bzw. zeitabhängig sind [32]. Während eine längere Behandlungsdauer oder stärkere Behandlungsintensitäten (DBD-Plasma, 0,1 W/cm², > 60 s) zu Apoptose oder Nekrose der Zellen führen, lösen kürzere Behandlungszeiten (30 s) bzw. eine geringere Intensität einen reversiblen Zelladhäsionsverlust, eine temporäre Zellmembranpermeabilitätssteigerung, eine „Migrationshemmung“ oder eine Stimulation der Zellproliferation (vermutlich durch Wachstumsfaktoren wie beispielsweise FGF2 [33]) aus. Für die Plasma-induzierte Zellapoptose bzw. auch Zellproliferation werden am ehesten reaktive Spezies, wie Sauerstoff- und Stickstoffspezies verantwortlich gemacht.

Geringe Dosen, die bereits ausreichen um Bakterien effektiv abzutöten, sind für menschliche und tierische Zellen unbedenklich [28, 34]. Untersuchungen an menschlicher bzw. tierischer Haut unterstützen diese These. Kurze Behandlungszeiten führten bereits zu einer signifikanten Reduktion der Bakterienlast, verursachten jedoch keine makro- oder mikroskopischen Veränderungen in vivo oder ex vivo (Pompl et al. [28]: 95 W, 2,45 GHz, Argon als Trägergas, ~ 36 °C, wenige eV), Daeschlein et al. [35]: 1 – 5 kV, 1,5 MHz, Argon). Erst nach 10-minütiger Behandlung mit dem FE-DBD-Gerät war eine Vakuolisierung von Keratinozyten in menschlicher Haut histologisch erkennbar.

Von Dobrynin et al. wurden verschiedene Hypothesen für die beobachtete Selektivität von Plasma auf prokaryote gegenüber eukaryoten Zellen zusammengefasst [36]: Eukaryote Zellen sind auf Grund eines anderen Zellmetabolismus und einer höheren Zellorganisation besser vor externem Stress geschützt und haben außerdem ein günstigeres Oberflächen-Volumen-Verhältnis, wodurch sie erst bei einer deutlich höheren Dosis geschädigt werden.

Den Effekt der gezielten Apoptose kann man sich für die Behandlung entarteter Zellen zunutze machen, was Fridman et al. in vitro an ATCC A2058 Melanomzellen (FE-DBD-Plasmabehandlung) und Lee et al. an G361 Melanomzellen (Helium-Plasmanadel, 13,56 MHz, 15 s bei 4 W, 0,5 – 5 slm) gezeigt haben [37, 38].

Weitere Pilotstudien – auch an anderen Krebszellen – bestätigen den apoptotischen Effekt [39-41].

II.1.4. Medizinische Anwendungsmöglichkeiten von Plasmen

II.1.4.1. Blutkoagulation

Lokale Applikation von heißem Plasma zur Blutstillung, aber auch zur Verödung von Angiodysplasien und Abtragung von Tumoren findet bereits seit ungefähr 30 Jahren z. B. in Form des sog. Argon-Plasma-Koagulators (APC) [42, 43] in vielen chirurgischen Fachrichtungen u. a. auch bei endoskopischen Eingriffen statt (40-75 W im MHz-Bereich, 1 – 10 l Gasflussrate, ~ 120 °C Gastemperatur, ~ 3 eV). Der Effekt des ohne Gewebekontakt applizierten ionisierten Gases ist thermisch bedingt und basiert auf Proteindenaturierung und Austrocknung. In der Dermatologie wurde die Technik erstmalig 1997 von Katsch et al. zur Behandlung intraepithelialer Erkrankungen (z. B. aktinischer Keratosen, Condylomata acuminata etc.) eingesetzt [44]. Die Eindringtiefe beträgt lediglich 2 – 3 mm, was das Verfahren relativ nebenwirkungsarm macht. Dennoch sind abhängig vom Ort der Applikation diverse Komplikationen wie Schmerzen, Blutungen, Perforationen, Strukturen, Schluckstörungen, die Entstehung von Gasemphysemen der Schleimhaut, neuromuskuläre Stimulation oder sogar Gasexplosionen beschrieben worden [45].

Jüngere Untersuchungen zeigen zudem, dass durch den Einsatz von Niedertemperaturplasmen die Blutgerinnung beschleunigt wird [46], sowohl *in vitro*, als auch *in vivo* am Tiermodell. Nach der Behandlung mit FE-DBD Plasma zeigten sich signifikante Änderungen in der Protein Zusammensetzung und von Gerinnungsfaktoren im Blut, auch an Blutproben antikoagulierter Patienten und Patienten mit Hämophilie. Die detaillierten biochemischen Hintergründe für die beschleunigte Koagulation sind noch weitgehend unbekannt. Fest steht bisher, dass die natürliche Blutgerinnung durch selektives Eingreifen auf bestimmte Blutproteine getriggert wird, die Abgabe von Kalziumionen bzw. pH-Wert-Änderungen jedoch unbedeutend sind und dass der Effekt unabhängig ist von der Gastemperatur oder Temperatur auf der Blutoberfläche [47].

II.1.4.2. Kosmetische Anwendungsmöglichkeiten

2005 wurde von der US Food and Drug Administration die sog. Plasma Skin Regeneration technology (PSR) zur Hautverjüngung bzw. Faltenglättung zugelassen.

Hierbei wird heißes, jedoch schnell abkühlendes Plasma eingesetzt, das von einem Radio-Frequenz-Plasmajet mit Stickstoff als Trägergas produziert wird. Die Hitzeapplikation löst in der Haut eine kontrollierte thermische Schädigung aus, die eine Kollagen-Neuproduktion, Reduktion elastischer Fasern und Umstrukturierung der dermalen Architektur nach sich zieht, was histologisch bestätigt werden konnte [48-50]. Neben einer Faltenbehandlung kann die Methode u. a. auch zur Therapie aktinischer Keratosen, seborrhoischer Keratosen, von Viruspapillomen, Narben und lichtgeschädigter Haut incl. Pigmentstörungen oder in Kombination mit ästhetisch chirurgischen Eingriffen eingesetzt werden. Während der Behandlung sind lokale oder systemische Anästhetika erforderlich. Mehrere Untersuchungen belegen mit einer Faltenverringerung von bis zu 50 % [51] den Erfolg der Methode.

II.1.4.3. Wundheilung

Positive Effekte durch Plasma auf die Wundheilung sind unter anderem auf die desinfizierende Wirkung zurückzuführen. Bereits seit 1970 ist bekannt, dass mehr als 10^5 koloniebildende Einheiten von β -hämolsierenden Streptokokken, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* auf einer Wunde ausreichen, um die Wundheilung zu beeinträchtigen [52]. Ebenso ist die Wundheilung verzögert, wenn gleichzeitig mehr als 4 verschiedene Bakterienspezies auf einer Wunde zu finden sind [33, 53]. Zudem treten auf chronischen Wunden immer häufiger pharmakoresistente Keime auf (z. B. MRSA), die zu einer globalen Bedrohung werden können [54, 55].

Zellkulturexperimente und in vitro Wundmodelle belegen, dass eine Behandlung mit kaltem Plasma die Wundheilung nicht nur durch Reduktion der bakteriellen Besiedelung, sondern auch durch direkte Beeinflussung epidermaler und dermaler Zellen fördern kann [33, 56]. Eine Zwischenauswertung der kürzlich veröffentlichten, weltweit ersten durchgeführten randomisierten klinischen Studie mit dem MicroPlaSter[®] (Parameter s.o.), bei der inzwischen bereits über 150 Patienten mit chronischen infizierten Wunden mit Niedertemperatur-Argon-Plasma 1 x tgl. über 2 bis 5 Minuten als „add-on“-Therapie behandelt wurden, zeigte nach insgesamt 291 Behandlungen von 36 Patienten – unabhängig von der Bakterienart, einschließlich MRSA – eine hoch signifikante Keimzahlreduktion (34 %, $p < 10^{-6}$) der mit Plasma behandelten Wunden im Vergleich zu den Kontrollwunden ohne Plasma [3]. Nebenwirkungen traten zu keinem Zeitpunkt auf, die Behandlung wurde von den Patienten gut toleriert.

Fetykov et al. erzielten in einer unkontrollierten Studie an 48 Patienten mit diabetischem Fußsyndrom durch die Anwendung des sog. „Plasmafons“, einer Niedertemperaturplasmaquelle mit allerdings hohem Anteil an UV-Strahlung, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine doppelt so schnelle vollständige Wundheilung und Schmerzreduktion innerhalb von 5 Tagen [57].

Zusätzlich förderlich für die Wundheilung und regenerative Prozesse erweisen sich erhöhte Konzentrationen von Stickstoffmonoxid (NO), das exogen durch Plasma generiert werden kann [58, 59]. Unter anderem werden dafür eine Vasodilatation und normalisierte Mikrozirkulation, direkte bakterizide Effekte, Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit, Stimulierung von Fibroblasten und Gefäßwachstum durch Induktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren verantwortlich gemacht. Im Durchschnitt heilten in Tiermodellen nach Applikation von exogen in Plasma generiertem NO Wunden um 24,6 % schneller ab als in der Kontrollgruppe. In einer unkontrollierten Studie an 65 Diabetikern mit purulenten bzw. nekrotischen Wunden an den Beinen führte die Behandlung mit dem sog. „Plazon“, einem Plasmagerät, bei dem heißes Plasma mit hohen NO-Konzentrationen sehr schnell auf 20 – 40 °C abgekühlt wird, zu einer beschleunigten Wundheilung [60]. Diese Tatsache konnten Lipatov et al. an 40 Patienten bestätigen [59]. Obwohl das „Plazon“-System bereits seit 9 Jahren in medizinischem Gebrauch ist und an unzähligen Patienten angewendet wurde, liegt bislang noch keine kontrollierte, klinisch randomisierte Studie vor.

II.1.4.4. Bakteriell getriggerte Hauterkrankungen, z. B. atopisches Ekzem

Die Hautbesiedlung mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen kann verschiedene Hauterkrankungen triggern, hierunter das atopische Ekzem. Daeschlein und Mitarbeiter behandelten zur Verifizierung des Effekts kalter Plasmen auf die bakterielle Hautbesiedlung einen Patienten mit ausgeprägter *Staphylococcus aureus*-Besiedelung 3 min lang mit einem Niedertemperatur-Atmosphärendruck-Plasmajet (1 – 5 kV; 1,5 MHz, Argongas), was zu einer selektiven Eradikation dieses Keims führte, während die physiologische Hautflora mit *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus* unbeschadet blieb und aus tieferen Hautschichten zur Hautoberfläche hin mobilisiert wurde (nachweisbar durch konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie) [61]. Mertens et al. behandelten den Oberarm eines Patienten mit atopischem Ekzem (1 min Plasma täglich über einen Zeitraum von 30 Tagen, mit direktem Plasma bei einer Frequenz von 90 – 700 Hz bei 3 – 7,8 kV) und konnten

dadurch eine Reduktion von *Staphylococcus aureus* um das mehr als Zehnfache innerhalb von 2 Tagen erzielen. Zusätzlich sah man eine deutliche Verbesserung der Hautrötung und Reduktion des Juckreizes für Stunden [4, 62].

II.1.4.5. Weitere medizinische Anwendungsgebiete

Ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet in der Dermatologie stellt die Behandlung der kutanen Leishmaniose dar. Fridman und Kollegen zeigten in der Zellkultur eine erfolgreiche, 100%ige Inaktivierung von *Leishmania major* Promastigoten innerhalb von 20 s, während zur „Inaktivierung“ menschlicher Makrophagen im Vergleich dazu eine 2-minütige Behandlung erforderlich war, bis 20 – 30 % inaktiviert waren [63].

Zahlreiche bakteriell verursachte Hauterkrankungen wie *Impetigo contagiosa*, Follikulitiden oder Ecthymata, Mykosen oder auch virale Erkrankungen könnten künftig von einer Behandlung mit kaltem Plasma profitieren. Die Fähigkeit, Textilien (wie z. B. Strümpfe) durchdringen zu können, macht eine Plasma-Anwendung z. B. in der Prophylaxe oder Therapie einer *Tinea pedis* sehr interessant. Dabei sind neben großen Geräten für Kliniken und Praxen auch kleine Geräte für den Heimgebrauch in Entwicklung. Eine weitere Revolution könnte außerdem in der (Krankenhaus-)Hygiene stattfinden: Der sog. HandPlaSter®, ein Niedertemperatur-Plasmagerät mit BCD-Technik ($\leq 0,5 \text{ W/cm}^2$, 18 kV_{pp}, 12,5 kHz), das zur potentiellen Anwendung für die Händedesinfektion entwickelt wurde, ermöglicht *in vitro* innerhalb weniger Sekunden (< 10 s) eine Bakterienreduktion von über 5 log-Stufen [16]. Dabei werden auch multiresistente Keime wie MRSA effektiv zerstört. Von dieser neuen Form der (Hände-)Desinfektion, die gegenüber den herkömmlichen flüssigen Desinfektionsmitteln einige Vorteile bietet (deutlich kürzere Einwirkzeit, keine Hautreizung) und dabei deutlich unter den erlaubten Grenzwerten der WHO für UV, toxische Gase und elektrischen Strom bleibt [16], könnten natürlich nicht nur Kliniken, sondern auch öffentliche Einrichtungen, Pflegeheime etc. profitieren.

Einsatz könnten kalte Plasmen künftig auch in der Zahnheilkunde finden. Auf Grund der Fähigkeit, bis in mikroskopisch kleinste Öffnungen einzudringen, besteht theoretisch die Möglichkeit, sie als prophylaktische und auch therapeutische Maßnahme gegen Parodontitis, chronische Gingivitis oder zur Behandlung infizierter Wurzelkanäle einzusetzen. Klinische Beweise hierfür müssen erst noch erbracht werden. Zudem zeigte sich *in vivo* in Kombination mit H₂O₂ eine Zunahme des Bleicheffekts sowie eine Proteinentfernung auf der Oberfläche der mit Plasma behandelten Zähne [64, 65].

II.2. Pruritus

II.2.1. Definition und Epidemiologie

Pruritus ist definiert als eine an der Haut auftretende unangenehme Sinnesempfindung, die beim Betroffenen das Bedürfnis einer mechanischen Reizantwort wie Kratzen, Scheuern oder Drücken auslöst. Wie andere physiologische Sinnesempfindungen, beispielsweise Schmerz, Kälte oder Hitze, dient er als Schutzmechanismus, um Parasiten (z. B. Skabiesmilben) oder andere Fremdkörper (z. B. giftige Pflanzenbestandteile) von der Hautoberfläche zu entfernen. Im Gegensatz zum kurzandauernden, akuten Juckreiz ist chronischer Pruritus ein Warnsymptom. Gemäß internationaler Nomenklatur (Konsensus des International Forum for the Study of Itch, IFSI) spricht man von chronischem Pruritus, wenn dieser über mindestens 6 Wochen besteht. Chronischer Juckreiz ist mit zunehmender Dauer durch Chronifizierungsprozesse und Automatisierung im ZNS immer schwieriger zu therapieren und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich.

Pruritus ist das häufigste Symptom in der Dermatologie und wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. Es existieren jedoch nur wenige Studien zur Inzidenz und Prävalenz, was unter anderem daran liegt, dass Patienten mit gering ausgeprägtem oder akutem Pruritus meist keinen Arzt aufsuchen, und daher auch nicht erfasst werden. Gerade in nicht-dermatologischen Fachrichtungen spielt Pruritus als Symptom nur eine untergeordnete Rolle und wird in Studien meist nicht dokumentiert [66]. Eine norwegische Querschnittsstudie ermittelte von 2000 bis 2001 an 40 888 Erwachsenen die Prävalenz von Pruritus: mit 8,4 % war Juckreiz das dominierende dermatologische Symptom gemittelt über alle Altersklassen (30 bis 76 Jahre) [67]. Dabei wurde lediglich erfragt, ob innerhalb der vorausgehenden Woche Juckreiz vorlag, unabhängig davon, ob dieser akut oder chronisch war. Eine aktuelle deutsche Studie zeigte für chronischen Pruritus eine Lebenszeitprävalenz von 22,6 %, während die Prävalenz zum Untersuchungszeitpunkt bei 13,9 % lag [68]. 16,5 % der Untersuchten gaben an, in den vorausgehenden 12 Monaten an chronischem Juckreiz gelitten zu haben.

Juckreiz tritt in allen Altersgruppen – auch im Kindesalter – auf, wenn auch Erwachsene über 60 Jahre am häufigsten darunter leiden [69]. Frauen sind typischerweise öfter betroffen als Männer [70, 71]. Juckreiz kommt außerdem häufiger bei Personen mit niedrigerem sozio-ökonomischen Status und Einkommen [67] und depressiven, einsamen und gestressten Menschen [72-74] vor. Zudem bestehen weltweite Unterschiede in der Juckreizhäufigkeit, die

unter anderem durch die unterschiedliche Prävalenz Juckreiz-assozierter Erkrankungen bedingt sind [71].

In der Literatur finden sich zunehmend Daten zur Häufigkeit von Juckreiz bei dermatologischen Erkrankungen: So wird bei Patienten mit atopischer Dermatitis in bis zu 87 – 91 % der Fälle mindestens einmal täglich auftretender Juckreiz angegeben [75, 76], während die Häufigkeit bei Patienten mit Psoriasis bei etwa 79 % liegt [77]. Im Kontext internistischer Erkrankungen wie der Urämie tritt Juckreiz bei 10 – 77 % [71], bei Cholestase bei 80 – 100 % der Betroffenen [78] auf.

II.2.2. Klassifikation und Ursachen

Pruritus kann sowohl neuroanatomisch/neurophysiologisch [79], als auch klinisch klassifiziert werden [80].

Teilt man ihn nach ätiologischen Kriterien ein, so unterscheidet man 4 verschiedene Arten von Juckreiz:

- 1) den pruritozeptiven Pruritus, der direkt C-Faser-assoziiert in der Haut entsteht (z. B. als Folge verschiedener Hauterkrankungen wie dem atopischen Ekzem),
- 2) den neuropathischen Pruritus, der durch Schädigung peripherer Nerven bzw. Juckreiz-leitender Afferenzen im Rückenmark ausgelöst wird (z. B. postzosterischer Juckreiz),
- 3) den neurogenen Pruritus, der ohne Nervenschädigung zentral im Rückenmark oder direkt im ZNS entsteht (z. B. bei Hirntumoren) und
- 4) den psychogenen Pruritus, der zum einen auf metabolischen Störungen im ZNS basieren kann oder für den es zum anderen häufig keine spezifische Ursache gibt (z. B. Dermatozoenwahn).

Klinisch unterteilt man Juckreiz in

- 1) Pruritus auf primär entzündlicher Haut, dem eine inflammatorische Hauterkrankung zugrunde liegt (z. B. Psoriasis, Sézary Syndrom),
- 2) Pruritus auf primär nicht-entzündlicher Haut ohne initiale Hautveränderungen (z. B. bei Cholestase), der früher häufig auch mit dem nicht mehr zu verwendenden Terminus „Pruritus sine materia“ bezeichnet wurde und

-
- 3) Pruritus mit chronischen sekundären Kratzläsionen (lineare oder runde Erosionen, Exkorationen, Krusten, Narben, Nekrosen, Lichen simplex bis hin zur Prurigo nodularis) als Folge von 1) oder 2).

Da man von der Klinik nicht automatisch auf die zugrunde liegende Ursache schließen kann, unterscheidet eine weitere Einteilung Juckreiz nach differentialdiagnostischen Überlegungen: Juckreiz im Rahmen von dermatologischen, systemischen, neurologischen, psychosomatischen Erkrankungen, Mischformen oder anderen Erkrankungen (unklare Ursache) [81]. Bei etwa 8 – 20 % der Patienten bleibt die Ursache für den Juckreiz trotz intensiver Diagnostik unklar [82, 83].

Typische Beispiele für mit Pruritus einhergehende Dermatosen sind Arzneimittelexantheme, Urtikaria, atopisches Ekzem, nummuläres und Exsikkationsekzem, Lichen planus, Psoriasis, Dermatitis herpetiformis, bullöses Pemphigoid, aber auch infektiöse Dermatosen und Parasiten, Neoplasien der Haut, Genodermatosen (z. B. M. Hailey-Hailey) u. v. m.

Zu den Systemerkrankungen, die mit Juckreiz assoziiert sein können, zählen sowohl endokrine Erkrankungen (z. B. urämischer Pruritus bei Niereninsuffizienz und cholestatischer Pruritus bei Lebererkrankungen) und metabolische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Glutenenteropathien, Malabsorptionen und Anorexia nervosa), als auch hämatologische und lymphoproliferative Erkrankungen (z. B. Eisendefizienz, Polycythaemia vera, myelodysplastisches Syndrom), Infektionserkrankungen (z. B. HIV und Virushepatitiden) und solide Malignome wie Cervix- oder Kolonkarzinome.

Typischerweise spielt Juckreiz auch in der Schwangerschaft eine große Rolle (bei Pruritus gravidarum mit oder ohne Cholestase, polymorphen Exanthemen der Schwangerschaft, Herpes gestationis, Prurigo gestationis und pruriginöser Follikulitis).

Neuropathischer bzw. neurogener Juckreiz tritt auf nach Herpesinfektionen, bei Vulvodynien, Notalgia oder Meralgia paraesthesia, multipler Sklerose, spinalen Hämangiomen, renalem Pruritus u. v. m. Psychogen spielen u. a. Persönlichkeitsaspekte wie Angst oder Depression, Stress, psychische Erkrankungen/Störungen wie Schizophrenie, Zwangsneurosen, taktile Halluzinosen etc. eine Rolle. Juckreiz wird zudem sehr häufig als Medikamenten Nebenwirkung beobachtet. Typische Auslöser von akutem Juckreiz sind Allopurinol, Chemotherapeutika oder Opioide, von chronischem Juckreiz β-Blocker, Antibiotika, Diuretika, Tranquillizer, Antiphlogistika, Hydroxyethylstärke (HES) – Infusionen etc.

II.2.3. Neurophysiologie

In der Vergangenheit ist man vielfach davon ausgegangen, dass Juckreiz über die gleichen Rezeptoren bzw. Nervenfasern ausgelöst wird wie Schmerzreiz, jedoch durch geringere Entladungsfrequenzen. 1997 gelang es Schmelz et al. durch die Identifikation langsamleitender unmyelinisierter C-Fasern in der Haut (0,5 m/s), die nur auf Histamin, nicht aber auf mechanische Stimuli reagieren, den Juckreiz vom Schmerzreiz abzugrenzen [84]. Forschungsergebnisse zeigen, dass für die Juckreiz- und Schmerzverarbeitung keine eigenständigen Übertragungswege, sondern sehr große Überschneidungen bestehen, was man sich auch therapeutisch zu Nutze machen kann (z. B. Gabapentin bei neuropathischem Schmerz und bei persistierendem Pruritus) [85].

Die Pathogenese des Juckreizes ist bekanntlich sehr komplex ist. Einige neue Erkenntnisse haben in den letzten Jahren Licht ins Dunkel gebracht, so dass sowohl die Induktion und Transmission von Juckreiz, als auch beteiligte Nerven, Mediatoren und Rezeptoren in der Haut und an spinalen Neuronen inzwischen genauer bekannt sind. So nimmt man an, dass epidermale und sensorische Nervenfasern, die mit Keratinozyten und Entzündungszellen wie T-Lymphozyten interagieren, entscheidend für die Juckreizentstehung verantwortlich sind, die dann wiederum wichtige Entzündungsmediatoren wie IL-31 und NGF freisetzen [86].

II.2.3.1. Kutane Auslösung

Juckreiz kann zum einen direkt in der Haut entstehen, aber auch über hämatogene oder neurogene Mediatoren im zentralen Nervensystem ausgelöst werden.

In der Haut wird Juckreiz durch Stimulation freier Nervenendigungen verschiedener Arten von unmyelinisierten C-Nervenfasern in der Epidermis und am epidermo-dermalen Übergang generiert. Auslöser sind physikalische und mechanische Reize, aber vor allem chemische Mediatoren, die an den Neurorezeptoren dieser Nervenendigungen andocken. Neben Histaminrezeptoren (v. a. H1 und H4 [87]) wurden viele weitere sowohl juckreizinduzierende (+) als auch -hemmende (-) Rezeptoren ausfindig gemacht. Hierzu zählen u. a. der Capsaicin-Rezeptor TRPV1 (+) [88], der Proteinase-aktivierte Rezeptor 2 PAR-2 (+) [89], Kälte- und Mentholrezeptoren TRPM8 und ANKTM1 (-) [90, 91], Opioidrezeptoren (+) (vor allem im ZNS, aber auch Vorkommen in der Haut [92]) und Cannabinoidrezeptoren (-) [93]. Die Liganden dieser Rezeptoren werden sowohl in Mastzellen, die häufig in topographischer Nähe zu Nervenfasern, Haarfollikeln oder perivaskulär liegen und beispielsweise beim

atopischen Ekzem erhöht vorkommen, als auch in Keratinozyten, sensorischen Nerven, T-Zellen und eosinophilen und basophilen Granulozyten gebildet. Die Mediatoren aus Entzündungszellen können direkt über die Bindung an Nervenfasern oder indirekt über Stimulation von Mastzellen oder Keratinozyten Juckreiz auslösen [94]. Der bekannteste juckreizauslösende Mediator ist sicherlich Histamin. Weitere Mediatoren sind IL-31, IL-2, NGF, β -Endorphin, Substanz P, VIP, CGRP, Neurotrophin 4, Prostaglandin, TNF- α u. v. m. [81].

Die exakte Zuordnung der einzelnen Mediatoren und Zellen zu verschiedenen Pruritusformen ist bislang nicht vollständig möglich. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass aquagener Pruritus bei Polyzythämia vera mit erhöhten CD63-positiven basophilen Granulozyten im peripheren Blut vergesellschaftet ist [95]. Auch die Pathogenese von Juckempfinden bei systemischen Erkrankungen ist bis auf wenige Ausnahmen weitgehend unbekannt. Zu diesen Ausnahmen gehören u. a. metabolische Störungen wie Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen [86]. Diskutiert werden bei der Niereninsuffizienz u. a. Elektrolyt- und Hormonverschiebungen, erhöhte Entzündungsmediatoren und Akkumulation von Histamin sowie Endorphin, das zu einer gesteigerten Stimulation zentraler μ -Opioidrezeptoren führt. Für den Juckreiz bei Lebererkrankungen werden akkumulierte Pruritogene wie Lysophosphatidsäure [96] und erhöhte Opioidspiegel bei Cholestase verantwortlich gemacht [97].

II.2.3.2. Transmission und zentrale Verarbeitung von Juckreiz

Nach der Induktion des Juckreizes in der Haut wird der elektrische Impuls zum Spinalganglion weitergeleitet. Die nachgeschalteten Nervenbahnen laufen ins Rückenmarkhinterhorn ein, wo sie die Seite kreuzen und über den Tractus spinothalamicus und Thalamus schließlich zum somatosensorischen postzentralen Gyrus gelangen [98]. Therapeutisch lässt sich die Weiterleitung beispielsweise durch Opioidantagonisten und Antikonvulsiva verhindern. Auf dem Weg von der Peripherie zum ZNS wird der Juckreiz aber nicht nur weitergeleitet, sondern kann auch in seiner Qualität verändert werden [66]. So wird Pruritus durch Kälte gelindert, während er durch Wärme verstärkt wird [99]. Auch psychische und psychosomatische Faktoren wie die reine Vorstellung von Juckreiz, Angst, Psychosen, etc. haben Einfluss auf das Ausmaß des Pruritusempfindens [66].

Juckreiz kann auch direkt spinal oder zentral ausgelöst werden. In Versuchen an Affen konnte gezeigt werden, dass intrathekal verabreichtes Morphin dosisabhängig Kratzen

verursachte [100]. Auch nach intrathekaler Gabe von Morphin im Rahmen von Operationen ist Juckreiz als gängige Nebenwirkung beschrieben [101]. Auf spinaler Ebene kann Juckreiz durch mechanische Reizung der Haut (z. B. Kratzen) und die dabei erzeugten Schmerzreize (deutlich schnellere Leitung zum ZNS über unmyelinisierte A-Fasern) unterdrückt werden (sog. Gate-control-Theorie).

II.2.3.3. Periphere und zentrale Sensibilisierung

Besteht Pruritus über Monate oder Jahre, kommt es zu peripheren und zentralen Sensibilisierungsprozessen und dadurch Automatisierung im ZNS, so dass eine Behandlung immer schwieriger wird. Gründe für die Sensibilisierung sind über längere Zeit erhöhte Spiegel von Entzündungsmediatoren wie Serotonin und Prostaglandinen, die nicht nur Prurizeptoren, sondern auch Nozizeptoren aktivieren [102], wodurch Entzündungsschmerz entstehen kann. In entzündeter Haut, z. B. beim atopischen Ekzem ist die Expression von NGF und SP (Substanz P) [103] hochreguliert. Als Folge kommt es zu einem Aussprossen epidermaler Nervenfasern und so möglicherweise zu Hyperalgesie und erhöhtem Juckempfinden [104, 105]. Außerdem führt NGF zu einer Zunahme von Mastzellen und anderer pruritogener Mediatoren wie SP, die den Juckreiz verstärken bzw. chronifizieren können. Die dauerhafte Stimulation der Neurorezeptoren resultiert in einer erniedrigten Reizschwelle und Triggerung des Juckempfindens. Chronischer Juckreiz kann auch zur Sensibilisierung der Rückenmarksafferzenzen führen, so dass Schmerzreize oder sogar Kratzen als Jucken wahrgenommen werden [106]. Andersherum wurde bei Patienten mit neuropathischem Schmerz nach Histamin-Applikation kein Juckreiz, sondern brennender Schmerz empfunden [107], was entsprechende Parallelen zwischen Sensibilisierungsphänomenen bei chronischem Juckreiz und Schmerz vermuten lässt.

II.2.4. Diagnostik

Gerade in der Anfangsphase stellt Pruritus ein Leitsymptom unterschiedlichster Erkrankungen dar, weshalb eine umgehende Diagnostik nach der zugrunde liegenden Ursache durchgeführt werden muss, um eine Chronifizierung zu verhindern. Häufig ist Juckreiz nicht mono-, sondern multifaktoriell bedingt. Bereits eine sorgfältig durchgeführte Anamnese, in der die dermatologische, internistische, medikamentöse, neurologische, orthopädische,

psychosomatische, psychiatrische und gynäkologische Vorgeschichte inklusive B-Symptomatik abgefragt wird, kann entscheidend zur Abklärung beitragen. Wichtig sind auch zeitliche Zusammenhänge des erstmaligen Auftretens bzw. Verschlechterung und der Verlauf des Juckreizes. Erfasst werden sollten außerdem die Qualität, Intensität, Lokalisation, Dynamik, Tages- und Jahreszeit, Familienanamnese, Reiseanamnese und Provokationsfaktoren, da sich hierdurch bereits etliche Differentialdiagnosen erschließen lassen bzw. ausgeschlossen werden können. Auch bisherige Methoden der Juckreizbekämpfung sollten eruiert werden. Die Auswirkung auf das familiäre sowie berufliche Leben, eine potentielle Beeinträchtigung der Lebensqualität mit z. T. enormem Leidensdruck sind für eine eventuelle psychosomatische Mitbetreuung entscheidend.

Bei der Inspektion des gesamten Integuments einschließlich der Schleimhäute ist auf Primär- und Sekundäreffloreszenzen, deren Verteilungsmuster und Hautzeichen möglicher systemischer Erkrankungen zu achten. Bei der körperlichen Untersuchung sollte insbesondere Augenmerk auf die Palpation der Lymphknoten und Bauchorgane gerichtet werden. Lassen sich zugrunde liegende Dermatosen ausfindig machen, ist die Bestimmung einzelner bestätigender Laborparameter ausreichend (z. B. IgE und Phadiatop bei atopischer Dermatitis) und es kann auf umfassende Laboruntersuchungen verzichtet werden. Besteht Verdacht auf systemische Erkrankungen bzw. ist die Genese des Pruritus unklar, ist gemäß AWMF-Leitlinie ein schrittweises Vorgehen angeraten [66]. Zunächst sollten initiale Laboruntersuchungen wie großes Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Hepatitisserologie, Urinstatus, Stuhluntersuchungen, ggf. auch Hautbiopsien und eine initiale apparative Diagnostik (Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknoten-Sonographie) erfolgen, dann erst in Abhängigkeit der Anamnese, Symptome und Vorbefunde weiterführende Untersuchungen (bakteriologische und mykologische Abstriche, HIV-Status, Porphyrine, Eiweißelektrophorese etc.) und apparative Diagnostik (CT, Knochenmarkspunktion etc.).

II.2.5. Therapie

II.2.5.1. Generelle Aspekte

Analog zur Diagnostik rät die aktuelle AWMF-Leitlinie auch bei der Therapie des Juckreizes zu einem schrittweisen Vorgehen [66]. Auf Grund der vielfach möglichen zugrunde liegenden Ursachen und unterschiedlichen Patienteneigenheiten gibt es keine allgemeingültige, universelle Therapieempfehlung. Die Therapie sollte individuell je nach Alter und Allgemeinzustand des Patienten, Komorbiditäten, vorbestehender Medikation, Ausmaß des Juckreizes, der Art eventueller Hautläsionen und zu erwartender Nebenwirkungen gewählt werden. Üblicherweise erfolgt keine Monotherapie, sondern eine Kombination verschiedener Behandlungsmöglichkeiten, z. B. sowohl durch Externa, als auch durch systemisch verabreichte Medikamente oder Lichtbehandlung. Ganz entscheidend ist bereits das Ausschalten triggernder oder exazerbierender Faktoren. Hierzu zählen das Meiden physikalischer Einflüsse (z. B. Tragen zu warmer Kleidung), allergisierender oder irritierender Substanzen, die Verhinderung von Hauttrockenheit, falscher Wasch- und Ernährungsgewohnheiten, Umstellung/Absetzen juckreizauslösender Medikamente und eine Reduktion des Kratzverhaltens. Häufig kann bereits durch allgemeine Maßnahmen wie Rückfettung der Haut mit Emolienzien oder Urea- oder Polidocanol-haltigen Cremes oder Lotionen eine deutliche Linderung erzielt werden.

Unerlässlich ist selbstverständlich die Therapie der zugrundeliegenden Krankheit, sollte eine solche eruiert werden können. Für das weitere, symptomatische Vorgehen bei der Behandlung des persistierenden Juckreizes sieht die AWMF-Leitlinie ein Stufenschema vor (s. Tabelle 3). Neben der symptomatischen Juckreiztherapie ist insbesondere z. B. auch bei Patienten mit Prurigo nodularis und generell bei unbewusstem, automatisierten Kratzverhalten die Einleitung einer psychosomatischen Therapie sinnvoll (z. B. Verhaltenstherapie, Erlernen von Strategien zur Bewältigung von Stress, des unbewussten Kratzverhaltens etc.).

	Therapie-Stufenschema bei chronischem Juckreiz
1. Schritt	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Therapiemaßnahmen • Diagnostik und ursächliche Therapie der zugrunde liegenden Krankheit • Initiale symptomatische Therapie: orale Antihistaminika, ggf. auch kombiniert, lokale Steroide
2. Schritt	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisch-ätiologisch angepasste Therapie (hierzu existieren weitere Tabellen für Therapieoptionen bei renalem, hepatischem/cholestaticchem und aquagenem Pruritus sowie für Pruritus im Rahmen einer atopischen Dermatitis)
3. Schritt	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische topische und/oder systemische Therapien (z. B. Capsaicin, Calcineurininhibitoren, Antidepressiva, Gabapentin, UV-Therapie etc.) • Systemische Steroide und Immunsuppressiva in schwersten Fällen • Klinische Studien
Begleittherapie in jeder Stufe	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Schlafstörungen z. B. sedierende Antihistaminika, Antidepressiva, Neuroleptika • Psychosomatische Mitbetreuung, Verhaltenstherapie • Bei Kratzerosionen: Desinfizierende Maßnahmen, topische Steroide

Tabelle 3: Stufenweises Vorgehen bei der Behandlung von chronischem Juckreiz modifiziert nach der AWMF-Leitlinie [66]

II.2.5.2. Topische antipruritische Therapie

Topische Lokalanästhetika können nicht nur bei Schmerzen oder Dysästhesien, sondern auch in der Therapie von lokalisiertem Juckreiz z. B. bei Notalgia paraesthesia [108] hilfreich sein. Typische Vertreter dieser Substanzgruppe sind Benzocain, Lidocain und Polidocanol 2 bis 10 %. *Capsaicin* führt zur Depletion von Neuropeptiden aus Nervenendigungen sensorischer Fasern in der Haut (v. a. Substanz P) und Atrophie kutaner C-Fasern [109] und kann so die Weiterleitung von Juckreiz und Brennschmerz unterbrechen. Nach mehrfach täglicher (3 bis 5x tgl.) und einschleichender Applikation setzt die Wirkung üblicherweise innerhalb weniger Tage ein; jedoch kommt es anfänglich oft zu Brennen und Stechen, über das die Patienten aufgeklärt werden müssen. Die Indikation ist ein lokalisierter Pruritus, z. B. bei Prurigo nodularis, Lichen simplex, kutanem T-Zell-Lymphom oder HES-induziertem Pruritus [110]. Durch die Applikation *topischer Glukokortikosteroide* lässt sich Juckreiz im Rahmen kutaner Entzündungsreaktionen oder sekundärer Kratzläsionen effektiv reduzieren.

Die Wirkung kommt indirekt durch eine Besserung der Hautläsionen zustande, lässt sich dadurch aber nicht zwangsläufig vollständig beseitigen [111]. Die Behandlung sollte auf Grund typischer Nebenwirkungen wie Hautatrophie und Striae distensae nicht als Dauertherapie durchgeführt werden. *Menthol* und *Phenol* ermöglichen eine Juckreizminderung durch ein kühlendes Gefühl auf der Haut [112]. *Calcineurininhibitoren*, wie Pimecrolimus und Tacrolimus sind insbesondere bei der atopischen Dermatitis indiziert und wirken nicht nur antientzündlich, sondern auch antipruritisch [113]. Da auch über eine direkte Wirkung an Neurorezeptoren spekuliert wird, sind diese topischen Immunsuppressiva auch bei lokalisiertem Pruritus und chronischen Kratzläsionen – allerdings als off-label-use – einsetzbar [114]. Die direkt an den Neurorezeptoren angreifenden *Cannabinoidagonisten* (z. B. Physiogel® A.I. Creme) können bei Juckreiz im Rahmen einer atopischen Dermatitis oder chronischen sekundären Kratzläsionen eingesetzt werden [115]. Auch eine äußerliche Behandlung mit *Acetylsalicylsäure* könnte zur Juckreizlinderung beitragen [116]; jedoch zählt sie auf Grund fehlender Daten bislang nicht zur Standardtherapie.

II.2.5.3. Systemische Therapie

Gängige Medikamente sind vor allem (*H1*-)Antihistaminika, die kostengünstig sind und deren Wirkung bei Histamin-induziertem Juckreiz (z. B. Urtikaria) bereits vielfach belegt wurde. Der Effekt von H1-Antihistaminika beruht zum einen auf der Blockade von H1-Rezeptoren auf Nervenendigungen afferenter C-Fasern [117], zum anderen wird die Degranulation von Mastzellen verhindert [118], die nicht nur Histamin, sondern auch andere pruritogene Mediatoren ausschütten. Im Gegensatz zur 2. und 3. Generation weisen Antihistaminika der 1. Generation eine stark sedierende Wirkung auf. Möglicherweise könnten H4-Rezeptor-Antagonisten zukünftig ergänzend eingesetzt werden [119]. Die Wirkung weiterer Mastzellstabilisatoren wie dem *Ketotifen* wurde bislang nicht ausreichend nachgewiesen. In klinischen Studien wurden bei chronischer Urtikaria auch *Leukotrienantagonisten* (Montelukast) erfolgreich mit Antihistaminika kombiniert [120, 121]. Durch *systemische Glukokortikosteroide* kann bei bestimmten Indikationen, wie der Urtikaria, allergischem Kontaktekzem oder Autoimmundermatosen, eine rasche Juckreizlinderung erzielt werden, die sich durch die antiinflammatorische Wirkung erklären lässt. Jedoch sollte die Therapie wie bei den externen Steroiden nur kurzfristig und nicht als alleine Therapie zur Pruritusminderung durchgeführt werden. Bei Juckreiz im Rahmen von Neoplasien sind systemische Glukokortikoide natürlich kontraindiziert. Zur Juckreizlinderung bei

entzündlichen Prozessen oder therapieresistenter Prurigo nodularis kann auch *Ciclosporin A* eingesetzt werden, jedoch ist auf Grund des Nebenwirkungsprofils Vorsicht geboten. *Orale Opioidrezeptorantagonisten* wie das Naltrexon (selektive Blockade von μ -Opioidrezeptoren) können effektiv bei Juckreiz im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen, aber auch bei diversen pruriginösen Dermatosen wie der asteatotischen Dermatitis, bullösem Pemphigoid, Prurigo nodularis eingesetzt werden. An den ersten Behandlungstagen ist jedoch mit Nebenwirkungen, hierunter Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel, zu rechnen. Bei oral verabreichten Opioidantagonisten können außerdem vorübergehende entzugsähnliche Erscheinungen mit Halluzination und Dysphorie auftreten [122]. Ob κ -Rezeptoragonisten eine effektive Therapie sind, wird derzeit noch überprüft; erste Ergebnisse einer klinischen Studie an dialysepflichtigen Patienten sind vielversprechend [123]. *Antikonvulsiva* wie Gabapentin verhindern die Weiterleitung kutaner Impulse auf spinaler Ebene und sind daher auch als Antipruritika einsetzbar. Der exakte Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt, vermutlich beruht er auf einer Nervenmembran-Stabilisation, die auf verschiedene Wege erreicht wird (Blockade von Kalziumkanälen, Inhibition der Synthese des Neurotransmitters Glutamat oder Verstärkung inhibitorischer Mechanismen) [115]. Indiziert sind Antikonvulsiva bei neuropathischem Juckreiz, z. B. bei der Notalgia paraesthesia. Bestimmte niedrig potente *Neuroleptika* wie das Promethazin können auf Grund der sedierenden Wirkung zur nächtlichen Juckreizlinderung verabreicht werden, jedoch sollte die Gabe auch hier vorsichtig abgewogen werden. Bei schwerem Pruritus können *Antidepressiva* indiziert sein, die wie Neuroleptika die zerebrale Juckempfindung unterdrücken. Beispiele sind die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin, das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin oder der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer Paroxetin. Bzgl. des Wirkmechanismus geht man von einem antihistaminergen Effekt aus. Serotonin soll außerdem regulierende Funktionen im ZNS aufweisen [124]. Sinnvoll für die Patientenbetreuung ist bei der Gabe von Antidepressiva sicherlich eine Kooperation mit Kollegen der Psychiatrie oder Psychosomatik. Nachdem die Juckreiforschung zunehmend Erkenntnisse in Bezug auf die Pathogenese erlangt, werden in den nächsten Jahren sicherlich einige neue Therapieoptionen hinzukommen, hierunter möglicherweise auch der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist Aprepitant, der sich in klinischen Studien bereits bei Sézary-Syndrom [125] und Prurigo nodularis [125] effektiv gezeigt hat.

II.2.5.4. UV-Therapie

Gerade bei Vorliegen von Kontraindikationen bzw. Interaktionen für diverse Medikamente, bei Schwangeren, älteren oder multimorbid Patienten, Therapieversagen auf bisherige systemische oder topische Therapien sind Ganzkörper-Lichtbehandlungen empfohlen. Geeignet sind Bestrahlungen mit UVA, UVB, insbesondere auch Schmalspektrum-UVB, oder auch Kombinationen aus UVA und UVB. Die Wirksamkeit wurde für verschiedenste Erkrankungen nachgewiesen [81]. Bei Einnahme von Ciclosporin A und topischer Applikation von Calcineurininhibitoren ist eine Phototherapie kontraindiziert. Wie durch die Lichtbehandlung eine Juckreizminderung bewerkstelligt wird, ist größtenteils noch unklar. Weitere Aspekte finden sich hierzu in der Diskussion dieser Arbeit. Natürlich kann die Phototherapie auch gut mit einigen systemischen oder topisch applizierten Medikamenten kombiniert werden.

III. Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Argonplasma (produziert über die Plasmaquelle MicroPlaSter β^{\circledR}) – verglichen mit reinem Argongas als Placebomodus – bei Patienten mit verschiedenen pruriginösen Erkrankungen juckreizlindernde Wirkung aufweist. Dazu wurde neben dem antipruritischen Langzeiteffekt auch der Kurzzeiteffekt evaluiert. Weiteres Ziel war es herauszufinden, ob Faktoren wie Geschlecht, Dauer des Juckreizes und Stress einen Einfluss auf ein besseres Ansprechen auf Plasma haben. Auch die Sicherheit und Tolerabilität der Plasmabehandlung wurden überprüft.

IV. Material und Methoden

IV.1. Studiendesign

Die einfach-blinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie wurde von Mai 2009 bis März 2010 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer geprüft und genehmigt. Vor Studieneinschluss war nach Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung jedes Patienten erforderlich.

IV.2. Studienpopulation

Während des oben genannten Zeitraums wurden 46 Patienten, die sich in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg befanden, in die Studie eingeschlossen. Die Durchführung der Plasmabehandlung war bei keinem Patienten Grund der stationären Aufnahme.

Einschlusskriterien für die Studie waren pruriginöse Erkrankungen verschiedener Ätiologie im Rahmen von Hauterkrankungen und mindestens zwei getrennt voneinander liegende juckende Areale, die für einen Seitenvergleich beider Behandlungsarme randomisiert werden konnten. Weitere Voraussetzungen waren Geschäftsfähigkeit, d. h. volljährige und einsichtsfähige Patienten und eine unterschriebene Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Stillzeit, metastasierende Tumoren bzw. aktive Tumorerkrankungen, Minderjährigkeit und Demenz.

Patienten, die diese Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden konsekutiv rekrutiert.

IV.3. Studienablauf

Die Studie wurde als Halbseitenversuch mit Behandlungs- und Kontrollareal an einem Patienten geplant, d. h. bei jedem eingeschlossenen Patienten wurden, um eine intrapersonelle

Kontrolle zu erhalten, zwei ausreichend weit voneinander getrennte, somit differenzierbare, juckende Areale randomisiert (computergestützte Randomisierung).

Dabei musste die zugrunde liegende Diagnose für diese zwei randomisierten Areale identisch sein.

Für das Areal, das als Behandlungsareal randomisiert wurde, war eine Behandlung mit Argonplasma vorgesehen, für das andere Areal, das Kontrollareal, eine Behandlung mit reinem Argongas als Placebomodus.

Bei der Planung der Studie wurde dieser Halbseitenversuch gegenüber einem Vergleich plasmabehandelter versus nicht-plasmabehandelter Patienten bevorzugt, da so ein intraindividueller Vergleich zwischen beiden Behandlungsarmen gezogen werden kann. Die Parameter können auf diese Weise unabhängig von möglichen Störfaktoren oder interindividuellen Unterschieden zwischen den Patienten bewertet werden, da bei Kontrolle am gleichen Patienten potentielle Einflussfaktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, Medikation etc. identisch sind.

Je nach Ausmaß der Hautveränderungen bzw. Größe des betroffenen, juckenden Areals wurden ein bis maximal fünf Behandlungs- bzw. Kontrollareale pro Patient ausgesucht und randomisiert. Im Idealfall wurde ein symmetrischer Seitenvergleich, d. h. eine Behandlung z. B. am linken und rechten Arm durchgeführt.

Die Plasma- und Placebobehandlungen wurden mit dem MicroPlaSter β^{\circledR} (s. u.) durchgeführt. Die juckenden Hautpartien wurden täglich 2 min lang pro Therapie- bzw. Kontrollareal behandelt.

Die Therapie war einfach verblindet, d. h. die Patienten konnten bei gleichen äußeren Bedingungen nicht zwischen Argonplasma und Argongas unterscheiden. Auf Grund des Therapieverfahrens und der Notwendigkeit, das Plasmagerät entsprechend auf den richtigen Behandlungsmodus einzustellen, war eine doppelte Verblindung nicht möglich.

Vor der ersten Behandlung erfolgten eine genaue Anamneseerhebung und klinische und ggf. auch laborchemische bzw. histopathologische Untersuchungen, um die zugrunde liegende Ursache des Juckreizes zu detektieren. Bei der Erstanamnese wurden folgende Parameter überprüft bzw. erfasst: Aufklärung und Einverständniserklärung der selektierten Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien, demographische Daten, die Diagnose, Risikofaktoren für Juckreiz (Alkohol, Eisenmangel, Stress), mit Juckreiz assoziierte Systemerkrankungen

(Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, chronisch lymphatische Leukämie, psychiatrische Erkrankungen und Hyperurikämie), Begleiterkrankungen, die Dauer des bestehenden Juckreizes (< 6 Wochen, > 6 Wochen bis 12 Monate, > 12 Monate), Verlauf der Erkrankung (kontinuierlich oder rezidivierend), Vorbehandlungen (topisch, systemisch) und allgemeine Medikation und Allergien. Die Erstuntersuchung beinhaltet folgende Untersuchungen und Parameter: Schriftliche Dokumentation der Hautveränderungen mit Beschreibung der Morphologie, fotografische Befunddokumentation und standardisierte Dokumentation des Juckreizes. Alle Daten wurden in pseudonymisierter Form auf speziellen Dokumentationsbögen (Anamnese, Plasmabehandlung, Begleittherapien und Juckreizdokumentation etc.) erfasst.

IV.4. Begleittherapien

Die Plasmabehandlung erfolgte nicht anstelle üblicher Therapieverfahren, sondern als sog. „Add-on-Verfahren“, d. h. zusätzlich zur Standardtherapie der jeweiligen Erkrankung. Wenn erforderlich bekamen die Patienten vorausgehende Therapien oder Begleittherapien, wie sie für das jeweilige Krankheitsbild in der Abteilung üblich sind. Bei jedem Patienten war die topische Therapie für das Plasma- bzw. Placebo-Behandlungsareal identisch. Während der Behandlungszeit wurden die Begleittherapien täglich auf den Dokumentationsbögen erfasst.

Im Einzelnen sind dies die

- topische Begleittherapie des Behandlungs- und Kontrollareals mit
 - lokalen Glukokortikosteroiden
 - Polidocanol
 - Capsaicin
 - Permethrin
 - Ichthyol weicher Zinkpaste
- systemische Therapie mit
 - Antihistaminika
 - systemischen Glukokortikoiden
 - Neuroleptika
 - Antikonvulsiva
 - Antidepressiva
- Lichtbehandlung.

IV.5. Zielkriterien

IV.5.1. Beurteilung der Wirksamkeit

Der erste Zielparameter war die Bestimmung des antipruritischen Langzeiteffekts, der durch die Plasma- bzw. Placebobehandlung erreicht werden konnte. Hierfür wurden die Juckreizwerte vor der ersten mit denen vor der letzten Behandlung verglichen. Für diese Berechnungen wurde bewusst auf die Werte nach der letzten Behandlung verzichtet, damit kein Kurzzeiteffekt (unmittelbare Besserung des Juckreizes auf die Behandlung hin) einfließen konnte.

Der zweite Zielparameter war die Bestimmung des antipruritischen Kurzzeiteffekts. Hierfür wurden die Juckreizwerte jeweils vor und direkt nach jeder einzelnen Behandlung ermittelt und verglichen. Weitere Berechnungen wurden durchgeführt, um Unterschiede bzgl. einer Juckreizreduktion abhängig vom Geschlecht der Patienten, der Dauer des Juckreizes und des Risikofaktors Stress zu ermitteln (Analysen von Zwischen-Subjekt Faktoren).

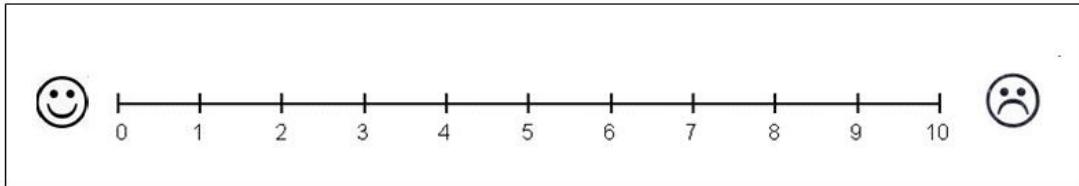
IV.5.2. Beurteilung der Sicherheit und Tolerabilität

Gleichzeitig zur Evaluation des Juckreizes wurden mögliche Komplikationen, unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen bzw. Probleme im Rahmen der Behandlung abgefragt. Alle Ereignisse wurden sorgfältig dokumentiert. Die Patienten wurden zudem darüber informiert, das Studienzentrum im Falle von Problemen unverzüglich zu kontaktieren.

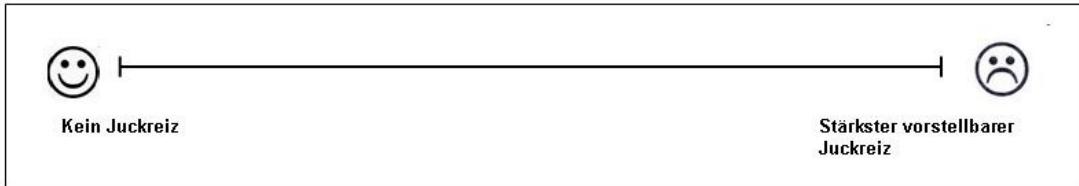
IV.6. Messung des Juckreizes

Die Erhebung des Juckreizes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) (s. Abbildung 4) direkt vor und nach jeder Behandlung. Jeder Patient wurde jeweils getrennt für das Therapie- bzw. das Kontrollareal befragt. Die VAS ist ein einfaches Hilfsmittel, mit dem Patienten ihr subjektives Juckreizempfinden ausdrücken können. Diese VAS ist üblicherweise eine 10 cm lange Linie auf einer Plastikleiste, deren Endpunkte die beiden Extremempfindungen (0: kein Juckreiz, 10: stärkster vorstellbarer Juckreiz) darstellen. Die Patienten stellen den auf der Leiste angebrachten Schieber zwischen den beiden Querstrichen ein, der Wert auf der nicht skalierten Linie soll dabei das individuelle Juckreizempfinden

repräsentieren. Für den Patienten nicht sichtbar ist für den Untersucher auf der Rückseite eine Skalierung der 10 cm langen Linie in gleich große Abschnitte mit Zahlen von 0 bis 10 angebracht, wodurch die subjektive Juckreizempfindung in Zahlenwerte übertragen werden kann.



Zum Untersucher gewendete Seite



Zum Patienten gewendete Seite

Abbildung 4: Visuelle Analogskala für Juckreiz

IV.7. Beendigung der Behandlung

Die Studienbehandlung wurde bei Vorliegen einer der folgenden drei Gründe gestoppt:

- Über mindestens 24 Stunden lag weder im Therapie- noch im Kontrollgebiet mehr Juckreiz vor.
- Die stationäre Aufnahme wurde beendet und der Patient konnte aus diversen Gründen, z. B. zu weite Entfernung zur Klinik, nicht mehr an weiteren Behandlungen teilnehmen.
- Vom Patienten wurde der Abbruch der Studie gewünscht.

Es gab keine vorgeschriebene Mindest- oder Maximalanzahl an Behandlungen.

IV.8. Plasmaquelle

Die in der Studie eingesetzte Plasmatorch (= Plasmaquelle) ist der sog. MicroPlaSter β^{\circledR} , der vom Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik, Garching bei München, entwickelt und von der Firma ADTEC Plasma Technology Co. Ltd., Hiroshima (Japan)/London (UK) zur Verfügung gestellt wurde (s. Abbildung 5). Diese Plasmatorch besteht aus einer Aluminiumröhre und 6 Antennen aus Edelstahl. Mikrowellen mit einer Frequenz von 2,45 GHz werden über eine Verbindung oben am Gerät auf die Antennen eingekoppelt. Die Betriebsleistung liegt bei 86 W. Für die Studie wurde Argon als Trägergas (2,2 slm) verwendet, das von oben zugeführt und durch eine Teflonplatte reguliert wird. Das Plasma wird zwischen den Antennen und der Aluminiumröhre produziert.



Abbildung 5: Die Plasmafackel MicroPlaSter β^{\circledR} während der Anwendung am Patienten

Die Abstimmung der Phasenanpassung (Tuning) wird mit dem CE-zertifizierten Gerät MAMA-10 der Firma ADTEC Plasma Technology Co. Ltd. kontinuierlich kontrolliert und nachgebessert. Ein Micro-Tuner, der im Signalverlauf unmittelbar vor der Torch platziert ist, gewährleistet eine Optimierung des Energietransfers vom Mikrowellen-Generator zur Torch. Durch eine CE-zertifizierte Pumpe wird Umgebungsluft durch die Kühlöffnungen in die Torch geleitet, was eine Reduktion der Temperatur des Aluminiumkörpers und damit sekundär eine geringere Erwärmung des erzeugten Plasmas bewirkt.

Das Plasma strömt zusammen mit der neutralen Komponente des Gases nach unten und behält seine Plasmaeigenschaften bis etwa 5 cm unterhalb der Gasaustrittsöffnung. Das kreisförmige Behandlungsareal hat einen Durchmesser von ca. 5 cm. Ab ca. 1,5 cm unter dem Austritt liegt die Gastemperatur bei etwa 30 °C, am Torchkörper selbst bei 40 °C.

Um mit dem Gerät auch Placebobehandlungen durchführen zu können, wurde eine spezielle Komponente in das System integriert. Im Placebomodus wird lediglich in einem Erhitzer erwärmtes Argongas zum gewünschten Behandlungsareal geführt. Über einen Schwenkarm ist es möglich, die Gasaustrittsöffnung zum Zielgebiet zu bewegen und dort zu fixieren.

Die Plasmabehandlung erfolgte im definierten Abstand von 2 cm zwischen Torchaustritt und behandelter Haut. Für eine effektive Behandlung ist die Einhaltung dieses Abstands wichtig, was durch das Einbringen von Abstandshaltern aus Kunststoff erreicht wird.

Vor Beginn der Studie wurde eine sicherheitstechnische Untersuchung und Risikobewertung des Plasmagerätes durchgeführt. Das Plasmagerät erfüllt alle Anforderungen auf Anwendbarkeit unter atmosphärischem Druck sowie biologische und technische Sicherheit.

IV.9. Statistische Auswertung

Im Rahmen dieser Studie wurden für die Wirksamkeitsberechnungen alle zur Verfügung stehenden Werte derjenigen Patienten einbezogen, die mindestens einmal (bei der Evaluation des kurzfristigen antipruritischen Effekts) bzw. zweimal (bei der Evaluation des langfristigen antipruritischen Effekts) therapiert wurden.

Stetige Variablen werden durch Mittelwerte und Standardabweichungen (SD), kategoriale Variablen durch absolute Zahlen und Proportionen dargestellt.

Bei kategorialen Variablen wurde der Vergleich zwischen zwei Gruppen mit Hilfe des Pearson's Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Zum Vergleich der zwei Behandlungsareale wurde der t-Test für gepaarte Stichproben angewandt. Um den absoluten Effekt der Behandlungen (Plasma und Argongas) gegen keinen Effekt zu prüfen, wurde der Einstichproben t-Test eingesetzt.

Der antipruritische Kurzzeiteffekt wurde für jeden Patienten berechnet als Mittelwert aller VAS-Differenzen vor und nach jeder einzelnen Behandlung. Für die Berechnung etwaiger Unterschiede in der Juckreizreduktion abhängig vom Geschlecht der Patienten, der Dauer des Juckreizes und des Risikofaktors Stress wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse verwendet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant erachtet. Es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus auf Grund

multiplen Testens vorgenommen. Die Bearbeitung der Datensätze erfolgte mit dem Programm SPSS 17.0 (Chicago, EUA).

Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse erfolgten in Form von Boxplots, die eine schnelle Übersicht über die Werteverteilung einer Stichprobe geben, den Vergleich der Verteilungen der Stichproben ermöglichen und dem Auffinden von Ausreißern (dargestellt durch kleine Kreise) bzw. extremen Beobachtungswerten (dargestellt durch Sternchen) dienen. Die Box stellt dabei den Bereich der 50 % mittleren Werte dar, d. h. die Werte zwischen dem 25 %- und dem 75 %-Perzentil. Der schwarze Strich innerhalb der Box repräsentiert den Median, also das 50 %-Perzentil, die kleinen horizontalen Striche über und unter der Box den größten und kleinsten Wert, der nicht als Extrem oder als Ausreißer klassifiziert ist.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Florian Zeman aus dem Zentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Koller.

V. Ergebnisse

V.1. Patienten

Insgesamt wurden 46 Patienten mit Pruritus in die prospektive Studie eingeschlossen. Das Alter der Patienten lag zwischen 21 und 87 Jahren, der Mittelwert bei 59,5 Jahren (Standardabweichung 16,85) (s. Abbildung 6). 21 Patienten (45,7 %) waren weiblich, 25 (54,3 %) männlich.

6 Patienten (13,0 %) litten an akutem Pruritus (0 bis 6 Wochen andauernd), 40 Patienten (87,0 %) an chronischem Pruritus (> 6 Wochen Bestandsdauer).

Als häufigste dem Juckreiz zugrunde liegende Ursache (Hauterkrankung) lag bei den Patienten ein atopisches Ekzem vor (n=21, 45,7 %), gefolgt von Prurigo-Erkrankungen (n=12, 26,1 %), Arzneimittelexanthem (n=6, 13,0 %), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber, Iktusreaktionen (jeweils n=2, 4,3 %) und bullösem Pemphigoid (n=1, 2,2 %) (s. Abbildung 7).

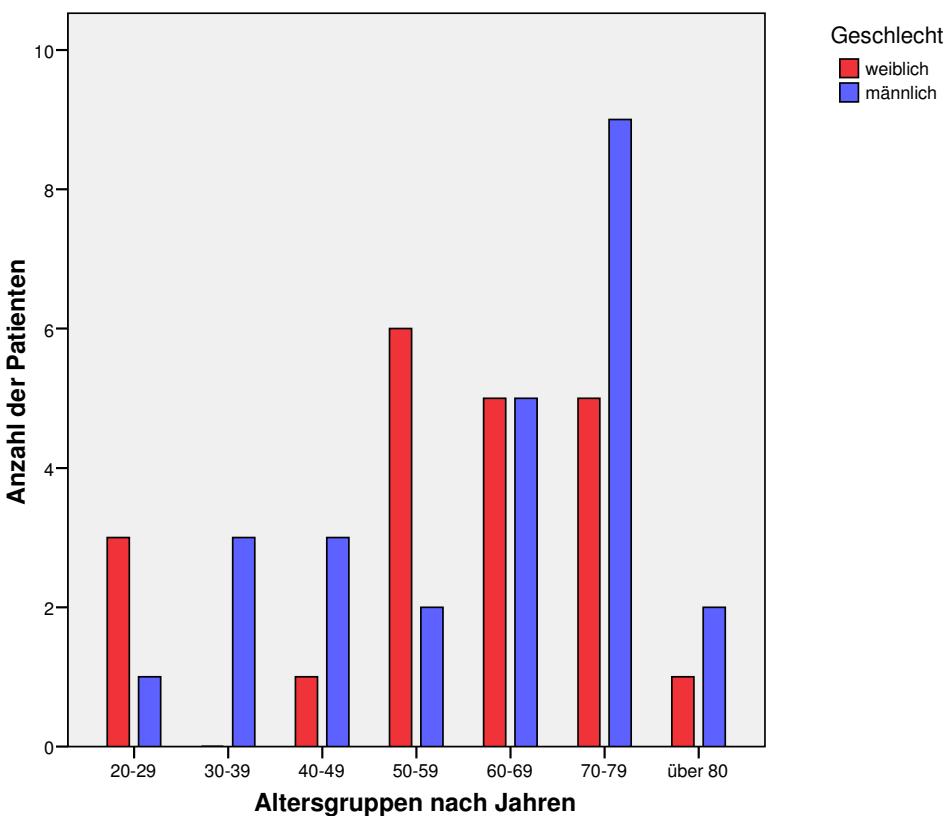


Abbildung 6: Altersverteilung der Studienpopulation aufgeteilt nach Geschlecht

Hauterkrankungen des Patientenkollektivs

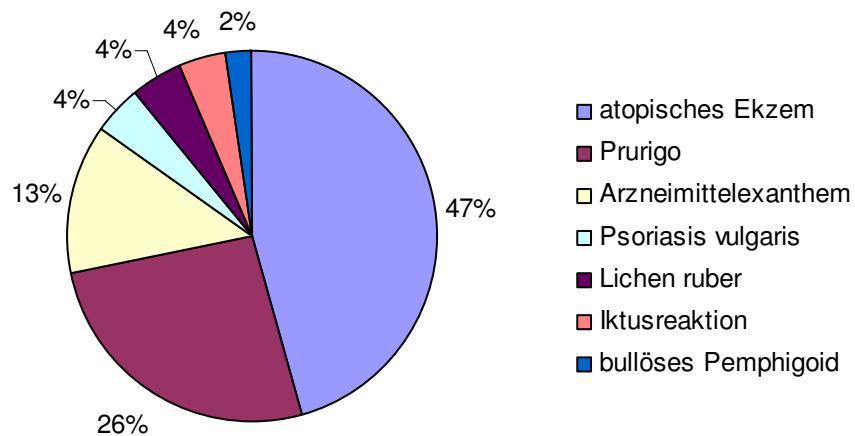


Abbildung 7: Diagnosenverteilung im Patientenkollektiv

Die eingeschlossenen Patienten litten an folgenden systemischen Erkrankungen:

Diabetes mellitus (n=15, 32,6 %), Hyperurikämie (n=9, 19,6 %), psychiatrische Erkrankungen (n=8, 17,4 %), Niereninsuffizienz (n=5, 10,9 %), Lebererkrankungen (n=4, 8,7 %) und chronisch-lymphatische Leukämie (n=1, 2,2 %).

Folgende Risikofaktoren für Juckreiz wurden erhoben:

14 Patienten (30,4 %) gaben an, unter kontinuierlichem Stress zu leiden. Bei 7 Patienten (15,2 %) wurde ein erhöhter Alkoholkonsum bejaht. Bei 2 Patienten (4,3 %) lag ein Eisenmangel vor.

Genaue Informationen zu den Patienten bei Studienbeginn sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Charakteristika der Patienten bei Studienbeginn (n=46)	
Alter	
Durchschnitt (SD)	59,5 (16,85)
Streubreite	21 – 87
	n (%)
Geschlecht	
männlich	25 (54,3)
weiblich	21 (45,7)
Dauer des Pruritus	
chronisch	40 (87,0)
akut	6 (13,0)
Risikofaktoren	
Stress	14 (30,4)
Erhöhter Alkoholkonsum	7 (15,2)
Eisenmangel	2 (4,3)
Diagnosen	
Atopisches Ekzem	21 (45,7)
Prurigo-Erkrankungen	12 (26,1)
Arzneimittelexanthem	6 (13,0)
Iktusreaktion	2 (4,3)
Lichen ruber	2 (4,3)
Psoriasis vulgaris	2 (4,3)
Bullöses Pemphigoid	1 (2,2)
Systemische Erkrankungen	
Diabetes mellitus	15 (32,6)
Hyperurikämie	9 (19,6)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (17,4)
Niereninsuffizienz	5 (10,9)
Lebererkrankungen	4 (8,7)
Chronisch-lymphatische Leukämie	1 (2,2)

Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Bis auf einen Patienten erhielten alle Patienten eine Begleitmedikation zur Juckreizlinderung. 3 Patienten erhielten jeweils eine Monotherapie, die restlichen 42 Patienten erhielten zwei verschiedene oder mehr Therapien. Im Durchschnitt erhielt jeder Patient 3,7 verschiedene Begleittherapien (Spannweite von 0 bis 8).

Die exakte Anzahl, wie viele Patienten welche Therapie erhielten, ist Abbildung 8 zu entnehmen.

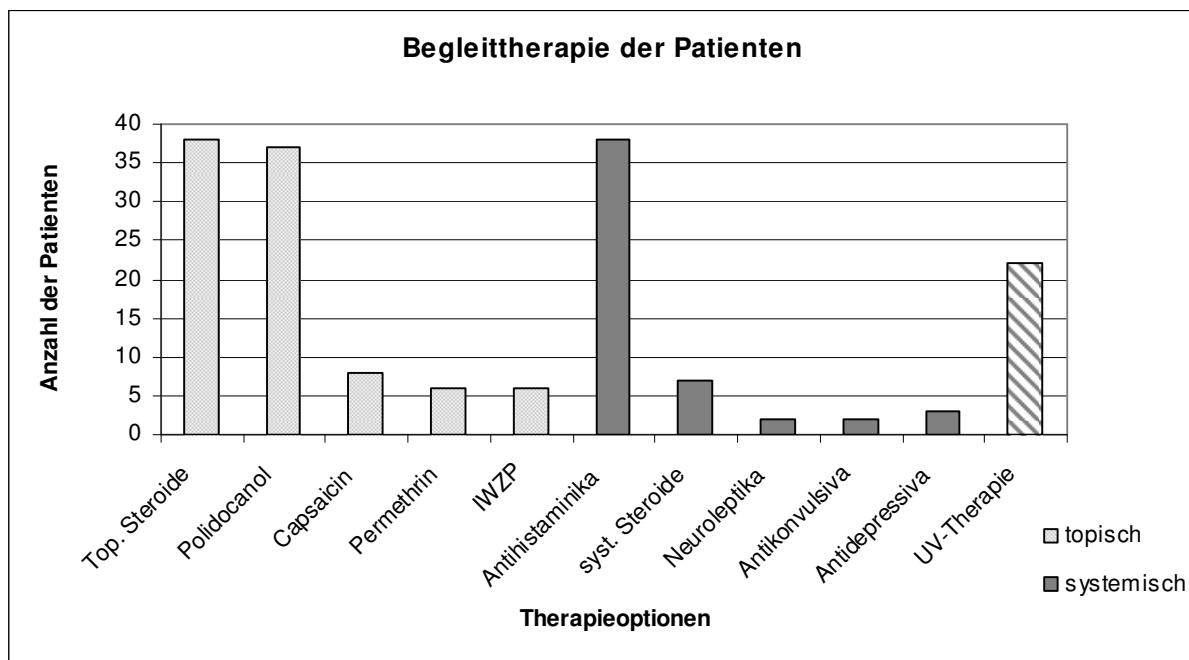


Abbildung 8: Auflistung der Begleittherapien des Patientenkollektivs

V.2. Behandlungen

Insgesamt wurden pro Behandlungs- bzw. Kontrollareal durchschnittlich 4,74 Behandlungen mit Niedertemperaturargonplasma bzw. reinem Argongas durchgeführt. Die Spannweite lag dabei zwischen 1 und 14 Behandlungen. Insgesamt wurden 218 Behandlungssitzungen durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde jeweils lediglich eine Behandlung durchgeführt; diese beiden Patienten gingen nicht in die Auswertung des antipruritischen Langzeiteffekts ein. Ein Patient musste zudem aus der Analyse des antipruritischen Kurzzeiteffekts ausgenommen werden, da er vor und nach der Behandlung jeweils einen Juckreiz von 0 auf der VAS angab.

Folglich gingen die Daten von 44 Patienten in die Auswertung des Langzeiteffekts, die Daten von 45 Patienten in die Auswertung des Kurzzeiteffekts ein.

V.3. Juckreizreduktion

V.3.1. Antipruritischer Langzeiteffekt

Vor der ersten Behandlung lag der durchschnittliche VAS-Wert für Juckreiz in den plasmabehandelten Arealen bei 4,57 (SD 2,38) und bei 4,34 (SD 2,35) in den placebobehandelten Arealen. Vor der letzten Behandlung lag der VAS-Wert in den Therapiearealen bei 2,60 (SD 2,20) versus 2,61 (SD 2,27) in den Kontrollarealen. Zwischen der mittleren Juckreizreduktion von 1,97 (SD 2,16) auf der VAS in den plasmabehandelten Bereichen und 1,74 (SD 2,37) in den placebotherapierten Arealen war statistisch kein Unterschied zu errechnen ($p=0,224$, 95 % CI: [-0,15;0,60]) (s. Abbildung 9).

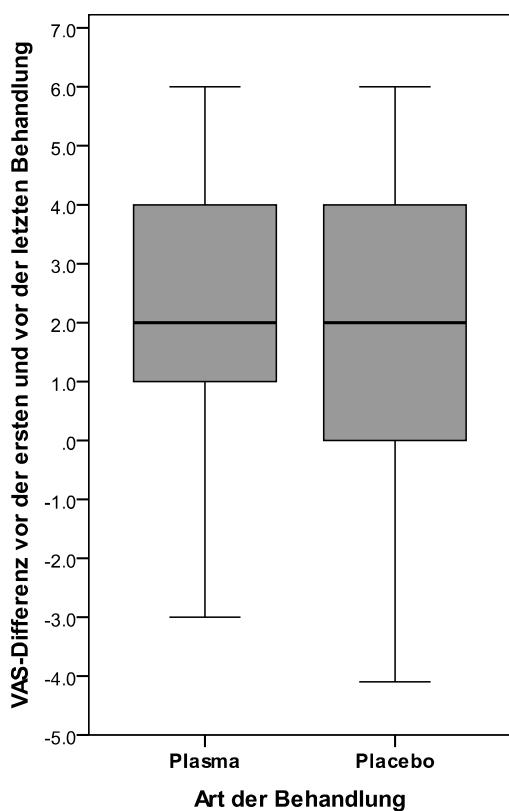


Abbildung 9: Antipruritischer Langzeiteffekt (VAS-Differenz)

Die Boxplots zeigen den antipruritischen Langzeiteffekt durch Darstellung der Differenz der VAS-Werte vor und nach der Plasma- bzw. Placebobehandlung.

Bei der Analyse des Langzeiteffekts jeder der beiden Behandlungsoptionen, also Plasma und Argongas, gegen keinen Effekt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gegen die Null sowohl für Plasma ($p<0,001$; 95 % CI: [1,31; 2,62]), als auch für Placebo ($p<0,001$; 95 % CI: [1,01; 2,46]) festgestellt (s. Abbildung 10).

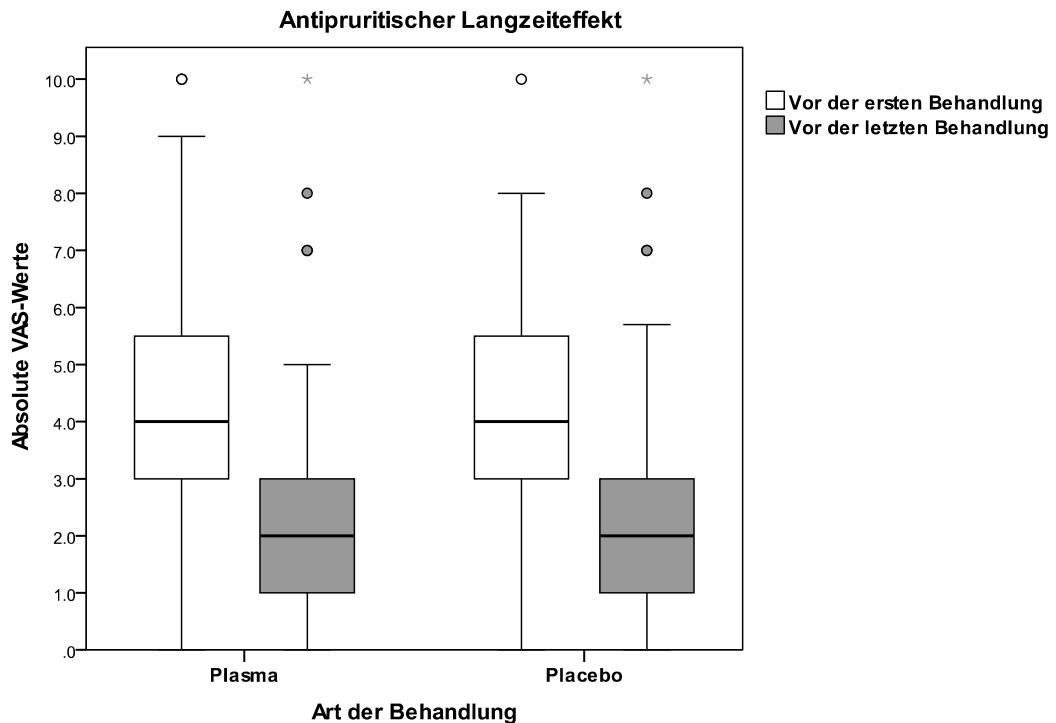


Abbildung 10: Antipruritische Langzeiteffekte (absolute VAS-Werte)

Die antipruritischen Langzeiteffekte sind dargestellt als absolute VAS-Werte jeweils vor und nach der Plasmabehandlung bzw. Placebobehandlung.

V.3.2. Antipruritischer Kurzzeiteffekt

Die Mittelwerte für die kurzfristige Juckreizreduktion lagen bei 1,92 (SD 1,33) auf der VAS in den plasmabehandelten Arealen und bei 1,97 (SD 1,29) in den Argon-behandelten Kontrollstellen. Zwischen diesen beiden Werten konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied errechnet werden ($p=0,544$; 95 % CI: [-0,21; 0,11]) (s. Abbildung 11).

Jedoch ist auch bei der Analyse des Kurzzeiteffekts jeweils für Plasma und Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied gegen die Null festzustellen (Plasma: $p<0,001$; 95 % CI: [1,53; 2,32]; Placebo: $p<0,001$; 95 % CI: [1,59; 2,36]).

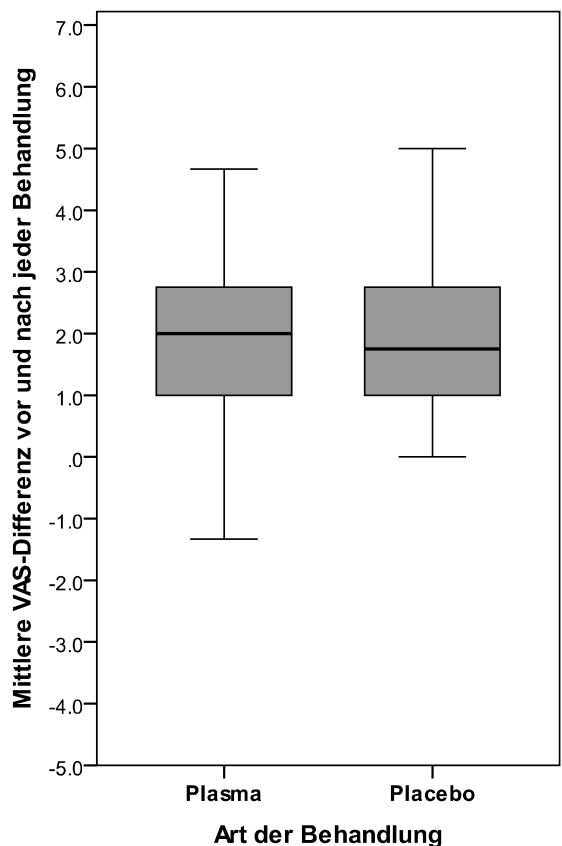


Abbildung 11: Antipruritischer Kurzzeiteffekt (VAS-Differenz)

Die Boxplots zeigen den antipruritischen Kurzzeiteffekt durch Darstellung der Differenz der VAS-Werte vor und nach jeder einzelnen Plasma- bzw. Placebobehandlung.

V.3.3. Auswertung der Zwischen-Subjekt Faktoren

Um zu überprüfen, ob sich zwischen den Behandlungen mit Plasma bzw. Placebo signifikante Unterschiede in der Juckreizminderung finden lassen, wenn die Patienten in einzelne Gruppen aufgeteilt werden, wurden bestimmte Zwischen-Subjekt Faktoren analysiert. Die Analysen bezogen sich dabei auf das Geschlecht der Patienten (weiblich versus männlich), die Dauer des Juckreizes (akut (≤ 6 Wochen) versus chronisch (> 6 Wochen)) sowie den Risikofaktor Stress (gestresst versus ungestresst). In den Berechnungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten, weder in Bezug auf Langzeit- (s. Tabelle 5) noch auf Kurzzeiteffekte (s. Tabelle 6) gefunden werden.

Zwischen-Subjekt Faktor	N ₁ (%) / N ₂ (%)	main effect	treatment interaction
Geschlecht (weiblich / männlich)	20 (45,5) / 24 (54,5)	F(1,42) < 1; p=0,79	F(1,42) < 1; p=0,96
Dauer (akut / chronisch)	6 (13,6) / 38 (86,4)	F(1,42) < 1; p=0,61	F(1,42) < 1; p=0,40
Risikofaktor Stress (gestresst / nicht gestresst)	13 (29,5) / 31 (70,5)	F(1,42) < 1; p=0,33	F(1,42) < 1; p=0,68

Tabelle 5: Auswertung der Zwischen-Subjekt Faktoren Geschlecht, Dauer und des Risikofaktors Stress in Bezug auf die antipruritische Langzeitwirkung.

Zwischen-Subjekt Faktor	N ₁ (%) / N ₂ (%)	main effect	treatment interaction
Geschlecht (weiblich / männlich)	21 (46,7) / 24 (53,3)	F(1,43) < 1; p=0,90	F(1,43)=2,9; p=0,06
Dauer (akut / chronisch)	6 (13,3) / 39 (86,7)	F(1,43)=3,4;p=0,07	F(1,43) < 1; p=0,58
Risikofaktor Stress (gestresst / nicht gestresst)	14 (31,1) / 31 (68,9)	F(1,43) < 1; p=0,63	F(1,43) < 1; p=0,91

Tabelle 6: Auswertung der Zwischen-Subjekt Faktoren Geschlecht, Dauer und des Risikofaktors Stress in Bezug auf die antipruritische Kurzzeitwirkung.

V.4. Tolerabilität und Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit stützt sich auf die Analyse der Daten von 46 Patienten. Während der gesamten Studiendauer sind keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgetreten. 9 Patienten (19,6 %) erfuhren milde, reversible unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studie. Zu diesen Ereignissen zählten leichtes Brennen der Haut (3 Patienten), Kribbelgefühl an der Haut (3 Patienten), leichtes Hitze- bzw. Wärmegefühl (5 Patienten) und Spannungsgefühl der Haut (3 Patienten). 22 der insgesamt 218 Plasmabehandlungen (10,1 %), bzw. 12 der 218 Placebobehandlungen (6,4 %) waren von diesen Ereignissen betroffen. Zwischen diesen beiden Häufigkeiten fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,074).

Die Behandlung wurde von den Patienten insgesamt gut toleriert und akzeptiert. Kein Patient wünschte von sich aus, die Behandlung/Studie abzubrechen, was jedem Patienten freigestanden hätte. Zusammengefasst waren die Sicherheit und Tolerabilität der Plasma- und Placebobehandlung vergleichbar.

V.5. Klinischer Verlauf

Die klinische Besserung des Hautbefundes wurde nicht als Zielkriterium in die Studie aufgenommen, jedoch wurde der aktuelle Hautzustand vor jeder einzelnen Behandlung fotodokumentiert. Anhand einzelner ausgesuchter Patienten soll der klinische Verlauf der Hautläsionen beispielhaft demonstriert werden (s. Abbildungen 12 – 14).

Patient 39, S.J.

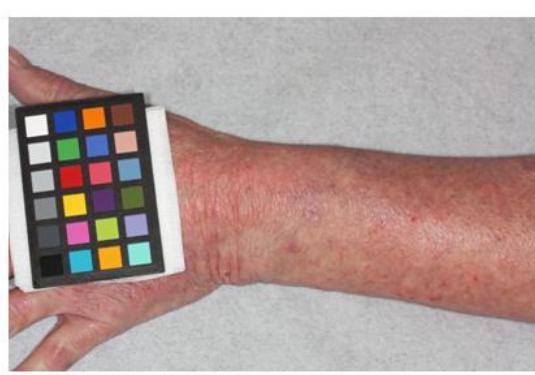
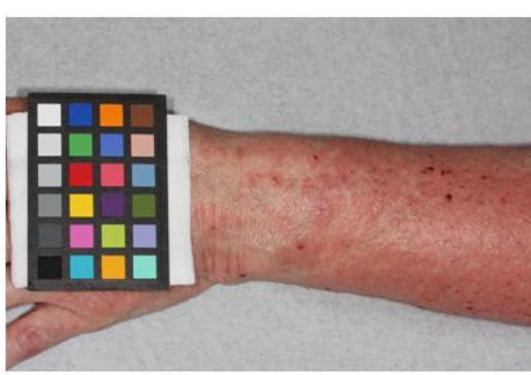
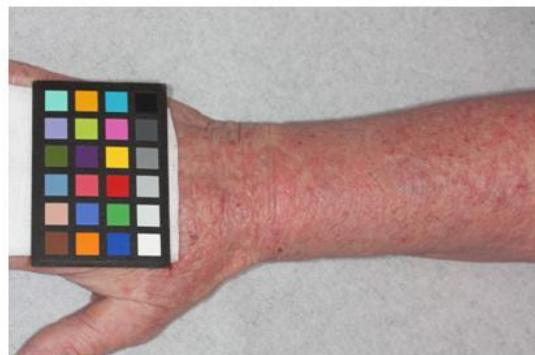
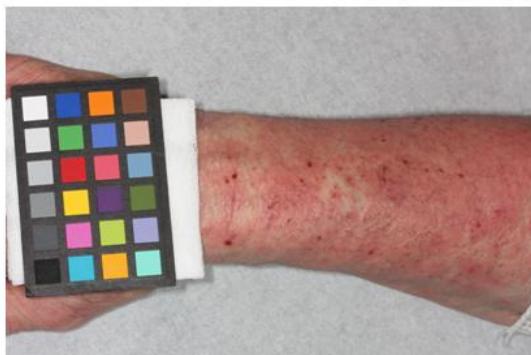


Abbildung 12: 61-jährige Patientin mit seit 4,5 Monaten bestehendem exazerbierten atopischen Ekzem an den Unterarmen

Auf den Fotos ist der Hautbefund jeweils vor und nach 10-maliger Therapie mit Plasma (obere Reihe) und Placebo (untere Reihe) abgebildet. Im Verlauf zeigte sich klinisch eine deutliche Besserung des Hautbefundes auf beiden Seiten. Die Begleittherapie bestand aus topischen Glukokortikoiden, Polidocanol, Antihistaminika und einer Lichttherapie mit UVA/UVB. Der Juckreiz wurde von der Patientin an beiden Armen – trotz deutlicher klinischer Besserung – am Ende der Behandlung weiterhin mit jeweils 4 auf der VAS eingestuft (Ausgangswert jeweils 4).

Patient 18, R.E.

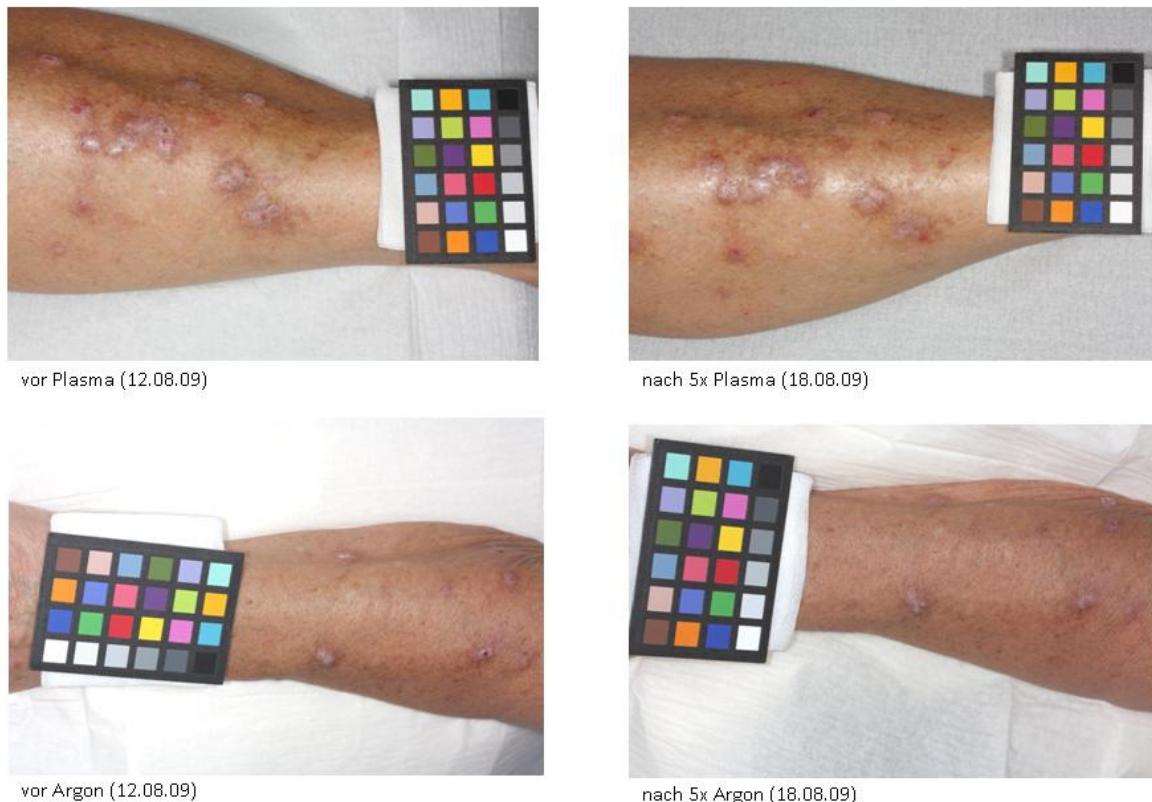
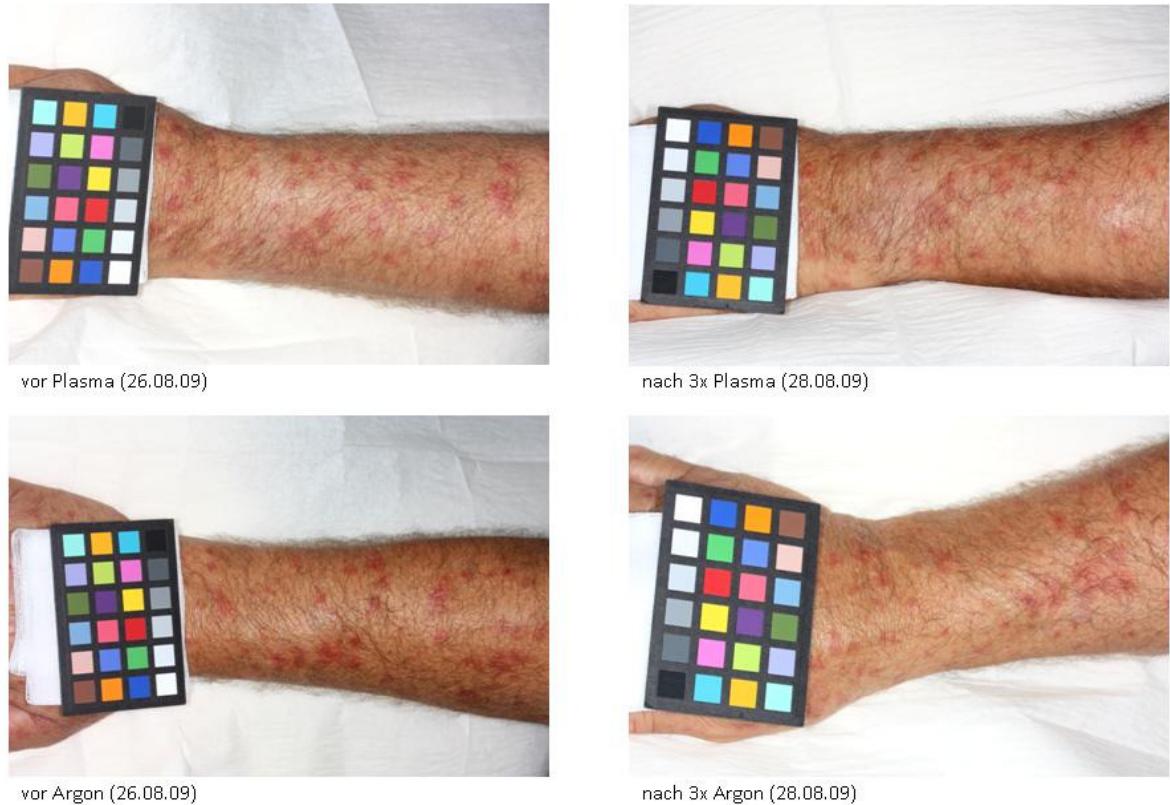


Abbildung 13: 62-jährige Patientin mit seit 7 Monaten bestehenden Prurigoknoten am rechten Unterarm bzw. Unterschenkel

Auf den Fotos ist der Hautbefund jeweils vor und nach 5-maliger Therapie mit Plasma (obere Reihe) und Placebo (untere Reihe) abgebildet. Im Verlauf waren lediglich weniger Krusten zu erkennen. Klinisch fand sich kein Unterschied zwischen den Verum- und Placebo-behandelten Arealen.

Begleitend erhielt die Patientin topische Glukokortikosteroide, Polidocanol, Capsaicin, Antihistaminika und eine Lichtbehandlung mit UVB 311 nm. Der Juckreiz verbesserte sich im Verlauf weder im Therapie- noch im Kontrollareal, er lag kontinuierlich bei 5 auf der VAS.

Patient 21, A.M.

**Abbildung 14: 69-jähriger Patient mit akutem generalisierten multiformen Arzneimittelexanthem auf Trazepam**

Auf den Fotos ist der Hautbefund am linken bzw. rechten Unterarm jeweils vor und nach 3-maliger Therapie mit Plasma (obere Reihe) und Placebo (untere Reihe) abgebildet. Im Verlauf zeigte sich an beiden Unterarmen eine geringfügige Abblässung des Exanthems.

Begleitend erhielt der Patient eine Therapie bestehend aus Polidocanol, Antihistaminika und systemischen Glukokortikosteroiden.

Der Juckreiz reduzierte sich im Verlauf von anfänglich jeweils 7 auf der VAS auf 1 im Therapie- und 2 im Kontrollareal.

VI. Diskussion

Diese weltweit erste, randomisierte kontrollierte klinische Studie zur Überprüfung des Effekts nicht-thermischen Argonplasmas für die Behandlung von Juckreiz im Kontext verschiedener Erkrankungen wurde initiiert, um neue mögliche Anwendungsbereiche kalter Plasmen in der Dermatologie zu finden. Das Augenmerk wurde gerade deswegen auf die Behandlung von Juckreiz gerichtet, da Pruritus das häufigste dermatologische Symptom darstellt [67] und bis dato schwierig zu behandeln ist.

Zur Messung des Juckreizes wurde eine numerische Skala, die visuelle Analogskala (VAS) gewählt, durch die die Juckreizintensität schnell und einfach evaluiert werden kann. Sie wird seit 1960 in den meisten experimentellen und klinischen Studien verwendet. Die Messung von Juckreiz ist generell schwierig, da das Symptom rein subjektiv ist und leider nicht objektiv erfasst werden kann. Doch in der Praxis sind gerade die Juckreizmessung und dessen Dokumentation für Verlaufskontrollen, Erkennen eines Therapieversagens und eventuelle Therapieänderungen entscheidend. Eine universell gültige Methode für die Pruritussmessung und -dokumentation gibt es bislang nicht. Auch wenn sich die Pruritusbeurteilung zwischen den einzelnen Patienten unterscheiden kann, ist die VAS zum Vergleich der Juckreizintensität innerhalb eines Individuums sehr gut geeignet [126].

Um interindividuelle Unterschiede zwischen den Patienten auszuschließen, wurde ein Halbseitenvergleich gewählt, so dass ein intraindividueller Vergleich unabhängig von möglichen Interferenzen zwischen beiden Behandlungsarmen ermöglicht wurde.

Durch die Plasmabehandlung konnte eine langfristige Juckreizreduktion um 1,97 auf der VAS und eine kurzfristige Juckreizreduktion um 1,92 verzeichnet werden, während in den placebobehandelten Arealen ähnliche Werte ermittelt wurden (Juckreizreduktion um 1,74 bzw. 1,97). Sowohl die durch die Plasmabehandlung erzielte Juckreizlinderung, als auch die durch die Placebobehandlung erreichte Juckreizlinderung waren signifikant höher als kein Effekt ($p<0.001$). Jedoch konnte keine statistisch signifikante Überlegenheit der Plasmabehandlung gegenüber reinem Argongas als Placebomodus gezeigt werden.

Argon wurde als Placebomodus gewählt, da es zu den Edelgasen zählt und somit unter Normalbedingungen chemisch inert bzw. sehr reaktionsträge ist. Wie anderen Edelgasen auch

kommt ihm keine biologische Bedeutung zu. Argon ist zudem farblos, geruchlos und nicht toxisch. Erst in höheren Konzentrationen kann es durch Verdrängung von Sauerstoff erstickend bzw. narkotisierend wirken.

Der langfristige, juckreizlindernde Effekt ist möglicherweise durch die Begleitmedikation bedingt (topische und systemische Medikamente und/oder Lichttherapie). Da Plasma bislang keine zugelassene Therapie darstellt, wäre es unethisch gewesen, den Patienten keine Begleittherapie zukommen zu lassen. Die kurzfristige Juckreizreduktion (also der Unterschied direkt vor und direkt nach jeder Behandlung, gemittelt über alle Behandlungen), die in beiden Therapiearmen fast identisch war (Plasma 1,92; Placebo 1,97) könnte die Erwartungshaltung der Patienten widerspiegeln. Für diese kurzfristige Besserung des Juckreizes spielt die Begleitmedikation keine Rolle, da den Patienten unmittelbar während der Plasma- bzw. Argongasbehandlung keine weitere Therapie verabreicht wurde. Jedoch können auch systemische Effekte der Plasmabehandlung nicht ausgeschlossen werden. Prinzipiell sind bislang zwar keine systemischen Effekte von Plasma bekannt, in dieser Untersuchung wären sie auf Grund des Studiendesigns aber auch nicht aufgedeckt worden. Die Patienten wurden nicht zuerst über den Juckreiz für das plasmabehandelte Areal befragt, anschließend das Areal mit Plasma behandelt, dann wieder der Juckreiz evaluiert und dann erst das gleiche Vorgehen für das placebobehandelte Areal durchgeführt, sondern der Juckreiz wurde direkt vor und nach der Behandlung simultan für beide Areale (Therapie- und Kontrollareal) abgefragt. Die beiden Areale wurden dann ohne Zeitverzögerung zuerst mit Plasma, direkt im Anschluss mit Argon behandelt. Falls Plasma also irgendwelche bislang unbekannten für die Juckreizlinderung wichtigen systemischen oder zentralen Mechanismen induziert, hätten sich auch die placebobehandelten Hautareale gebessert.

Eine weitere Hypothese zur Erklärung, warum der kurzfristige antipruritische Effekt zwischen Plasma und Placebo fast identisch war, besteht darin, dass die Behandlung im Rahmen der Studie an sich positive psychologische Effekte haben könnte. Die Studienbehandlung wurde unter Abschirmung anderer Patienten in beruhigender Atmosphäre in einem separaten Behandlungsraum durchgeführt. Dabei sind meist auch beiläufige Gespräche geführt worden, die vom Juckreiz ablenken könnten. In den letzten Jahrzehnten sind etliche Erkenntnisse gewonnen worden, die zeigen, dass psychologische Faktoren wie Stress bei der Juckreizentstehung und dem –verlauf (gerade bei atopischer Dermatitis) eine entscheidende Rolle spielen und emotionaler Stress Juckreiz beeinflussen kann [127-131]. Prospektive klinische Studien zu diesem Thema existieren bislang nicht. Zudem sind die meisten

Regulationsmechanismen, wie Stress und Hautveränderungen zusammenhängen, noch unklar. Bekannt ist unter anderem, dass kognitive Bewertungen die Auswirkungen von Histamin wesentlich beeinflussen können [132]. Sorgen und Hoffnungslosigkeit sind als Juckreiz-verschlechternde Faktoren identifiziert worden [130]. Durch die Plasmabehandlung als neuartige, therapeutische Perspektive wurde vermutlich auch auf Grund der zu erwartenden Besserung eine Reduktion des Juckreizes bewirkt.

Zudem ist bekannt, dass der Placeboeffekt gerade bei Juckreizerkrankungen sehr groß ist. In der Literatur finden sich dazu leider nicht viele Angaben, man kann jedoch davon ausgehen, dass der Placeboeffekt etwa bei 50 % liegt [133].

In zwei- oder mehrarmigen klinischen Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit diverser Therapiemöglichkeiten bei unterschiedlichen Juckreizerkrankungen wird häufig ein Placeboarm integriert. Meist findet jedoch nur ein direkter Vergleich des Verums mit dem Placebo statt und die direkte Überlegenheit des Verums gegenüber dem Placebo wird untersucht. Von einer Überprüfung des Effekts – auch des eingesetzten Placebos – gegen die Null wird meist abgesehen. Limitationen für den Vergleich der Placeboeffekte untereinander sind unterschiedliche Juckreiz-Messmethoden/-skalen und -auswertungen, verschiedene Behandlungsmethoden/Substanzen, unterschiedlich lange Behandlungszeiten/-intervalle und verschiedene Erkrankungen, etc.

In einem 2009 von Tivoli und Rubenstein veröffentlichten Artikel über Pruritus finden sich Ergebnisse einer Studie [134], in der Patienten mit unterschiedlichen juckenden Dermatosen mit 4 verschiedenen Tabletten, allesamt Placebo, behandelt wurden. Zwei Drittel der Patienten hätten wenigstens von einem dieser 4 Medikamente profitiert.

Pfab et al. führten eine dreiarlige Studie zum Thema Akupunktur und dessen Einfluss auf Histamin-induzierten Juckreiz an 30 Patienten mit atopischem Ekzem durch [135]. Sie konnten zeigen, dass der zu multiplen Zeitpunkten mittels VAS gemessene Juckreiz im Rahmen der entstandenen Urtikae nach Allergen-Prick am Unterarm (Dermatophagoides pteronyssinus oder Graspollen bei vorbekannten Typ-I-Sensibilisierungen gegen diese Allergene) bei den Patienten, die eine nach dem chinesischen Standard durchgeführte Akupunktur erhielten, signifikant niedriger war als bei den Patienten, bei denen eine Placebo-Akupunktur durchgeführt wurde oder als bei den Patienten, die nur eine genauso lange dauernde Ruhephase hatten, also keine Akupunktur erhielten. In dieser Untersuchung zeigte sich bezüglich präventiver juckreizlindernder Effekte ein Unterschied im Juckreiz zwischen der Placebo-Akupunktur und der Nulltherapie. An mehreren der evaluierten Zeitpunkte war

der Juckreiz bei den Patienten mit Placebo-Akupunktur signifikant niedriger als bei den Patienten, die keine Therapie erhielten.

Ähnlich wurde auch in anderen Studien (z. B. über die Wirkung von Antihistaminika bzw. eines κ -Rezeptor-Agonisten) nicht berechnet, ob sich der Juckreiz durch die Einnahme eines Placebomedikamentes signifikant im Vergleich zu keinem Effekt bzw. verglichen mit der Baseline änderte [123, 136, 137].

Maklough hingegen konnte an dialysepflichtigen Patienten mit urämischem Juckreiz zeigen, dass sowohl Capsaicin als auch eine Placebocreme, appliziert über 4 Wochen, verglichen mit keinem Effekt zu einer signifikanten Juckreizreduktion führten (jeweils $p < 0,001$) [138]. Die Juckreizreduktion durch Capsaicin war dennoch signifikant besser als die, die durch reines Placebo erzielt wurde. Ein direkter Vergleich dieser Daten mit dem Placeboeffekt durch Argongas ist jedoch nicht möglich, da der Juckreiz nicht mittels VAS evaluiert wurde.

Allgemein bekannt ist, dass sich das Juckempfinden durch Schmerzreize lindern lässt. In Experimenten konnte durch verschiedene thermische, mechanische und chemische Stimuli eine Juckreizminderung gezeigt werden [139]. So lässt sich z. B. durch Kältestimulation eine zentrale Juckreizhemmung erzielen [99], während ein Erwämen der Haut zu einer Verstärkung des Juckreizes führt. Große schädigende Hitze wiederum hat durch Aktivierung von Schmerzrezeptoren einen antipruritischen Effekt. Die Temperatur des in der aktuellen Studie verwendeten kalten atmosphärischen Argonplasmas sowie des Argongases lagen jeweils wenige Grade Celsius über der Raumtemperatur, so dass lokale thermische Effekte vernachlässigbar sind.

Auch eine elektrische Stimulation über spitze Elektroden (CFS, cutaneous field stimulation) ist als erfolgreiche Methode zur Juckreizminderung beschrieben [140, 141]. Histamin-induzierter Pruritus bzw. chronischer Pruritus bei atopischer Dermatitis konnte durch CFS über mehrere Stunden hinweg (bis zu 7 Stunden) um eine stimulierte Stelle bis zu einem Durchmesser von 20 cm gehemmt werden. Der Peak des juckreizlindernden Effekts wurde 1 bis 5 Stunden nach der Behandlung erreicht. Endogene zentrale Mechanismen, die üblicherweise durch Kratzen an der Haut aktiviert werden, werden durch diese nozizeptiven Stimuli (Schmerzreize) für die juckreizlindernde Wirkung verantwortlich gemacht.

Umgekehrt kann eine Hemmung von Schmerzen, wie sie beispielsweise durch Lokalanästhetika bewirkt wird, das Juckempfinden verstärken [142]. So ist Pruritus auch als eine klassische Nebenwirkung von μ -Opioidrezeptor-Agonisten, die zur Therapie von starken Schmerzen eingesetzt werden, beschrieben. Schmerzreize sowie die Entstehung größerer

elektrischer Felder bei der Plasmabehandlung im Rahmen der Studie sind jedoch ausgeschlossen und spielen somit vermutlich keine Rolle bei der Juckreizreduktion. Außerdem wurde die Behandlung von keinem Patienten als schmerhaft beschrieben. Lediglich leichtes Brennen sowie Kribbelgefühl an der Haut, gering ausgeprägtes Hitze- bzw. Wärmegefühl und Spannungsgefühl wurden als Nebenwirkungen angegeben.

Eine Behandlung mit UV-Licht, das als Plasmabestandteil bekannt ist, hat bei verschiedenen mit Juckreiz assoziierten Erkrankungen einen hohen Stellenwert. Insbesondere wird die UV-Therapie bei Patienten mit atopischer Dermatitis, therapierefraktärem, generalisiertem chronischen Pruritus oder multimorbidem, älteren Patienten durchgeführt, bei denen sich auf Grund möglicher Medikamenteninteraktionen eine Systemtherapie schwierig gestaltet. Die Ganzkörper-Phototherapien werden als Schmalband- und Breitband-UVB-Behandlung, als UVA, Kombination aus UVA und UVB und als PUVA-Therapie eingesetzt. Es gibt keine klinische Studie zur Phototherapie, die Juckreiz generell, also unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnose untersucht hat.

Der aktuellen AWMF-Leitlinie zu chronischem Pruritus (auch unter [66] zu sehen) sind Studienergebnisse für ein gutes Ansprechen von nephrogenem Pruritus auf UVB bzw. UVA/UVB zu entnehmen. Prurigo nodularis spricht auf PUVA und UVA1 besser an als auf Schmalband-UVB. Die systemische PUVA bzw. Bade-PUVA erwies sich vorteilhaft bei aquagenem Pruritus, UVB bei Pruritus im Rahmen einer Polyzythämia vera (Schmalband-UVB), HIV-Infektion, M. Hodgkin, juckender Follikulitiden in der Schwangerschaft und generalisiertem Pruritus.

Eine placebokontrollierte klinische Studie, die den Effekt von UVB bei Patienten mit urämischem Pruritus untersuchte, konnte zeigen, dass sich, obwohl nur eine Körperhälfte mit UVB behandelt wurde, der Juckreiz nach wenigen Behandlungen am ganzen Körper besserte, was dafür spricht, dass die Juckreizlinderung durch systemische Wirkung der Phototherapie zustande kommt [143].

Die Juckreizreduktion durch UV-Licht soll dabei durch Induktion von immunsupprimierenden, antientzündlichen und antiproliferativen Mediatoren sowie durch Hemmung proinflammatorischer Faktoren [66] erzielt werden. In vitro Versuche haben gezeigt, dass UVA und UVA1 die Histaminfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten signifikant hemmen können, während UVB lediglich inhibitorische Wirkung auf Mastzellen aufweist [144]. Wallengren et al. beobachteten bei der Überprüfung der antipruritischen Wirkung von UV-Licht an 10 Probanden nach 20-maligen

Lichtbehandlungen auf gesunder, glutealer Haut anhand von Stanzbiopsien eine signifikante Reduktion von epidermalen (z. T. Capsaicin-sensitiven) Nervenfasern [145]. Rodriguez et al. wiesen in einer Untersuchung an ex vivo-Haut von 34 Patientinnen nach, dass nach 60-minütiger UVA- ($2,18 \pm 0,10 \text{ W/m}^2$) und UVB-Bestrahlung ($2,48 \pm 0,11 \text{ W/m}^2$) die Dichte der dermalen Nervenfasern signifikant um 40 bis 60 % gesenkt wurde, unabhängig von der Tatsache, ob zuvor ein UV-Schutz mit SPF 15 aufgetragen wurde [146]. Durch die Schädigung und Abnahme der Dichte von sensorischen Nervenfasern, die bekanntlich z. B. bei atopischem Ekzem signifikant erhöht ist [147], kommt es dann zu einer klinischen Reduktion von Pruritus. Auch topische Substanzen wie Calcineurininhibitoren und Capsaicin nutzen diesen Therapieansatz.

Bei der atopischen Dermatitis finden sich zudem erhöhte Spiegel des Neurotrophins NGF [148], die mit einer Verschlechterung des Krankheitsbildes assoziiert sind. Tominaga und Kollegen zeigten in einer Studie an Patienten mit chronischem atopischen Ekzem anhand quantitativer RT-PCR und immunhistochemischer Untersuchungen, dass durch eine PUVA-Behandlung ($2 - 6 \text{ J/cm}^2$) eine signifikante Regulation von NGF und Semaphorin 3A, ebenfalls eines neuronalen Wachstums- und Differenzierungsmediators, erzielt wird [149]. Während die Spiegel von NGF, der das Nervenwachstum fördert, gesenkt wurden, wurde Semaphorin 3A, das das Nervenwachstum hemmt, hochreguliert. Neben einer Reduktion der epidermalen Nervendichte war auch eine klinische Besserung des Juckreizes zu verzeichnen. Diese Untersuchung lässt darauf schließen, dass der Juckreiz nicht durch eine direkte Schädigung von Nervenfasern durch UV-Licht, sondern über eine UV-induzierte Proteinregulation modifiziert wird.

In Plasmen hängt die Intensität und das Spektrum der UV-Emissionen stark von der Technik der Plasmaproduktion, von der Art des zugeführten Gases und der eingesetzten Energie ab. Lademann und Kollegen zeigten in einer Risikobewertung eines Niedertemperatur-Plasmajets dass die UV-Strahlung bei optimalen Behandlungsparametern um ein Vielfaches geringer ist als die minimale Erythemschwelle [17]. Jedoch können die Daten nur auf dieses spezielle Gerät übertragen werden. Physikalische Messungen der UV-Intensität der in der aktuellen Studie verwendeten Plasmafackel zeigten, dass eine 1-minütige Bestrahlung mit dem MicroPlaSter β° bzgl. UVA 10 s Sonnenlicht, bzgl. UVB 1 min und bzgl. UVB 5 min Sonnenlicht (gemittelt über ein ganzes Jahr) entspricht (s. Tabelle 2 im Kapitel Physikalische Grundlagen).

Bislang gibt es keine Beweise durch Zellkulturversuche oder Tiermodelle dafür, dass die Plasmabehandlung Einfluss auf biochemische oder molekulare Mechanismen hat, die in der Pathophysiologie von Juckreiz eine Rolle spielen. Interessant wäre hier vor allem in Erfahrung zu bringen, ob bestimmte Mediatoren oder deren Rezeptoren, wie z. B. Interleukin-31 (IL-31) [150, 151], Histamin H4-Rezeptoren [152, 153] oder Neurokinin-1-Rezeptoren [154] durch die Behandlung mit Plasma in ihrer Expression beeinflusst werden. Wie bereits erwähnt, könnten ggf. auch (bisher) unbekannte zentrale oder systemische Mechanismen bei der Juckreizreduktion entscheidend sein.

Zudem weiß man, dass auch exogen zugeführtes NO (nitric oxide, Stickstoffmonoxid), ebenfalls ein relevanter Bestandteil von Plasmen, effektiv in der Behandlung von Psoriasis, Ekzemen, Dermatitiden etc. eingesetzt werden kann [47]. Berrazueta et al. zeigten in einem Case Report, dass topisch appliziertes Nitroglycerin in Gelform, das dann zu NO umgewandelt wird, bei einem Patienten mit seit 12 Jahren bestehendem, aquagenem Pruritus antiinflammatorische Effekte nach sich zog und verglichen mit einem Placebogel zu einer signifikanten Juckreizminderung führte [155]. Als mögliche Hypothesen wurden eine Desensitivierung von Pruritusrezeptoren, eine Modulation der Aktivität der Schweißdrüsen selbst und eine Inhibition antiinflammatorischer Mediatoren diskutiert.

Der Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit anderen Untersuchungen zu kaltem atmosphärischem Plasma ist leider nicht möglich, da bislang keine weiteren klinischen Studien zu diesem Thema durchgeführt wurden. Jedoch findet sich eine – wenn auch kleine – Fallzahl von Case Reports zur Behandlung potentiell juckender Hauterkrankungen mit Niedertemperaturplasmen. Mertens und Mitarbeiter konnten bei einem Patienten mit atopischer Dermatitis eine deutliche Juckreizreduktion, die noch dazu über Stunden anhielt, erreichen [4, 62]. 30 Tage lang wurde der Oberarm dieses Patienten 1 min lang täglich mit direktem Plasma, generiert über ein DBD-Gerät (direct barrier discharge-Gerät), behandelt (90 – 700 Hz, 3 – 7,8 kV). Zusätzlich zu dem antipruritischen Effekt berichteten die Autoren von einem antiseptischen Effekt: *Staphylococcus aureus*-Kolonien auf der Haut wurden um das mehr als das Zehnfache reduziert. Auch ein Rückgang der Hautrötung konnte verzeichnet werden. Der erzielte juckreizlindernde Effekt wurde am ehesten auf den Stromfluss durch die Haut zurückgeführt, der typischerweise bei direkten Plasmaquellen auftritt. Bei dem in der aktuellen Studie verwendeten MicroPlaSter β^{\circledR} , einer indirekten Plasmaquelle, fließt jedoch kein Strom durch das Gewebe. Ein großer Vorteil von indirekten Plasmaquellen verglichen mit direkten Geräten ist die Tatsache, dass die Haut nicht als zweite Elektrode benötigt wird

und dadurch deutlich größere Oberflächen mit deutlich variablerem Abstand zum Gerät behandelt werden können (mm – cm im Vergleich zu dem typischen Abstand von 1 mm bei dem DBD-Gerät) [156].

Vor dem Hintergrund, dass pathogene Mikroorganismen die Exazerbation verschiedener Autoimmundermatosen wie z. B. des atopischen Ekzems, das typischerweise mit Juckreiz vergesellschaftet ist, triggern können, haben Daeschlein et al. die selektive antibakterielle Wirkung kalter Plasmen untersucht. Nach einer einzigen, 3-minütigen Behandlung mit einer direkten Plasmaquelle, dem Niedertemperatur-APPJ (atmospheric pressure plasma jet, 1,5 MHz, 1 – 5 kV unter Zuführung von Argon als Trägergas) gelang ihnen eine selektive, aber zeitlich begrenzte, d. h. reversible Eradikation von *Staphylococcus aureus* in massiv kolonisierter Haut. Die physiologische, protektive Flora – bestehend aus *Staphylococcus epidermidis* und *haemolyticus* – dagegen wurde nicht beeinträchtigt [61]. Direkt nach der Behandlung war eine Reduktion um 50 % aller Bakterien und 100 % von *Staphylococcus aureus* zu sehen. Jedoch war die Kolonisation 48 Stunden später in ihrer ursprünglichen Form wiederhergestellt.

Eine bakterielle Besiedelung der Haut spielt bekanntlich bei IL-31 induziertem Juckreiz eine Rolle. Hierzu zählen das atopische Ekzem und Prurigo nodularis. Durch den Kontakt der Haut zu Staphylokokken-Exotoxinen mit superantigenen Eigenschaften wird IL-31 heraufreguliert [151]. Diese Superantigene können von etwa 65 % aller *Staphylococcus aureus*-Stämme auf atopischer Haut isoliert werden [157]. In über 90 % der Fälle wird *Staphylococcus aureus* auf der Haut von Patienten mit atopischem Ekzem gefunden [151, 158]. Das Ausmaß der bakteriellen Last korreliert mit dem Schweregrad der Hautläsionen [159]. Mehrere Untersuchungen belegen, dass Plasma in der Lage ist, Bakterien zu reduzieren oder komplett zu eliminieren ohne dabei gesundes Gewebe oder menschliche Zellen zu schädigen [11, 28, 34, 35, 56]. Die Wirkung ist dabei jedoch abhängig von der Dosis und der Applikationszeit [36].

In diesem Zusammenhang könnte man postulieren, dass Plasma durch die Reduktion der Bakterien zu einer klinischen Verbesserung des atopischen Ekzems, und auf diese Weise auch zu einer Reduktion von Juckreiz führt. Um diese Hypothese zu belegen, wäre die Durchführung einer klinischen Studie vonnöten, in der nicht nur der Einfluss von Plasma auf den Juckreiz, sondern auch das Ausmaß bzw. der Schweregrad der Hauterscheinungen und die Bakteriendichte untersucht werden.

Ein Charakteristikum von Plasmabehandlungen ist die kontaktfreie, selbststerilisierende, schmerzlose und nicht-invasive Anwendung und die Fähigkeit des Plasmas, bis in mikroskopisch kleine Öffnungen einzudringen. Interessant könnte sich insbesondere die Tatsache gestalten, dass die Zusammensetzung von kalten Plasmen abhängig vom gewünschten Effekt verändert werden kann [10]. So könnten beispielweise medizinisch aktive Substanzen in das Plasma eingebracht werden, die dann ohne Trägermedium, auf rein physikalische Weise via Gasstrom zum Zielgebiet transportiert werden können. Plasmen könnten zudem eingesetzt werden, um die Penetration topisch applizierter Substanzen in die Haut zu intensivieren, indem sie die Eigenschaften der Hautbarriere durch reversibles Absenken des TERs (Transepithelial Electrical Resistance) für kurze Zeit verändern [160]. Auf Grund der Tatsache, dass die Plasmabehandlung auf einer rein physikalischen Technik beruht, sind allergische und toxische Reaktionen unwahrscheinlich.

In der hier aufgeführten Studie wurden lediglich die antipruritischen Effekte sowie die Tolerabilität und Sicherheit überprüft. Die Anzahl von Bakterien auf der Haut oder das Ausmaß der Hautläsionen wurde unberücksichtigt gelassen. Die Behandlung an sich wurde von den Patienten als sehr positiv bewertet, da die Handhabung der Anwendung sehr einfach war und keine relevanten unerwünschten Nebenwirkungen auftraten.

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Tolerabilität der Plasmabehandlung stimmen mit den Ergebnissen überein, die in der randomisierten klinischen Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Niedertemperatur-Argonplasma bei chronisch infizierten Wunden mit der gleichen Plasmatorch gewonnen wurden [3].

Auch wenn die aktuelle Arbeit die Überlegenheit der Applikation von Niedertemperatur-Argonplasma im Vergleich zu Placebo bei der *in vivo* Behandlung von Juckreiz nicht zeigen konnte, ist das Potential der Plasmamedizin unbestritten groß. Es ist denkbar, dass eine andere Plasmazusammensetzung, eine großflächigere Behandlung (möglicherweise wie in Lichtkabinen üblich), häufigere Behandlungen etc. zu besseren Ergebnissen führen könnten. Eine Limitation der Studie könnte sein, dass Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (u. a. auch gemischt akuter und chronischer Juckreiz) eingeschlossen und gemeinsam ausgewertet wurden; des Weiteren, dass der Juckreiz nicht im Tagesverlauf, der bekanntlich auch einen Einfluss auf das Jucken haben kann, sondern immer nur direkt vor und direkt nach jeder Behandlung evaluiert wurde. Auf Grund der technischen Voraussetzungen und Zeitintensität war es nicht möglich, alle juckenden Areale, sondern immer nur bestimmte Bereiche eines Patienten zu behandeln, was die Juckreizbewertung auch beeinflussen könnte. Sinnvoll wäre

es für weitere Studien vermutlich auch, vollständig unbehandelte Areale mit zu evaluieren – was im aktuellen Studiendesign nicht vorgesehen war.

Durch diese Studie allein ist es daher nicht möglich, einen potentiellen Nutzen in Bezug auf eine Juckreizreduktion durch Plasma vollständig auszuschließen.

VII. Zusammenfassung

Die Plasmamedizin entwickelt sich kontinuierlich zu einem immer wichtiger werdenden, vielversprechenden interdisziplinären Forschungsgebiet von weltweitem Interesse. Während thermische Plasmen schon seit Jahren für medizinische Zwecke, z. B. zum Kauterisieren und zur Instrumentensterilisation eingesetzt werden, werden aktuell vorrangig Anwendungsmöglichkeiten nicht-thermischer atmosphärischer Plasmen (< 40 °C) erforscht. In vielen Bereichen könnten neue Horizonte eröffnet werden, z. B. in der Hygiene, in der Zahnheilkunde und v. a. auch in der Dermatologie (Behandlung infektiöser Erkrankungen, Wundheilung, Geweberegeneration etc.). Physikalische Plasmen – die auch als vierter Aggregatzustand bezeichnet werden – bestehen aus verschiedenen aktiven Komponenten, wie reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies, angeregten Atomen, Ionen und Elektronen sowie UV Photonen, die zum einen für die desinfizierende Wirkung bis in kleinste Öffnungen hinein verantwortlich sind, zum anderen in biochemische Prozesse eingreifen können.

Auf Grund einzelner positiver Behandlungsberichte über eine juckreizlindernde Wirkung von kalten physikalischen Plasmen und vor dem Hintergrund, die Einsatzmöglichkeiten in der Dermatologie auszuweiten, wurde in der vorliegenden randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie die Wirksamkeit und die Sicherheit von kaltem Argonplasma unter Atmosphärendruck bei Pruritus untersucht.

Zielparameter war die Juckreizreduktion, gemessen mittels VAS (visual analogue scale, Skala von 0 = kein Juckreiz bis 10 = stärkster vorstellbarer Juckreiz) in Bezug auf eine lang- und kurzfristige Wirkung. Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des Einflusses von Zwischen-Subjekt Faktoren (Geschlecht, Dauer des Juckreizes und Stress) auf ein besseres Ansprechen auf Plasma und die Überprüfung der Verträglichkeit der Behandlung an sich.

Von Mai 2009 bis März 2010 wurden an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg 46 Patienten mit unterschiedlichen, juckenden Hauterkrankungen (z. B. atopisches Ekzem, Prurigo) in die Studie eingeschlossen und 2 min täglich zusätzlich zur Standardtherapie mit kaltem Argonplasma behandelt. Behandlungsgerät war die indirekte Plasmaquelle MicroPlaSter β®, die vom Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik in Garching entwickelt wurde. Um eine Bewertung unabhängig von möglichen Störfaktoren und interindividuellen Unterschieden zwischen den Patienten zu

ermöglichen, hatte jeder Patient seine eigene Kontrollstelle, die mit Argongas als Placebomodus behandelt wurde. Jeder Patient wurde jeweils unmittelbar vor jeder Plasma- bzw. Placebobehandlung und unmittelbar danach nach seiner Juckreizempfindung getrennt nach den jeweils behandelten Arealen gefragt.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des Pearson´s Chi-Quadrat-Test, des t-Test für gepaarte Stichproben sowie des Einstichproben t-Test durchgeführt. Zur Analyse der Zwischen-Subjekt Faktoren erfolgte eine zweifaktorielle Varianzanalyse. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein p-Wert kleiner als 0,05 als signifikant erachtet.

Die VAS-Werte waren zur Baseline in beiden Gruppen vergleichbar (Plasma 4,57; SD 2,38; Argongas 4,34; SD 2,35). Bei Therapieende konnten zwischen den Behandlungsmodalitäten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Juckreizreduktion gezeigt werden, weder hinsichtlich eines langfristigen Effekts (mittlerer VAS-Unterschied Plasma: 1,97 (SD 2,16), Argon: 1,74 (SD 2,37); p=0,224, 95 % CI: [-0,15; 0,60]), noch in Bezug auf einen kurzfristigen Effekt (mittlerer VAS-Unterschied Plasma: 1,92 (SD 1,33), Argon: 1,97 (SD 1,29); p=0,544, 95 % CI: [-0,21; 0,11]). Sowohl bei der Analyse des Langzeit- als auch des Kurzzeiteffekts war jeweils für Plasma und für Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied gegen keinen Effekt festzustellen (Langzeiteffekt für Plasma: p<0,001; 95 % CI: [1,31; 2,62]), Placebo: p<0,001; 95 % CI: [1,01; 2,46]; Kurzzeiteffekt für Plasma: p<0,001; 95 % CI: [1,53; 2,32], Placebo: p<0,001; 95 % CI: [1,59; 2,36]). In den Berechnungen der Zwischen-Subjekt Faktoren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten gefunden werden. In den Nebenwirkungen unterschieden sich die Therapieformen nicht wesentlich voneinander, beide Behandlungsoptionen wiesen eine vergleichbare Tolerabilität und Sicherheit auf.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass sich durch die Behandlung mit kaltem Plasma keine höhere Juckreizreduktion erzielen ließ als mit reinem Argongas, auch wenn in beiden Behandlungsarealen – verglichen mit keinem Effekt – eine signifikante Besserung des Juckreizes zu verzeichnen war.

Obwohl die aktuelle Arbeit die Überlegenheit von Niedertemperatur-Argonplasma über Placebo bei der Indikation „Juckreiz“ leider nicht zeigen konnte, ist das Potential kalter atmosphärischer Plasmen für medizinische Zwecke unbestritten groß. Es sollten weitere klinische Studien und Grundlagenforschung durchgeführt werden, um neue Anwendungsbereiche zu finden und die Wirkmechanismen besser zu verstehen.

VIII. Anhang

VIII.1. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Heinlin J, Isbary G, Stoltz W, Morfill G, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Nosenko T, Zimmermann J, Karrer S. Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 1-11.
2. Morfill G, Kong MG, Zimmermann JL. Focus on Plasma Medicine. *New Journal of Physics.* 2009; 11: 115011.
3. Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, Georgi M, Ramrath K, Heinlin J, Karrer S, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Bunk W, Monetti R, Zimmermann JL, Pompl R, Stoltz W. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 78-82.
4. Mertens N, Helmke A, Vioel W. Dielectric Barrier Discharge Plasma - an upcoming approach in skin treatment. 2nd International Workshop on Plasma-Tissue Interactions. Greifswald, Germany, 2009.
5. Ständer S, Weisshaar E, Steinhof M, Luger TA, Metze D. Pruritus--Pathophysiologie, Klinik und Therapie-- Eine Übersicht. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1: 105-18.
6. Blome C, Augustin M, Siepmann D, Phan NQ, Rustenbach SJ, Stander S. Measuring patient-relevant benefits in pruritus treatment: development and validation of a specific outcomes tool. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 1143-8.
7. Pogatzki-Zahn E, Marziniak M, Schneider G, Luger TA, Stander S. Chronic pruritus: targets, mechanisms and future therapies. *Drug News Perspect.* 2008; 21: 541-51.
8. Crookes W. On Radiant Matter Spectroscopy: A New Method of Spectrum Analysis. *Proc Roy Soc.* 1883; 35: 262-71.
9. Fridman A, Chirokov A, Gutsol A. Non-thermal atmospheric pressure discharges. *J Phys D: Applied Physics.* 2005; 38: R1-R24.
10. Nosenko T, Shimizu T, Morfill GE. Designing plasmas for chronic wound disinfection. *New Journal of Physics.* 2009; 11: 115013.
11. Fridman G, Friedman G, Gutsol A, Shekhter AB, Vasilets VN, Fridman A. Applied Plasma Medicine. *Plasma Process Polym.* 2008; 5: 503-33.

12. Fridman G, Brooks AD, Balasubramanian M, Fridman A, Gutsol A, Vasilets VN, Ayan H, Friedman G. Comparison of Direct and Indirect Effects of Non-Thermal Atmospheric-Pressure Plasma on Bacteria. *Plasma Process Polym.* 2007; 4: 370-5.
13. Shimizu T, Steffes B, Pompl R, Jamitzky F, Bunk W, Ramrath K, Georgi M, Stolz W, Schmidt HU, Urayama T, Fujii S, Morfill GE. Characterization of Microwave Plasma Torch for Decontamination. *Plasma Process Polym.* 2008; 5: 577-82.
14. Sladek RE, Stoffels E. Deactivation of Escherichia coli by the plasma needle. *J Phys D: Applied Physics.* 2005; 38: 1716-21.
15. Cao Z, Walsh JL, Kong MG. Atmospheric plasma jet array in parallel electric and gas flow fields for three-dimensional surface treatment. *Appl Phys Lett.* 2009 94.
16. Morfill GE, Shimizu T, Steffes B, Schmidt HU. Nosocomial infections - a new approach towards preventive medicine using plasmas. *New Journal of Physics.* 2009; 11: 115019.
17. Lademann J, Richter H, Alborova A, Humme D, Patzelt A, Kramer A, Weltmann KD, Hartmann B, Ottomann C, Fluhr JW, Hinz P, Hubner G, Lademann O. Risk assessment of the application of a plasma jet in dermatology. *J Biomed Opt.* 2009; 14: 054025.
18. Laroussi M. Sterilization of Contaminated Matter with an Atmospheric Pressure Plasma. *IEEE Trans Plasma Sci.* 1996; 24: 1188-91.
19. Kong MG, Kroesen J, Morfill G, Nosenko T, Shimizu T, van Dijk J, Zimmermann JL. Plasma medicine: an introductory review. *New Journal of Physics.* 2009; 11: 115012.
20. Basaran P, Basaran-Akgul N, Oksuz L. Elimination of Aspergillus parasiticus from nut surface with low pressure cold plasma (LPCP) treatment. *Food Microbiol.* 2008; 25: 626-32.
21. Terrier O, Essere B, Yver M, Barthelemy M, Bouscambert-Duchamp M, Kurtz P, VanMechelen D, Morfin F, Billaud G, Ferraris O, Lina B, Rosa-Calatrava M, Moules V. Cold oxygen plasma technology efficiency against different airborne respiratory viruses. *J Clin Virol.* 2009; 45: 119-24.
22. Laroussi M, Mendis DA, Rosenberg M. Plasma interactions with microbes. *New J Phys.* 2003; 5: 41.
23. Laroussi M. Non-thermal decontamination of biological media by atmospheric pressure plasmas: Review, analysis and prospects. *IEEE Trans Plasma Sci.* 2002; 30: 1409-15.

24. Thiagarajan M, Alexeff JP, Parameswaran S, Beebe S. Atmospheric pressure resistive barrier cold plasma for biological decontamination. *IEEE Trans Plasma Sci.* 2005; 33: 322-23.
25. Sladek RE, Filoche SK, Sissons CH, Stoffels E. Treatment of *Streptococcus mutans* biofilms with a nonthermal atmospheric plasma. *Lett Appl Microbiol.* 2007; 45: 318-23.
26. Mueller M, Burger-Kentischer A, Trick I, Oehr C. Sterilization of thermo labile materials by low pressure plasma discharge. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
27. Venezia RA, Orrico M, Houston E, Yin SM, Naumova YY. Lethal activity of nonthermal plasma sterilization against microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 430-6.
28. Pompl R, Shimizu T, Schmidt HU, Bunk W, Jamitzky F, Steffes B, Ramrath K, Peters B, Stolz W, Urayama T, Ramasamy R, Fujii S, Morfill GE. Efficiency and Medical Compatibility of Low-Temperature Plasma Sterilization. 6th International Conference on Reactive Plasmas. Matsushima, Japan, 2006.
29. Kamgang-Youbi G, Herry JM, Meylheuc T, Brisset JL, Bellon-Fontaine MN, Doubla A, Naitali M. Microbial inactivation using plasma-activated water obtained by gliding electric discharges. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 48: 13-8.
30. Deng X, Shi JJ, Kong MG. Protein destruction by a helium atmospheric pressure glow discharge: Capability and mechanisms. *J Appl Phys.* 2007; 101: 074701 1-9.
31. Lee MH, Park BJ, Jin SC, Kim D, Han I, Kim J, Hyun SO, Chung KH, Park JC. Removal and sterilization of biofilms and planktonic bacteria by microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure. *New Journal of Physics.* 2009; 11: 115022.
32. Shashurin A, Keidar M, Bronnikov S, Jurus RA, Stepp MA. Living tissue under treatment of cold plasma atmospheric jet. *Appl Phys Lett.* 2008; 93: 181501.
33. Kalghatgi S, Fridman A, Friedman G, Clyne AM. Non-thermal plasma treatment enhances proliferation of endothelial cells. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
34. Sosnin EA, Stoffels E, Erofeev MV, Kieft IE, Kunts SE. The effects of UV irradiation and gas plasma treatment on living mammalian cells and bacteria: a comparative approach. *IEEE Transact Plasma Sci.* 2004; 32: 1544-50.

35. Daeschlein G, Darm K, Majunke S, Kindel E, Weltmann KD, Juenger M. In vivo monitoring of atmospheric pressure plasma jet (APPJ) skin therapy by confocal laserscan microscopy (CLSM). Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
36. Dobrynin D, Fridman G, Friedman G, Friedman A. Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue. *New Journal of Physics*. 2009; 11: 115020.
37. Lee HJ, Shon CH, Kim YS, Kim S, Kim GC, Kong MG. Degradation of adhesion molecules of G361 melanoma cells by a non-thermal atmospheric pressure microplasma. *New Journal of Physics*. 2009; 11: 115026.
38. Fridman G, Shereshevsky A, Jost M, Brooks A, Fridman A, Gutsol A, Vasilets V, Friedman G. Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge Plasma in Air Promoting Apoptotic Behavior in Melanoma Skin Cancer Cell Lines. *Plasma Chem Plasma Process*. 2007; 27: 163-76.
39. Kim D, Gweon B, Kim DB, Choe W, Shin JH. A Feasibility Study for the Cancer Therapy Using Cold Plasma. 13th International Conference on Biomedical Engineering. Singapore: ICBME, 2008: 355-57.
40. Kim G, Lee H, Shon C. The effect of a micro plasma on melanoma (G361) cancer cells. *J Korean Physical Society*. 2009; 54: 628-32.
41. Zang X, Li M, Zhou R, Feng K, Yang S. Ablation of liver cancer cells in vitro by a plasma needle. *Appl Phys Lett*. 2008; 93.
42. Morrison JCF. Electrosurgical method and apparatus for initiating an electrical discharge in an inert gas flow. US Patent. 1977; 4,040,426.
43. Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, Burdick JS, Isenberg GA, Nakao NL, Petersen BT, Silverman WB, Slivka A, Kelsey PB. The argon plasma coagulator: February 2002. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55: 807-10.
44. Katsch J, Müller RPA, Mailänder W. Argon-Plasma-Koagulation (APC) in der Dermatologie - Eine Standortbestimmung. *VOD Dialog Beilage in Der Deutsche Dermatologe*. 1997; 45: 2-6.
45. Manner H, Enderle MD, Pech O, May A, Plum N, Riemann JF, Ell C, Eickhoff A. Second-generation argon plasma coagulation: two-center experience with 600 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 872-8.

46. Fridman G, Peddinghaus M, Ayan H, Fridman A, Balasubramanian M, Gutsol A, Brooks A, Friedman G. Blood Coagulation and Living Tissue Sterilization by Floating-Electrode Dielectric Barrier Discharge in Air. *Plasma Chem Plasma Process.* 2006; 26: 425-42.
47. Fridman A. Plasma Biology and Plasma Medicine. In: Fridman A: *Plasma Chemistry*. New York: Cambridge University Press, 2008: 848-913.
48. Bogle MA, Arndt KA, Dover JS. Evaluation of plasma skin regeneration technology in low-energy full-facial rejuvenation. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 168-74.
49. Fitzpatrick R, Bernstein E, Iyer S, Brown D, Andrews P, Penny K. A histopathologic evaluation of the Plasma Skin Regeneration System (PSR) versus a standard carbon dioxide resurfacing laser in an animal model. *Lasers Surg Med.* 2008; 40: 93-9.
50. Foster KW, Moy RL, Fincher EF. Advances in plasma skin regeneration. *J Cosmet Dermatol.* 2008; 7: 169-79.
51. Kilmer S, Fitzpatrick R, Bernstein E, Brown D. Long term follow-up on the use of plasma skin regeneration (PSR) in full facial rejuvenation procedures. *Lasers Surg Med.* 2005; 36: 22.
52. Robson MC, Heggers JP. Delayed wound closure based on bacterial counts. *J Surg Oncol.* 1970; 2: 379-83.
53. Trengove NJ, Stacey MC, McGechie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care.* 1996; 5: 277-80.
54. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet.* 2006; 368: 874-85.
55. Klein E, Smith DL, Laxminarayan R. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999-2005. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13: 1840-6.
56. Wende K, Landsberg K, Lindequist U, Weltmann KD, v. Woedtke T. Microorganisms, human cells and cold atmospheric plasma - looking for an intersection. 2nd International Workshop on Plasma-Tissue Interactions. Greifswald, Germany, 2009.
57. Fetykov AI, Avdeeva EA, Fulton J, Ferrel J, Gotsev VA, Galov AA. The effectiveness of cold plasma treatment of diabetic feet syndrome, complicated by purulonecrotic process. Second International Conference on Plasma. San Antonio, Texas, USA, 2009.

58. Shekhter AB, Kabisov RK, Pekshev AV, Kozlov NP, Perov YL. Experimental and Clinical Validation of Plasmodynamic Therapy of Wounds with Nitric Oxide. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1998; 126: 829-34.
59. Lipatov KV, Sopromadze MA, Shekhter AB, Emel'ianov A, Grachev SV. [Use of gas flow with nitrogen oxide (NO-therapy) in combined treatment of purulent wounds]. Khirurgiia (Mosk). 2002; 41-3.
60. Shulutko AM, Antropova NV, Kriuger Iu A. [NO-therapy in the treatment of purulent and necrotic lesions of lower extremities in diabetic patients]. Khirurgiia (Mosk). 2004; 43-6.
61. Daeschlein G, Darm K, Niggemeier M, Majunke S, von Woedtke T, Kindel E, Weltmann KD, Juenger M. Selective antistaphylococcal activity of atmospheric pressure plasma jet (APPJ) on human skin. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
62. Mertens N, Helmke A, Goppold A, Emmert S, Kaemling A, Wandke D, Vioel W. Low Temperature Plasma Treatment of Human Tissue. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
63. Fridman G, Shereshevsky A, Peddinghaus M, Gutsol A, Vasilets V, Brooks A, Balasubramanian M, Friedman G, Friedman A. Bio-Medical Applications of Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma. 37th AIAA Plasmadynamics and Lasers Conference. San Francisco, California, USA, 2006.
64. Sun P, Wang R, Tong G, Zhang J, Fang J. Teeth Whitening with Dental Gel Assisted by An Atmospheric Pressure Non-thermal Plasma. Second International Conference on Plasma Medicine. San Antonio, Texas, USA, 2009.
65. Lee HW, Kim GJ, Kim JM, Park JK, Lee JK, Kim GC. Tooth bleaching with nonthermal atmospheric pressure plasma. J Endod. 2009; 35: 587-91.
66. Ständer S, Streit M, Darsow U, Niemeier V, Vogelsgang M, Stander H, Gieler U, Gollnick H, Metze D, Weisshaar E. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges. 2006; 4: 350-70.
67. Dalgard F, Svensson A, Holm JO, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. Br J Dermatol. 2004; 151: 452-7.
68. Matterne U, Strassner T, Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Weisshaar E. Measuring the prevalence of chronic itch in the general population: development and validation of a questionnaire for use in large-scale studies. Acta Derm Venereol. 2009; 89: 250-6.

69. Ständer S. Chronischer Pruritus: Prinzipien der Diagnostik und Therapie. *Hautarzt.* 2007; 58: 627-36; quiz 37.
70. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med.* 1976; 30: 107-14.
71. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89: 339-50.
72. Lonne-Rahm S, Berg M, Marin P, Nordlind K. Atopic dermatitis, stinging, and effects of chronic stress: a pathocausal study. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 899-905.
73. Dalgard F, Lien L, Dalen I. Itch in the community: associations with psychosocial factors among adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 1215-9.
74. Dalgard F, Svensson A, Sundby J, Dalgard OS. Self-reported skin morbidity and mental health. A population survey among adults in a Norwegian city. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 145-9.
75. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 212-6.
76. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rassette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 642-4.
77. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 280-4.
78. Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000; 14: 643-55.
79. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zylicz Z. Itch: scratching more than the surface. *QJM.* 2003; 96: 7-26.
80. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metze D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 291-4.
81. Metz M, Stander S. Chronic pruritus--pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 1249-60.

82. Sommer F, Hensen P, Bockenholt B, Metze D, Luger TA, Stander S. Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: a 3-year retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 510-6.
83. Zirwas MJ, Seraly MP. Pruritus of unknown origin: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 892-6.
84. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci.* 1997; 17: 8003-8.
85. Ständer S. Pruritus. 1st edn. Edition. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2008.
86. Stander S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, Luger TA. Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; [Epub ahead of print].
87. Cowden JM, Zhang M, Dunford PJ, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation. *J Invest Dermatol.* 130: 1023-33.
88. Imamachi N, Park GH, Lee H, Anderson DJ, Simon MI, Basbaum AI, Han SK. TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 11330-5.
89. Akiyama T, Merrill AW, Carstens MI, Carstens E. Activation of superficial dorsal horn neurons in the mouse by a PAR-2 agonist and 5-HT: potential role in itch. *J Neurosci.* 2009; 29: 6691-9.
90. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell.* 2002; 108: 705-15.
91. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell.* 2003; 112: 819-29.
92. Stander S, Gunzer M, Metze D, Luger T, Steinhoff M. Localization of mu-opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin. *Regul Pept.* 2002; 110: 75-83.
93. Stander S, Schmelz M, Metze D, Luger T, Rukwied R. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci.* 2005; 38: 177-88.
94. Raap U, Ikoma A, Kapp A. Neurophysiologie von Pruritus. *Hautarzt.* 2006; 57: 379-80, 82-4.

95. Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, Zingariello M, Rana RA, Bartalucci N, Bosi A, Vannucchi AM. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica*. 2009; 94: 1537-45.
96. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Rueff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*. 139: 1008-18, 18 e1.
97. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 2008; 68: 2163-82.
98. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet*. 2003; 361: 690-4.
99. Bromm B, Scharein E, Darsow U, Ring J. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neurosci Lett*. 1995; 187: 157-60.
100. Ko MC, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology*. 2000; 92: 795-805.
101. Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, Terhorst L, Costa RC, Alam RU. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth*. 2006; 96: 796-800.
102. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001; 87: 3-11.
103. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 71-9.
104. Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 535-47.
105. Laird JM, Roza C, De Felipe C, Hunt SP, Cervero F. Role of central and peripheral tachykinin NK1 receptors in capsaicin-induced pain and hyperalgesia in mice. *Pain*. 2001; 90: 97-103.
106. Nilsson HJ, Schouenborg J. Differential inhibitory effect on human nociceptive skin senses induced by local stimulation of thin cutaneous fibers. *Pain*. 1999; 80: 103-12.
107. Baron R, Schwarz K, Kleinert A, Schattschneider J, Wasner G. Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. *Neuroreport*. 2001; 12: 3475-8.
108. Layton AM, Cotterill JA. Notalgia paraesthesia--report of three cases and their treatment. *Clin Exp Dermatol*. 1991; 16: 197-8.

109. Lynn B, Ye W, Cotsell B. The actions of capsaicin applied topically to the skin of the rat on C-fibre afferents, antidromic vasodilatation and substance P levels. *Br J Pharmacol.* 1992; 107: 400-6.
110. Szeimies RM, Stolz W, Wlotzke U, Korting HC, Landthaler M. Successful treatment of hydroxyethyl starch-induced pruritus with topical capsaicin. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 380-2.
111. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 1212-21.
112. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Novel agents for intractable itch. *Skin Therapy Lett.* 2008; 13: 6-9.
113. Stander S, Luger TA. Antipruritische Wirkung von Pimecrolimus und Tacrolimus. *Hautarzt.* 2003; 54: 413-7.
114. Stander S, Schurmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag.* 2006; 2: 213-8.
115. Stander S. Rationelle symptomatische Therapie bei chronischem Pruritus. *Hautarzt.* 2006; 57: 403-10.
116. Yosipovitch G, Sugeng MW, Chan YH, Goon A, Ngim S, Goh CL. The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 910-3.
117. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 41-53.
118. Levi-Schaffer F, Eliashar R. Mast cell stabilizing properties of antihistamines. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 2549-51.
119. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 176-83.
120. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1607-14.

121. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1401-7.
122. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM*. 2002; 95: 547-52.
123. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 25: 1251-7.
124. Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 26: 1105-12.
125. Stander S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkotter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One*. 5: e10968.
126. Wallengren J. Measurement of Itch. In: Misery L, Ständer S: Pruritus. London: Springer, 2010: 45-50.
127. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D. Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. *Psychother Psychosom*. 2001; 70: 6-16.
128. Kodama A, Horikawa T, Suzuki T, Ajiki W, Takashima T, Harada S, Ichihashi M. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 173-6.
129. Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1174-86.
130. Verhoeven EW, de Klerk S, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Evers AW. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88: 211-8.
131. Gupta MA, Gupta AK. Depression modulates pruritus perception. A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis and chronic idiopathic urticaria. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 885: 394-5.
132. Scholz OB, Hernanns N. Krankheitsverhalten und Kognitionen beeinflussen die Juckreizwahrnehmung von Patienten mit atopischer Dermatitis. *Z Klin Psychol*. 1994; 23: 127-35.

133. Yosipovitch G, David M. The diagnostic and therapeutic approach to idiopathic generalized pruritus. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 881-7.
134. Tivoli YA, Rubenstein RM. Pruritus: an updated look at an old problem. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009; 2: 30-6.
135. Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy.* 65: 903-10.
136. Karppinen A, Brummer-Korvenkontio H, Petman L, Kautiainen H, Herve JP, Reunala T. Levocetirizine for treatment of immediate and delayed mosquito bite reactions. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 329-31.
137. Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Fantin S, Lahfa M, Perez I, Izquierdo I, Arnaiz E. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol.* 2007; 17: 223-8.
138. Makhlough A. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2010; 4: 137-40.
139. Ward L, Wright E, McMahon SB. A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain. *Pain.* 1996; 64: 129-38.
140. Nilsson HJ, Levinsson A, Schouenborg J. Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch. *Pain.* 1997; 71: 49-55.
141. Nilsson HJ, Psouni E, Carstam R, Schouenborg J. Profound inhibition of chronic itch induced by stimulation of thin cutaneous nerve fibres. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 37-43.
142. Atanassoff PG, Brull SJ, Zhang J, Greenquist K, Silverman DG, Lamotte RH. Enhancement of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae with local anesthesia. *Somatosens Mot Res.* 1999; 16: 291-8.
143. Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med.* 1979; 91: 17-21.
144. Kronauer C, Eberlein-Konig B, Ring J, Behrendt H. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol.* 2003; 77: 531-4.

145. Wallengren J, Sundler F. Phototherapy reduces the number of epidermal and CGRP-positive dermal nerve fibres. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 111-5.
146. Rodriguez AL, Stefani FS, de Oliveira Praes CE, Piaceski A, Oliveira MP, Martins P, da Silva VD, Bonorino C, Bauer ME. Effects of ultraviolet radiation on human cutaneous nerve fibres. *Cell Prolif.* 2009; 42: 562-7.
147. Sugiura H, Omoto M, Hirota Y, Danno K, Uehara M. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 1997; 289: 125-31.
148. Dou YC, Hagstromer L, Emtestam L, Johansson O. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res.* 2006; 298: 31-7.
149. Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 40-6.
150. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, Haugen HS, Maurer M, Harder B, Johnston J, Bort S, Mudri S, Kuijper JL, Bukowski T, Shea P, Dong DL, Dasovich M, Grant FJ, Lockwood L, Levin SD, LeCiel C, Waggie K, Day H, Topouzis S, Kramer J, Kuestner R, Chen Z, Foster D, Parrish-Novak J, Gross JA. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004; 5: 752-60.
151. Sonkoly E, Muller A, Lauerman AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 411-7.
152. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol.* 2009; 157: 24-33.
153. Yamaura K, Oda M, Suwa E, Suzuki M, Sato H, Ueno K. Expression of histamine H4 receptor in human epidermal tissues and attenuation of experimental pruritus using H4 receptor antagonist. *J Toxicol Sci.* 2009; 34: 427-31.
154. Costa SK, Starr A, Hyslop S, Gilmore D, Brain SD. How important are NK1 receptors for influencing microvascular inflammation and itch in the skin? Studies using *Phoneutria nigriventer* venom. *Vascul Pharmacol.* 2006; 45: 209-14.

155. Berrazueta JR, Riestra A, Salas E, Poveda JJ, Fernandez-Llaca H, Navarro-Baldeweg O, Amado JA. Aquagenic pruritus response to the exogenous nitric oxide donor, transdermal nitroglycerin. *Int J Dermatol.* 1994; 33: 752-3.
156. Heinlin J, Morfill G, Landthaler M, Stolz W, Isbary G, Zimmermann JL, Shimizu T, Karrer S. Plasma-Medizin: Anwendungsmöglichkeiten in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8: 968-77.
157. Laouini D, Kawamoto S, Yalcindag A, Bryce P, Mizoguchi E, Oettgen H, Geha RS. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 981-7.
158. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 373-8.
159. Guzik TJ, Bzowska M, Kasprowicz A, Czerniawska-Mysik G, Wojcik K, Szmyd D, Adamek-Guzik T, Pryjma J. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 448-55.
160. Kramer A, Hübner N-O, Assadian O, Below H, Bender C, Benkhai H, Bröker B, Ekkernkamp A, Eisenbeiß W, Hammann A, Hartmann B, Heidecke CD, Hinz P, Koban I, Koch S, T. K, Lademann J, Lademann O, Lerch MM, Maier S, Matthes R, Müller G, Partecke I, Rändler C, Weltmann KD, Zygmunt M. Chances and perspectives of the plasma medicine by use of Tissue Tolerable Plasmas (TTP). *GMS Krankenhaushygienie interdisziplinär.* 2009; 4: 1-5.

VIII.2. Abkürzungsverzeichnis

APC: Argon-Plasma-Koagulator

CAP: cold atmospheric plasma

CFS: cutaneous field stimulation

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

CI: Konfidenzintervall

DBD: dielectric barrier discharge

FE-DBD: floating-electrode dielectric barrier discharge

HES: Hydroxyethylstärke

MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

NGF: nerve growth factor

NO: Stickstoffmonoxid

PSR: Plasma Skin Regeneration

RT-PCR: real time PCR (Polymerasekettenreaktion)

SD: Standardabweichung

SMD: Surface Micro Discharge

SP: Substanz P

SSCP: Scientific Committee on Consumer Products

TER: Transepithelial Electrical Resistance

TNF- α : Tumornekrosefaktor α

VAS: visuelle Analogskala

VIP: vasoaktives Intestinalpeptid

ZNS: zentrales Nervensystem

VIII.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relevante Komponenten des Plasma	6
Abbildung 2: UV-Spektrum des MicroPlaSter β° (2,45 GHz, 86 W, Ar 2,2 slm)	10
Abbildung 3: Die Plasmatorch MicroPlaSter [®] (2,45 GHz, 86 W, Ar 2,2 slm).....	12
Abbildung 4: Visuelle Analogskala für Juckreiz	35
Abbildung 5: Die Plasmafackel MicroPlaSter β° während der Anwendung am Patienten	36
Abbildung 6: Altersverteilung der Studienpopulation aufgeteilt nach Geschlecht.....	39
Abbildung 7: Diagnosenverteilung im Patientenkollektiv	40
Abbildung 8: Auflistung der Begleittherapien des Patientenkollektivs	42
Abbildung 9: Antipruritischer Langzeiteffekt (VAS-Differenz)	43
Abbildung 10: Antipruritische Langzeiteffekte (absolute VAS-Werte)	44
Abbildung 11: Antipruritischer Kurzzeiteffekt (VAS-Differenz).....	45
Abbildung 12: 61-jährige Patientin mit seit 4,5 Monaten bestehendem exazerbierten atopischen Ekzem an den Unterarmen	47
Abbildung 13: 62-jährige Patientin mit seit 7 Monaten bestehenden Prurigoknoten am rechten Unterarm bzw. Unterschenkel.....	48
Abbildung 14: 69-jähriger Patient mit akutem generalisierten multiformen Arzneimittelexanthem auf Tetrazepam	49

VIII.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der verschiedenen atmosphärischen Niedertemperaturplasmen	9
Tabelle 2: Vergleich der Intensität der UV-Strahlung von Sonnenlicht und des MicroPlaSter β° (Mikrowellenleistung 60 W, Gasdurchsatz 1300 sccm (Ar), z 20 mm)	10
Tabelle 3: Stufenweises Vorgehen bei der Behandlung von chronischem Juckreiz modifiziert nach der AWMF-Leitlinie [66]	26
Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	41
Tabelle 5: Auswertung der Zwischen-Subjekt Faktoren Geschlecht, Dauer und des Risikofaktors Stress in Bezug auf die antipruritische Langzeitwirkung.	46

Tabelle 6: Auswertung der Zwischen-Subjekt Faktoren Geschlecht, Dauer und des Risikofaktors Stress in Bezug auf die antipruritische Kurzzeitwirkung. 46

IX. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Julia Heinlin
Geburtsort	Donauwörth
Nationalität	deutsch

Schulbildung

1986 – 1990	Sebastian-Franck-Grundschule, Donauwörth
1990 – 1999	Gymnasium Donauwörth, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1999	Studium der italienischen Sprache, Università per Stranieri, Perugia, Italien

Studium

2000 – 2006	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
10/2005 – 09/2006	Praktisches Jahr Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. W. Hiddemann Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, München
	Gastroenterologie und Hepatologie, Prof. Dr. B. Göke Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, München
	Allgemein-, Unfall-, Viszeral- und Schilddrüsenchirurgie, Prof. Dr. P. Buchmann, Chirurgische Klinik, Stadtspital Waid, Zürich

Dermatologie und Venerologie, Prof. Dr. Dr. h.c. T. Ruzicka
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, LMU
 München

12/2006 Approbation

Berufliche Erfahrung

Seit Januar 2008 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie
 des Universitätsklinikums Regensburg,
 Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Landthaler

Wissenschaftliche Erfahrung

2006 – 2007 Wissenschaftliche Tätigkeit am Epilepsiezentrums der Neurologischen
 Klinik und Poliklinik des Klinikum Großhadern, München,
 Prof. Dr. S. Noachtar

Seit 2008 Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik
 in Garching bei München, Prof. Dr. Dr. h.c. G. Morfill
 Forschung im Bereich Plasmamedizin

Publikationen A randomized two-sided placebo-controlled study on the efficacy and
 safety of atmospheric non-thermal argon plasma for pruritus
Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Zeman F, Landthaler M, Morfill G, Shimizu T, Zimmermann JL, Karrer S. (submitted)

Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology
Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Morfill G, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Nosenko T, Zimmermann JL, Karrer S.
 J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25(1): 1-11

Plasma medicine: possible applications in dermatology

Heinlin J, Morfill G, Landthaler M, Stolz W, Isbary G, Zimmermann JL, Shimizu T, Karrer S.

J Dtsch Dermatol Ges. 2010; 8(12): 968-76

A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients

Isbary G, Morfill G, Schmidt HU, Georgi M, Ramrath K, **Heinlin J**, Karrer S, Landthaler M, Shimizu T, Steffes B, Bunk W, Monetti R, Zimmermann JL, Pompl R, Stolz W.

Br J Dermatol. 2010; 163(1): 78-82

Congruence and Discrepancy of Interictal and Ictal EEG with MRI
Lesions in Focal Epilepsies

Rémi J, Vollmar C, de Marinis A, **Heinlin J**, Peraud A, Noachtar S.
Neurology 2011 (accepted)

A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis

Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Krämer B, Landthaler M, Klein A, Zeman F, Stolz W, Karrer S.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25(7):765-73

Dermatitis herpetiformis Duhring presenting as digital petechiae

Heinlin J, Knoppke B, Kohl E, Landthaler M, Karrer S.
Pediatr Dermatol. 2010 (accepted)

A randomized clinical trial in psoriasis: synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea salt solution plus narrowband UVB vs. narrowband UVB alone (TOMESA-study group)
 Klein A, Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Einsele-Krämer B, **Heinlin J**, Stolz W, Landthaler M.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25(5): 570-8

Wundheilung: Therapeutische Interventionen

Heinlin J, Schreml S, Babilas P, Landthaler M, Karrer S.
 Hautarzt. 2010; 61(7): 611-26; quiz 627

The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing

Schreml S, Szeimies RM, Karrer S, **Heinlin J**, Landthaler M, Babilas P.
 J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24(4): 373-8

Haut und Zähne

Heinlin J, Heinlin N, Steinbauer J, Landthaler M, Karrer S.
 Hautarzt. 2009; 60(7): 583-97; quiz 598

Narbe und Keloid – und nun?

Heinlin J, Landthaler M, Karrer S.
 Akt Dermatol 2008; 34: 414-21

Vorträge

A first prospective randomized controlled trial on the efficacy of cold atmospheric argon plasma for the treatment of pruritus
Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Zeman F, Landthaler M, Morfill G, Shimizu T, Zimmermann JL, Karrer S.
 Plasma Medicine Workshop, Schloss Ringberg, 13. – 15.10.2010

Atmospheric non-thermal argon plasma for the treatment of pruritus: A randomized two-sided placebo-controlled study

Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Zeman F, Landthaler M, Morfill G,
Shimizu T, Zimmermann JL, Karrer S.

3rd International Conference on Plasma Medicine (ICPM-3),
Greifswald, 19. – 24.09.2010

Plasmamedizin in der Dermatologie

Heinlin J, Karrer S, Landthaler M.

Dermatologisches Fortbildungskolloquium am Universitätsklinikum
Regensburg, 23.06.2010

Poster

Niedertemperatur-Argon-Plasma unter Atmosphärendruck
zur Behandlung von Pruritus: Prospektive randomisierte placebo-
kontrollierte klinische Studie

Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Zeman F, Landthaler M, Morfill G,
Shimizu T, Zimmermann JL, Karrer S.

46. Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG),
Dresden, 30.03. – 02.04.2011

Atmospheric non-thermal argon plasma for the treatment of pruritus: A
randomized two-sided placebo-controlled study

Heinlin J, Isbary G, Stolz W, Zeman F, Landthaler M, Morfill G,
Shimizu T, Zimmermann JL, Karrer S.

3rd International Conference on Plasma Medicine (ICPM-3),
Greifswald, 19. – 24.09.2010

X. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. M. Landthaler möchte ich herzlich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Sigrid Karrer für die Aufnahme in ihre Forschungsgruppe und kontinuierliche Förderung von Beginn an, die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die hervorragende und jederzeit freundliche Betreuung.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wilhelm Stolz und Herrn Dr. Georg Isbary für die harmonische Zusammenarbeit – auch bei der Erstellung des Studiendesigns.

Frau Sabine Helmig möchte ich herzlich für die Mitarbeit bei der Patientenbehandlung und Dokumentation der Behandlungsdaten danken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Florian Zeman vom Zentrum für Klinische Studien unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Koller für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Gregor Morfill, Frau Dr. Julia Zimmermann, Herrn Dr. Tetsuji Shimizu, Herrn Bernd Steffes, Herrn Dr. Roberto Monetti und Herrn Dr. Wolfram Bunk vom Max-Planck-Institut für Extraterrestrische Physik in Garching, die meine Begeisterung für die Forschung auf dem Gebiet Plasmamedizin geweckt haben und für die technische Ausrüstung sorgen. Sie sind nicht nur durch ihre herausragende fachliche, sondern auch persönliche Kompetenz zu wertvollen Kooperationspartnern geworden.

Ganz besonderen Dank möchte ich zuletzt meinen Eltern Dr. Manfred und Sonja Heinlin und meiner Schwester Nina Heinlin aussprechen, die mir in jeder Lebenslage uneingeschränkt zur Seite stehen.