

**Abschlussbericht**  
**zum**  
**Forschungsvorhaben**  
**Campus PlasmaMed II – Teilvorhaben 2**  
**Leitthema PlasmaImp**

**FKZ: 13N11183**



**Ausführende Stelle:** **Universität Rostock, Medizinische Fakultät**  
Zentrum für Medizinische Forschung, AB Zellbiologie:  
Prof. Dr. Barbara Nebe  
Orthopädische Klinik und Poliklinik:  
Prof. Dr. Rainer Bader  
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene:  
Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski

**Projektleiterin:** Prof. Dr. J. Barbara Nebe  
Universität Rostock, Medizinische Fakultät  
Zentrum für Medizinische Forschung  
Arbeitsbereich Zellbiologie  
Prof. Dr. J. Barbara Nebe  
Schillingallee 69  
D-18057 Rostock  
Tel.: +49 (0)381 494 7771  
Fax: +49 (0)381 494 7764  
e-mail: [barbara.nebe@med.uni-rostock.de](mailto:barbara.nebe@med.uni-rostock.de)

Rostock, den 28.03.2014

## Inhalt:

### I. Kurze Darstellung

- I.1 Aufgabenstellung
- I.2 Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde
- I.3 Planung und Ablauf des Vorhabens
- I.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde
- I.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

### II. Eingehende Darstellung

- II.1 Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele
- II.2 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises
- II.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit
- II.4 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses
- II.5 Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen
- II.6 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

### Anlage:

#### III. Erfolgskontrollbericht

mit Anhang:

Zusammenfassung der jeweils ersten Seite der Publikationen

## I. Kurze Darstellung

### I.1 Aufgabenstellung

Der Campus PlasmaMed (CPM) II vereinte organisationsübergreifend und themenorientiert die vor allem an den Standorten Greifswald, Rostock, Wismar und Jena vorherrschenden Kompetenzen auf den Gebieten Plasmaphysik und Lebenswissenschaften, insbesondere Medizin und Biologie.

Im Rahmen des Leitthemas Plasmalmp, Teilvorhaben 2 des CPM II, mit dem thematischen Schwerpunkt **Biofunktionale Oberflächen** wurden an der Universitätsmedizin Rostock (UMR) (Prof. Bader, Nebe Podbielski) zusammen mit dem INP Greifswald (Dr. Finke), der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald (Prof. Hippler, Meichsner, Schlosser), dem INNOVENT e.V. Jena (Dr. Schnabelrauch) und dem Forschungszentrum Wismar (Prof. Wienecke) Verfahren zur plasmagestützten Herstellung biofunktionaler Oberflächen zur Optimierung von Implantaten mit spezifischen Anforderungen in der Orthopädie und der Zahnheilkunde für industrielle Anwendungen vorbereitet und in In-Vitro-Analysen sowie im Tierversuch (Modelltier Ratte) auf ihre Praktikabilität geprüft.

Die Thematik hatte sich gegenüber der ersten Förderphase erweitert, sodass sich die Forschung auf folgende Schwerpunkte konzentrierte: **Plasmagestützte Herstellung von Funktionsschichten mit adhäsiven, anti-adhäsiven und/oder anti-bakteriellen Grenzflächeneigenschaften für permanente und temporäre Implantate.**

Der Grund für die Erweiterung der Aufgabenstellung über die Beschichtung von metallischen Implantaten hinausgehend bestand in der Überlegung, der Industrie potenzielle Beschichtungsverfahren u.a. für Biomaterialien mit unterschiedlichen Bulkeigenschaften anbieten zu können, wie Polymer-basierende Implantate. Das im Leitprojekt Plasmalmp der CPM II/2 zusätzlich aufgenommene Spektrum der angewandten Forschung im Detail:

- hinsichtlich Implantat-Charakter neu → **temporäre** Implantate
- hinsichtlich Oberflächeneigenschaften neu → **anti-adhäsive** Grenzflächeneigenschaften mit/ohne anti-bakterieller Ausrüstung von Implantaten, → neue anti-mikrobiell wirksame Substanzen
- hinsichtlich Implantat-Materialien neu → gesponnene **Vliese, Polyurethan**-Katheter

Im CPM II/2 wurden im Rahmen des Leitthemas Plasmalmp folgende Meilensteine mitverantwortet, die produktorientiert ausgerichtet waren und in die alle elf Partner des Leitthemas Plasmalmp involviert worden sind mit ihren jeweiligen Kompetenzen hinsichtlich Beschichtungsstrategien, Synthesechemie, Oberflächencharakteristik (z.B. Releasemessung mit AAS), In-vitro-Analysen (z.B. zelluläre Adhäsion, anti-mikrobielle Wirkung) und In-vivo-Untersuchungen (z.B. Tiermodell Ratte).

Die **Meilensteine** I und II für Plasmalmp – und somit auch die Basis für die Forschungsarbeiten im CPM II TVH 2 in Rostock – wurden für März 2012 und September 2013 festgelegt. Folgende Forschungsschwerpunkte wurden unter Begleitung der Universität Rostock z.T. mit bearbeitet und verantwortet:

#### *Implantate für die Orthopädische Chirurgie*

- Mst. I* Verfahren zur Herstellung anti-bakterieller bzw. anti-adhäsiver plasmagestützter Implantatbeschichtungen sind entwickelt.
- Mst. II* Nachweis der In-vivo-Wirkung anti-bakterieller bzw. anti-adhäsiver plasmagestützter Implantatbeschichtungen im Tiermodell ist gelungen.

Voraussetzungen zur Zulassung der anti-bakteriellen bzw. zelladhäsiven plasmagestützten Implantatbeschichtungen für konsekutive klinische Anwendungsstudie sind geschaffen.

#### *Elektrogesponnene Vliese für den Wundverschluss*

- Mst. I* Vorliegen von elektrogesponnenen, im Simultanspinnverfahren hergestellten Vliesen bestehend aus zwei unterschiedlichen Polymertypen, die mittels Plasmapolymersation Oberflächen-funktionalisierbar sind und eine In-vitro-Zytokompatibilität besitzen.
- Mst. II* Nachweis der immunologischen Unbedenklichkeit der hergestellten Vliesmaterialien ist gelungen.

#### *Polymer-Katheter für die Urologie*

- Mst. I* Erzeugung (i) anti-adhäsiver sowie (ii) arzneistoffbeladener Schichten auf Polymer-Kathetern ist erfolgt und deren Nachweis in vitro in der zellbiologischen Analyse ist gelungen.
- Mst. II* Polymer-Katheter mit (i) anti-adhäsiver sowie (ii) arzneistoffbeladener Schicht und deren Nachweis in vivo erfolgt (Tiermodell Ratte).

Der Schwerpunkt „Polymer-Katheter für die Urologie“ lief als Unterauftrag mit der INP Greifswald und nur begleitende zellbiologische Untersuchungen wurden im TVH 2 zusätzlich durchgeführt, die im Folgenden nicht weiter beschrieben werden. Die Versuchsergebnisse sind aus dem Bericht des INP zu entnehmen.

### **1.2 Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

Auf Basis der gut funktionierenden Kooperation zwischen den Forschungseinrichtungen innerhalb des Teilvorhabens 2 (Uni Rostock) mit den verschiedenen Projektpartnern (4) in PlasmaImp in Greifswald, die sich u.a. in der ersten Förderphase entwickelt hat, wurde der CPM II/2 fortgeführt und auf weitere Partner ausgebaut (Jena, Wismar). Die nunmehr in der zweiten Förderphase des CPM zusammenarbeitenden Gruppen sind in **Abbildung 1** dargestellt.

Regelmäßige Statustreffen hatten zum Ziel, zunächst die neuen Partner auf dem Stand des CPM I „abzuholen“ und einzuführen, die weiteren Versuche auf eine gleiche Ausgangsbasis zu stellen, einheitliche Protokolle zu verwenden und die jeweils erzielten Ergebnisse im Kontext zwischen Oberflächencharakteristik, Zellbiologie, Tiermodell und Beschichtungsprozess zu betrachten.

Die Universität Rostock, TVH 2, war am Campus PlasmaMed schwerpunktmäßig über das Leitprojekt PlasmaImp beteiligt, dessen Leitung der **Arbeitsbereich Zellbiologie** des Zentrums für Medizinische Forschung übernahm (B. Nebe). Als spezifische Kompetenz brachte dieser Projektpartner über die notwendigen Zytokompatibilitäts-Tests hinausgehende Untersuchungen zur Zelladhäsion, Zellfunktion und Genexpression plasmabeschichteter und –modifizierter Materialoberflächen in den Campus ein und sicherte damit die Innovationskraft des Campus auf dem Gebiet der Herstellung biofunktionaler Oberflächen. Testverfahren in der Zellkultur insbesondere für die anti-mikrobiellen Oberflächen mit ihrem Kupfer-Release zu entwickeln, war ein Hauptaugenmerk zu Beginn des CPM II. Hierfür und für die beschichteten dreidimensionalen Scaffolds stand der eigens entwickelte Zellkulturreaktor [Patent Nr. 10 2020 064 098, 2014] zur Verfügung, der in einem vom Land Mecklenburg-Vorpommern geförderten Projekt entwickelt wurde und dynamische Zellkulturen erlaubt.

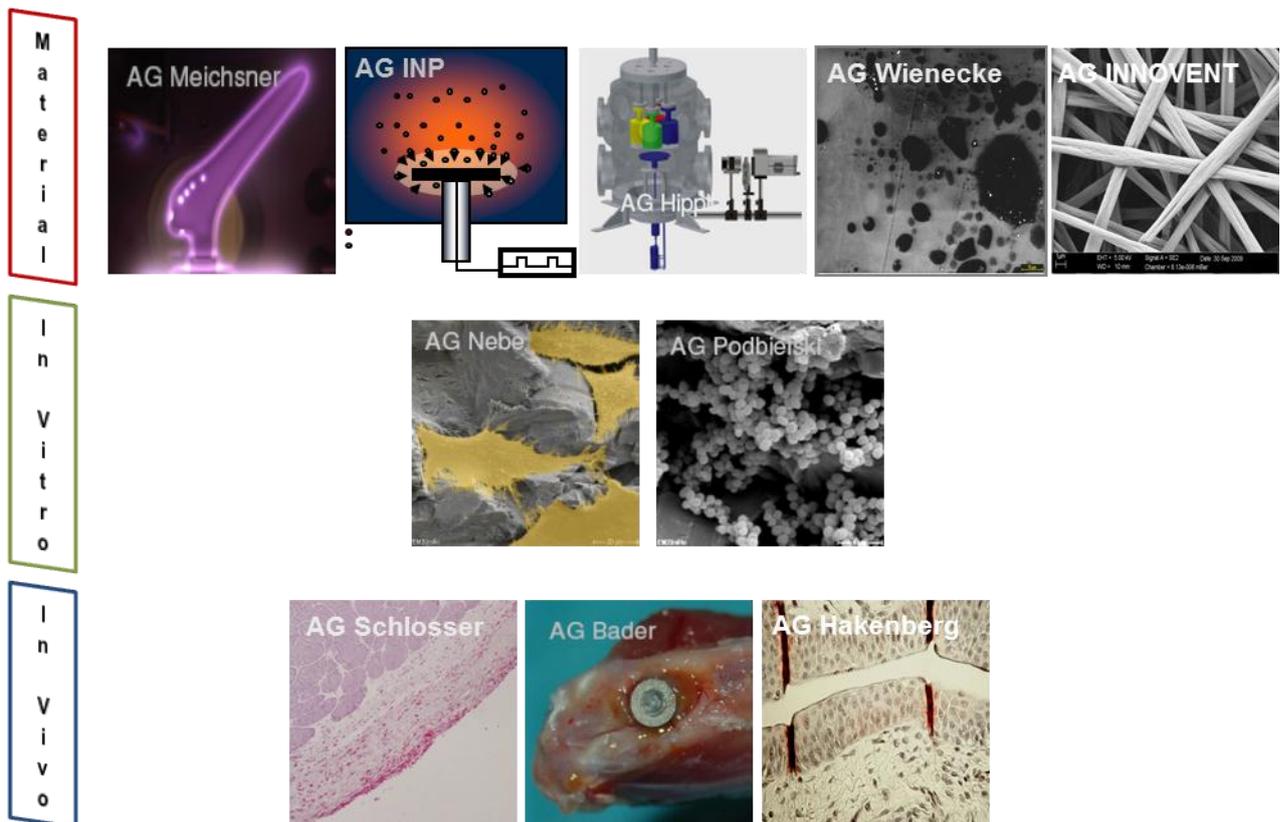


Abb. 1: In PlasmaImp zusammenarbeitende Gruppen aus Greifswald, Rostock, Wismar und Jena.

Die **Orthopädische Klinik und Poliklinik** realisierte im Rahmen des Leitprojektes PlasmaImp die mechanische Prüfung von plasmamodifizierten Knochenimplantaten sowie die Implantationsexperimente am Tiermodell, um damit eine klinisch-praktische Anwendung und industrielle Herstellung der beschichteten Implantate vorzubereiten. Da adäquate mechanische Eigenschaften der Implantate eine wesentliche Voraussetzung für die Knochenregeneration darstellen, wurden Untersuchungen zu verschiedenen mechanischen Parametern der Implantatbeschichtung (d.h. Haftfestigkeit und Abriebbeständigkeit) durchgeführt. In-vivo-Analysen der bioaktiven und antimikrobiellen Implantat-Beschichtung wurden mittels entsprechender biomechanischer und histologischer Untersuchungen im Tiermodell der Ratte vorgenommen. Das in Rostock etablierte und optimierte Rattenmodell zur Prüfung von beschichteten metallischen Implantaten stellt ein vielversprechendes, kostengünstiges Tiermodell dar, insbesondere in der Variante Ratten-Infektionsmodell zur Untersuchung von antimikrobiellen Schichten.

Das **Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene** entwickelte Methoden zur Messung der antimikrobiellen Effizienz von Beschichtungen. Dabei wurden die Methoden so ausgerichtet, dass sie 1. wirklichkeitsnah waren, d.h. infektiologisches Geschehen im Menschen abbildeten, 2. ein hohes Maß an Vergleichbarkeit aufwiesen, damit auch die Effekte von sehr verschiedenartigen Verfahren zur Oberflächenbehandlung mit den bereits verfügbaren quantitativ, bezüglich Überlegenheit verglichen werden konnten und 3. offen für molekulare Reaktionen seitens der Bakterien waren, um über die reine Quantifizierung von Keimzahlen hinaus Veränderungen von Virulenzgenexpressionen verfolgen zu können.

Das lokal und regional existente Synergiepotential konnte aktiviert und eine langfristige Perspektive für innovative, strukturbildende Kooperationen zwischen Wissenschaft und Industrie aufgebaut werden.

### I.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Leitung des Campus PlasmaMed II erfolgte wiederum durch die beiden gewählten Sprecher Prof. Klaus-Dieter Weltmann, INP Greifswald, und Prof. Axel Kramer, Universitätsmedizin Greifswald. Für die Themenleitung des Leitthemas Plasmalmp, das auch das TVH 2 betraf, war Prof. Barbara Nebe verantwortlich. Den Sprechern wurde in einem monatlichen schriftlichen Statusbericht Rechenschaft über den Stand der Forschungsarbeiten abgelegt. Hierfür wurden folgende Informationen übergeben: Erfüllung der Meilensteinziele, Publikationen (erschieden, submitted, geplant), Kongressbeiträge, Vorträge, zusätzlich eingeworbene Drittmittel, Kooperationen, aber auch Risiken, Probleme und die Personal- und Finanzsituation. Zur kontinuierlichen Sicherung der Anwendungsorientierung der Forschungsarbeiten im Campus PlasmaMed wurde dem **Industriebeirat** regelmäßig im Rahmen von Statusmeetings über den Fortschritt der Arbeiten berichtet.

Eine besondere Herausforderung lag bei der Durchführung des Projektes Plasmalmp in den unterschiedlichen Bearbeitungsschritten der einzelnen Probenmaterialien. Hierfür wurde es notwendig, einer gut durchdachten **Logistik** zu folgen, die in den gemeinsamen Statustreffen mit allen 11 Projektpartnern abgestimmt wurde (**Abbildung 2**). Dazu wurde ein **Organigramm** erarbeitet, um die Biomaterial-Proben effizient einzusetzen, die Plasmabeschichtungsprozesse optimal zu fahren, Sachmittel für In-vitro-Analysen kosteneinsparend zu verwenden und vor allem in Sinne des Tierschutzgesetzes die Tierversuche auf ein notwendiges Maß zu reduzieren.

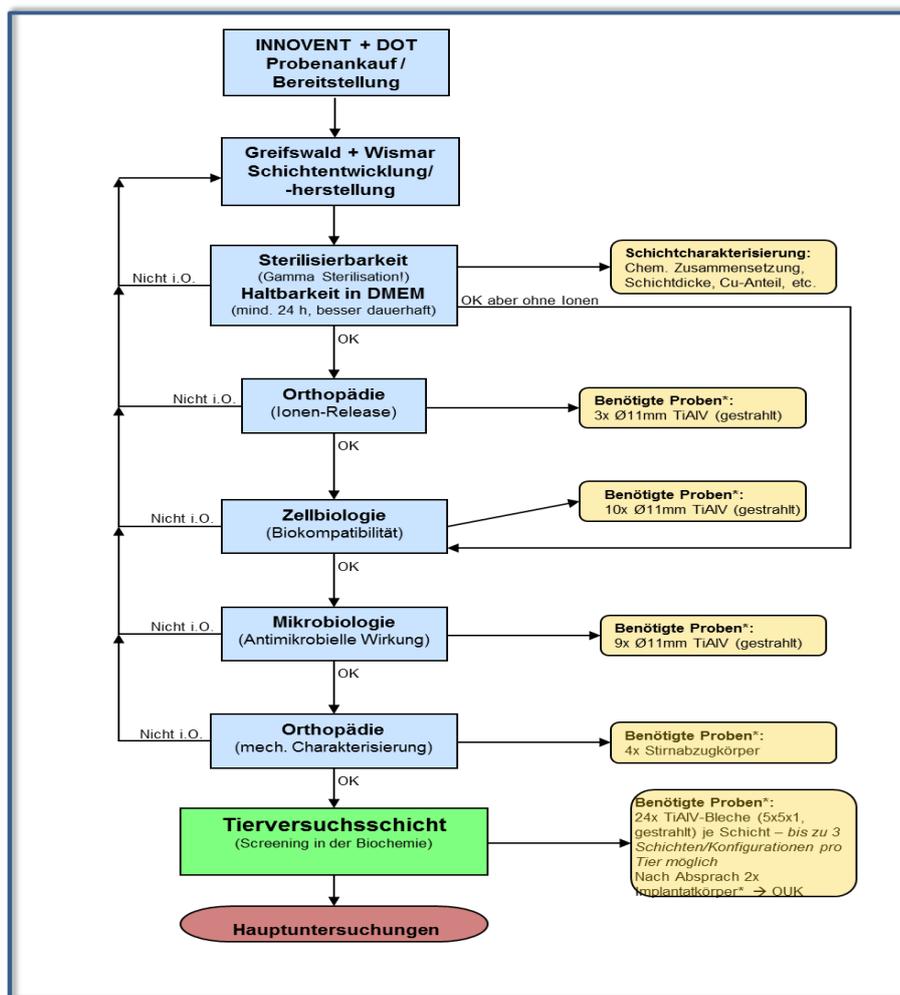


Abb. 2: Organigramm der Probenbearbeitung im fach- und institutionsübergreifenden und regional differierenden Projekt Plasmalmp.

#### I.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Zum Zeitpunkt der Antragstellung war die Oberflächenmodifizierung von Implantaten, Medizinprodukten und biomedizinischen Diagnostika mit an die Anwendung angepassten Gasentladungsplasmen bereits ein etabliertes Prinzip, das auch international von Industrienationen gefördert wurde. Im INP Greifswald gab es ebenfalls bereits über Jahre währende Aktivitäten auf diesem Gebiet. Mit den Prozessentwicklungen zur mikrostrukturierten Funktionalisierung von Kunststoffoberflächen, zu aminofunktionellen und zu bioaktiven Oberflächen wurden Forschungen - unter anderem auch mit der Universität Rostock - sowohl zu Implantaten als auch für biomedizinische In-vitro-Anwendungen von Kunststoffen durchgeführt. Neben dem INP gab es in Deutschland noch eine ganze Reihe von Arbeitsgruppen, die intensiv an der industriellen Umsetzung plasmachemischer Oberflächenmodifikationen für (blutkontaktierende) Implantate [Klee u. Höcker 2000, Nitschke et al. 2004] und das Tissue Engineering gearbeitet haben [Oehr 2003].

**Anti-mikrobiell** gestaltete Oberflächen sind thematisch hochaktuell. Implantat-assoziierte Infektionen sind bei Auftreten von resistenten Keimen schwer zu beherrschen und die Sepsis oder Amputation von Gliedmaßen kann eine für den Patienten fatale Folge sein. Implantatinfektionen sind außerdem mit hoher Morbidität verbunden und führen zu erheblichen Kosten. Allein durch infizierte Osteosynthesematerialien und Endoprothesen entstehen z.B. in den USA pro Jahr mehr als 1,8 Mrd. US\$ an zusätzlichen Behandlungskosten. Die Anwendung von antibiotikahaltigen Oberflächen für Implantate ist limitiert, da gerade bei Revisionsoperationen und septischen Prothesenwechseln ständig steigende Infektionsraten mit antibiotikaresistenten Bakterien zu beobachten sind. Bis zu 45 % der *Staphylococcus aureus* und sogar bis zu 85 % der *Staphylococcus epidermidis* Stämme von Implantat-assoziierten Infektionen wurden bereits als Methicillin-resistent eingestuft. Der Einsatz von Antibiotika muss aufgrund der sich rasch verändernden Resistenzlage deshalb gerade bei Revisionsoperationen gezielt und wohl überlegt erfolgen.

Vor diesem Hintergrund müssen dringend neue Wege beschritten werden und die Entwicklung neuer antibakteriell wirksamer Agenzien für diese schwerwiegenden klinischen Fälle ist unumgänglich. Antibakterielle Metalle, vor allem Silber, Kupfer und Zink werden bereits seit Jahrhunderten zur Abtötung von Mikroorganismen und zur Vermeidung von Infektionen eingesetzt und die hygienische Wirkung von Kupfer ist bekannt. Diese Fähigkeit des Kupfers spielt jetzt beim Kampf gegen gefährliche Krankenhauskeime, wie MRSA, erneut eine zentrale, innovative Rolle.

In Orthopädie und Unfallchirurgie wurden bisher **silberhaltige** Oberflächenbeschichtungen u.a. für Tumorendoprothesen und Pins des Fixateur-externe untersucht. Bei einem Tumorimplantat (vertrieben durch Fa. implantcast, Buxtehude) werden nur frei liegende Oberflächen mit Silber beschichtet, da diese Oberflächen nicht in den Knochen einwachsen können. Für die silberbeschichteten Pins konnten im Infektmodell am Schaf nach einer relativ kurzen Studienzeit von zweieinhalb Wochen noch Vorteile dokumentiert werden, jedoch zeigten sich in den durchgeführten Humanstudien gegenteilige Ergebnisse. Aufgrund signifikant erhöhter Silberspiegel im Serum ohne Nachweis einer antibakteriellen Wirkung mussten zwei klinische Studien mit silberbeschichteten Pins und Herzklappen aus ethischen Gründen abgebrochen werden. Der Einsatz silberbeschichteter Implantate muss somit weiter kritisch diskutiert werden, insbesondere ist die Toxizität der Beschichtungen im Knochenlager als limitierender Faktor zu werten.

Dagegen ist Kupfer ein im Organismus natürlich vorkommendes, lebensnotwendiges Spurenelement, das Bestandteil vieler Enzyme in den Zellen ist, die unter anderem für die Gewebeatmung, die Blutbildung, den Proteinstoffwechsel, die Immunabwehr und als Radikalfänger (z.B. Superoxiddismutase) wichtig sind. Außerdem begünstigt Kupfer die Eisenaufnahme aus dem Darm und

die Resorption von Vitamin C. Kupfer spielt im natürlichen Knochenstoffwechsel eine bedeutende Rolle und regt die Ossifikation an. Der tägliche Bedarf eines erwachsenen Menschen beträgt 1,0 bis 1,5 Milligramm. Pro Tag können 40 mg oral aufgenommen und vom menschlichen Organismus problemlos akzeptiert werden. Im Menschen wird Kupfer hauptsächlich in der Leber gespeichert. Überschüssiges Kupfer wird mit der Gallenflüssigkeit zur Ausscheidung in das Verdauungssystem abgegeben.

Für die Applikation von chemischen Substanzen, Strahlung, Licht, Pflanzenextrakten, Medikamenten gilt in der Medizin generell folgende Regel, die bereits von Paracelsus (1538) erkannt wurde: „Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift sei.“

Dennoch gab es zum Zeitpunkt der Antragstellung nur **ein** Schichtprinzip zum **Kupfer** auf **orthopädischen Implantaten** aber **kein Produkt** auf dem Markt.

Von der Arbeitsgruppe Orthopädie (Ellenrieder et al.) wurde 2011 ein temporär einzusetzendes metallisches Spacer-Implantat mit einer Titan-Kupfer-Nitrid (TiCuN)-Beschichtung zur Hemmung der Biofilmbildung beim Wechsel infizierter Hüftendoprothesen vorgestellt. Die Anwendung dieses Spacers soll bei nachgewiesener Spätinfektion im Rahmen eines zweizeitigen Hüftendoprothesenwechsels erfolgen und insgesamt 8 Wochen betragen. Als Spacer sollen metallische Hüftstiele und Köpfe unterschiedlicher Länge bzw. Größe dienen, welche mittels physikalischer Gasphasenabscheidung von der Fa. DOT, Rostock, beschichtet werden. Bei der Titan-Kupfer-Nitrid (TiCuN)-Beschichtung handelt es sich um ein additives Verfahren, bei dem die Beschichtung stabil in der Implantatoberfläche verankert wird. Bei diesem Vorgang werden Titan- bzw. Cu-Ionen und Atome durch Zufuhr elektrischer Energie aus einem festen Target herausgelöst, ionisiert und auf die Implantatoberfläche beschleunigt. Dort verbinden sie sich mit Stickstoffmolekülen zum TiCuN. Dabei entsteht eine Gitterstruktur, bei der die Titan-Atome ein flächenzentriertes kubisches Gitter bilden, in dessen Lücken die kleineren Stickstoff-Atome eingelagert werden. Bei diesen TiCuN-Beschichtungen sollen die Eigenschaften der Oberflächen modifiziert, jedoch die Materialeigenschaften des Implantatkörpers durch die Beschichtung nicht verändert werden.

In dem Themenfeld Biofunktionale Oberflächen erfolgt der medizinische Plasmaeinsatz zur Vorbereitung und Optimierung von Produkten zur medizinischen Anwendung indirekt. Weiterführende Studien mit Atmosphärendruckplasmen direkt angewendet auf Biomaterialoberflächen befinden sich in der Erprobungsphase und werden in Rostock zur Vorbereitung auf ein DFG-Projekt aktuell bearbeitet. Diese Untersuchungen werden durch die Universitätsmedizin Rostock aus haushaltsinternen Fördermitteln zur Förderung der Vorbereitung von Anträgen der Verbundforschung unter dem Titel PlasmaBiomedizin gefördert.

**Elektrogesponnene Vliese** stellen interessante Polymerkonstrukte dar, die sich durch ihre Nanostrukturierung grundlegend von herkömmlichen Textilien unterscheiden und optimale Matrices für Zellen ausbilden können. Zur Verbesserung der initialen Zelladhäsion auf den biodegradierbaren synthetischen Polymer-Vliesen ist eine effiziente Oberflächenbeschichtung von großem Vorteil.

Zu Beginn des Vorhabens waren **keinerlei** Arbeiten zum Einsatz von Plasmaverfahren für eine Oberflächenaktivierung oder Beschichtung elektrogesponnener Vliese mit dem Ziel einer verbesserten Zelladhäsion in der Literatur bekannt. Es waren lediglich klassische Beschichtungsverfahren für Polymervliese beschrieben, z.B. die Beschichtung von Vliesen mit Lösungen unterschiedlicher, die Zelladhäsion fördernder hydrophiler Biopolymere (z. B. Gelatine, Kollagen). Diese beschriebenen Verfahren sind aber oft mit Nachteilen verbunden wie einer schlechten Haftung der Beschichtung auf der Faseroberfläche bzw. einer schnellen Ablösung von der Oberfläche auf Grund der Wasserlöslichkeit der Beschichtungsmaterialien. Die höhere Empfindlichkeit der Biopolymere im Vergleich zu

synthetischen Materialien führt des Weiteren oft zu Problemen bei der Sterilisation der Vliese mit herkömmlichen Sterilisationsverfahren. Insofern wurde im CPM II/2 als Zielstellung formuliert nachzuweisen, dass elektrogewebene Vliese mittels Plasmapolymersation zelladhäsiv beschichtet werden können ohne Änderung ihrer spezifischen Nanostruktur. *Seit 2011* wurden **zwei weitere** Arbeitsgruppen [Nartker 2011, Chandrasekaran 2011] bekannt, die sich der Thematik Vliese und Plasmafunktionalisierung gewidmet haben. Beide Arbeitsgruppen verwendeten **nicht** den hier bei uns eingesetzten Plasmapolymers-Nanolayer, der überhaupt erst eine Langzeitstabilität des zelladhäsiven Effektes gewährleistet.

#### **Literatur:**

Klee, D., Höcker, H. Polymers for biomedical applications: Improvement of the interface compatibility, Adv. Polym. Sci. 149 (2000), 1-57.

Nitschke, M., Zschoche, S., Baier, A., Simon, F., Werner C. Low pressure plasma immobilization of thin hydrogel films on polymer surfaces. Surf. Coat. Technol. 185 (2004), 120-125.

Oehr, C. Plasma surface modification of polymers for biomedical use, Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B 208 (2003), 40-47.

Ellenrieder M, Haenle M, Lenz R, Bader R, Mittelmeier W. Titanium-copper-nitride coated spacers for two-stage revision of infected total hip endoprostheses. GMS Krankenhhyg Interdiszip. 2011;6(1):Doc16. Epub 2011 Dec 15.

Nartker S, Askeland P, Wiederoder S, Drzal LT, Michigan State University, MI, USA: Surface chemistry of electrospun cellulose nitrate nanofiber membranes. J Nanosci Nanotechnol. 2011 Feb;11(2):1242-7: ... The fibers collected were free from all residual solvents and could undergo **oxygen plasma** treatment to increase the hydrophilicity.

Chandrasekaran AR, Venugopal J, Sundarajan S, Ramakrishna S, National University of Singapore, Singapore: Fabrication of a nanofibrous scaffold with improved bioactivity for culture of human dermal fibroblasts for skin regeneration. Biomed. Mater. 6 (2011) 015001 (10pp) doi:10.1088/1748-6041/6/1/015001.... The obtained results prove that the plasma-treated PLACL/gelatin nanofibrous scaffold is a potential biocomposite material for skin tissue regeneration. (**air plasma**, radio frequency glow discharge plasma cleaner, vacuum).

### **I.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Die Universität Rostock hat im Leitthema PlasmaImp, TVH 2, institutions- und fächerübergreifend mit folgenden Einrichtungen kooperiert:

- *Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald*
- *INP Greifswald*
- *Universitätsmedizin Greifswald*
- *Forschungszentrum Wismar*
- *INNOVENT Jena e.V.*
- *Mid Sweden University, Östersund, Sweden*
- *Institut de Sciences des Materiaux de Mulhouse (IS2M), France*
- *Mathys Orthopädie GmbH Mörsdorf*
- *DOT GmbH Rostock*

Innerhalb der Projektlaufzeit erfolgte eine permanente Kooperation mit **PlasmaDent** (durch Dr. Kathrin Duske) bezüglich der Adhäsionsmessungen von Zellen (in der Zellbiologie Rostock) auf dentalen Oberflächen, die mit dem KINPEN 08 aktiviert wurden. Diese erfolgreiche Kooperation konnte im **Landesprojekt M-V Plasmamedizin** fortgesetzt werden, sodass mittlerweile Dr. Duske mit 0,5 WM am INP bis 31.03.2015 eingestellt werden konnte und die zellbiologischen Untersuchungen weiterhin in der Zellbiologie in Rostock durchgeführt werden.

Eine Kooperation mit der **Kieferorthopädie** der Universitätsmedizin Rostock (Prof. Dr. Stahl de Castrillon) wurde neu aufgebaut. Es erfolgte ein DFG-Antrag im Rahmen der Nachwuchsakademie

Zahnmedizin, der in der ersten Evaluationsphase erfolgreich bewertet wurde, dann aber leider im finalen Entscheid unterlag. Eine hausinterne Förderung über FORUN (UMR Rostock, Förderung zur Vorbereitung von Anträgen der Verbundforschung) ermöglicht nunmehr die Intensivierung der Kooperation und eine Fortsetzung in der geplanten DFG Forschergruppe PlasmaBiomedizin.

Durch Kongressbesuche und gegenseitige Vorträge konnte die Kooperation mit Dr. Karine Anselme aus Mulhouse in Frankreich, *Institut de Sciences des Materiaux*, intensiviert werden. Gegenwärtig laufen weiterhin Plasmabeschichtungen von mikrostrukturierten Proben unter dem Aspekt der Dominanz von Topographie und Chemie. Die Fortsetzung der Arbeiten konnte in das DFG Graduiertenkolleg *welisa* (1505/2) in Rostock einfließen und werden nunmehr von einer Doktorandin des GRK intensiv (Paper) bearbeitet.

Eine bis dato anhaltende Kooperation mit dem *Department of Engineering and Sustainable Development*, Mid Sweden University, Östersund, Sweden konnte etabliert werden. Hier sind weitere Aktivitäten über Abstrakt und Paper hinausgehend [*Koptyug A...Nebe B et al.: Mater Sci Forum 2014, in press*] geplant in Hinblick auf ein gemeinsames Forschungsprojekt.

## II. Eingehende Darstellung

### II.1 Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Die plasmabasierte Modifikation und Optimierung biofunktionaler Implantatoberflächen wurde hauptsächlich im Rahmen des Leitthemas *Plasmalmp*, in das das TVH 2 der Uni Rostock integriert war, bearbeitet. Es wurde gezeigt, dass mit spezifischen plasmabasierten Beschichtungen und Modifizierungen von Titan sowohl protein- und zelladhäsive als auch anti-bakteriell wirksame Oberflächen erzeugt werden können, deren praktische Anwendung auf permanenten Implantaten vor allem im Knochenkontakt zukünftig zu Verbesserungen beim Einwachsen derartiger Implantate führen sollte. Folgende Schwerpunkte (s. auch I.1) sind im CPM II TVH 2 der Universitätsmedizin Rostock bis zum Ende des Projektes (09 2013) erfolgreich bearbeitet worden:

- Implantate für die Orthopädische Chirurgie
- Polymer-Katheter für die Urologie
- Elektrogenespinnene Vliese für den Wundverschluss

**Adhäsive Implantatbeschichtungen:** Besonders erwähnenswert bezüglich der adhäsiven Implantatbeschichtungen ist die gelungene Etablierung und Optimierung der protein- und zelladhäsiven Schichten *PPAAm plasmapolymerisiertes Allylamin* (INP Greifswald, AG Finke) und *PPEDA plasmapolymerisiertes Ethylendiamin* (Institut für Physik, AG Meichsner, Greifswald). Beide Schichten sind stabil auf den Substraten zu verankern,  $\gamma$ -sterilisierbar ohne Verlust der zelladhäsiven (Spreading, Adhäsionstest) und mechanischen (Ritztest, Stirnabzugtest) Schichteigenschaften, immunologisch unbedenklich (In- vivo-Modell Ratte) [Walschus et al. 2011, 2012], langzeitstabil in ihren Eigenschaften über 1 Jahr hinsichtlich der hohen zelladhäsiven Charakteristik [Testrich et al. 2013; Finke et al. 2011a, 2011b] und histokompatibel nach Implantation in den Tierknochen der Ratte [Walschus et al. 2011, 2012] und dem Hund [Salbach et al. 2013, 2014]. PPAAm und PPEDA lassen die Zellen mit fast doppelter Adhäsionskraft an beschichtete Oberflächen anhaften („...The adhesion test data demonstrated that bone cell, MG-63, adherence was lowest on uncoated Ti6Al4V,  $44.2 \pm 9.0 \text{ N/m}^2$ , discs and increased on

PPAAm-coated,  $66.8 \pm 12.0 \text{ N/m}^2$ , and PPEDA-coated,  $53.2 \pm 8.3 \text{ N/m}^2$ , surfaces.“...), was in vitro mittels Adhäsionsmessstand nachgewiesen wurde [Gabler et al. 2014]. Plasmapolymere mit seiner außerordentlichen Adhäsionskraft lässt Zellen regelrecht die darunterliegende Topographie „vergessen“. Die mit positiven Ladungsträgern versehene Plasmapolymerschicht ist so dominant, dass auf dem Bulk-Material vorhandene Topographien wie Riefenstrukturen oder Mikropfosten von den Zellen nicht mehr erkannt werden – ein Beleg dafür, dass die entsprechende Oberflächenchemie einer Mikrotopographie des Materials überlegen sein kann [Rebl et al. 2012, Nebe et al. 2013, Rychly and Nebe 2013].

Hervorzuheben ist der gerade gelungene Nachweis, dass sich dieser zelladhäsive Effekt der nanoskaligen Plasmapolymerschichten im Tiermodell Ratte eindeutig fortsetzt und zusätzlich osteokonduktive Eigenschaften aufweist (**Abbildung 3**). Somit sind die zell- und gewebeattraktiven Wirkungen der **PPAAm- und PPEDA Schichten** auch *in vivo* bewiesen, was am Ende der Campuslaufzeit ein für uns erfolgreiches Resultat und für die Industrie ein wichtiges Signal darstellt [Gabler et al. 2014].

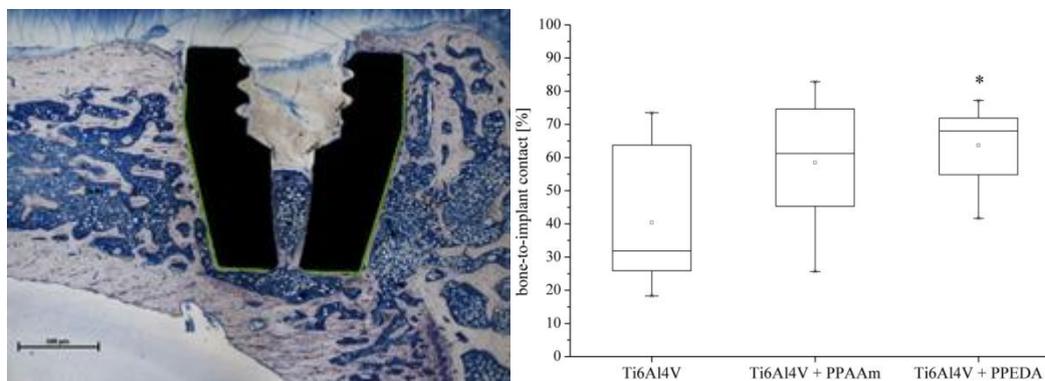


Abb. 3: Histomorphometrie eines PPAAm beschichteten Mini-Implantates in der Rattentibia. (aus: Gabler...Podbielski...Bader et al., Int. J. Mol. Sci 2014)

Der PPAAm-Nanolayer ist nicht nur für normale Zellen adhäsiv, sondern darüber hinaus auch für physiologisch beeinträchtigte Zellen, die originär nicht in der Lage sind, sich adäquat auf einer Implantatoberfläche auszubreiten. Somit kann diese Plasmapolymerschicht auch für Biomaterialien Verwendung finden, die für den systemisch-pathologisch veränderten Knochen vorgesehen sind, wie z.B. bei Osteoporose (**Abbildung 4**) [Kunz et al. 2014, in revision].

Die Plasmapolymerschicht PPAAm kann nicht nur auf Titan und seinen Legierungen, sondern auch auf Polylactiden in Form von elektrogewebenen Vliesen [Wyrwa et al. 2011; Schnabelrauch et al. 2014] und Kalziumphosphat-Scaffolds [Nebe et al. 2012] erfolgreich abgeschieden werden, ohne die Bulkigenschaften des Materials bedingt durch den Plasmaprozess zu beeinflussen.

**Zwei Industriefirmen** begleiteten Plasmalmp in bilateralen Verträgen hinsichtlich der PPAAm-Schicht.

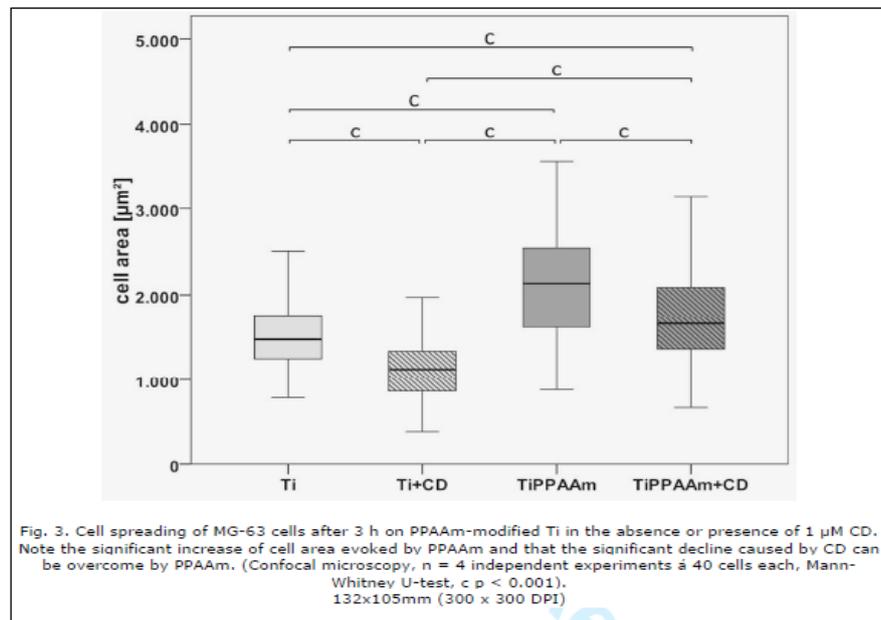


Abb. 4: Das Ausbreiten der MG-63 Osteoblasten kann durch PPAAm gefördert werden (TiPPAAm+CD), auch wenn die Zellen physiologisch beeinträchtigt sind (Ti+CD). Hier wurde durch Cytochalasin D das Aktinzytoskelett artifiziiell zerstört, sodass die Zellen im Spreading-Prozess behindert sind (Ti+CD). (aus: Kunz...Finke...Nebe et al., *eCells & Materials* 2014, in revision)

**Eigene Publikationen zu PPAAm und PPEDA:** (genaue Auflistung siehe unter II. 6, Tabelle 2, Publikationen)

Bergemann C et al: Ammonia plasma functionalized polycarbonate surfaces improve cell migration inside an artificial 3D cell culture module. *Plasma Process Polym* 9 (2012) 261-272. DOI: 10.1002/ppap.201100059.

Finke B et al: Analysis of the aging behaviour of plasma polymer-coated titanium surfaces .... ISPC (2011a) USB Stick Nr. 299, 4 pages

Finke B et al: Plasma processes for cell-adhesive titanium surfaces based on nitrogen-containing coatings. *Surf Coating Tech* 205, Suppl. 2 (2011b) S520-S524.

Fricke K et al: Comparison of non-thermal plasma processes on the surface properties of polystyrene and their impact on cell growth. *IEEE Transactions on Plasma Science*, VOL. 40, NO. 11, 2012.

Gabler C et al: Evaluation of osseointegration of titanium alloyed implants modified by plasma polymerization. *Int. J Mol Sci* 2014, 15(2) 2454-2464.

Kunz F et al: Physiologically restricted osteoblasts with impaired spreading capacity benefit from positive charges of plasma polymerised allylamine. *eCells & Materials*, *In revision*

Nebe JB et al: Osteoblast behavior in vitro in porous calcium phosphate composite scaffolds, surface activated with a cell adhesive plasma polymer layer. *Mater Sci For* 706-709 (2012) 566-571.

Nebe B et al: Physical plasma processes for surface functionalization of implants on orthopedic surgery. *HygMed* 2013;38-5: 192-197.

Nebe JB et al: Geometrical micropillars combined with chemical surface modifications ... *Mater Sci Forum* 2014, submission 08 2013, *in press*.

Rebl H et al: Impact of plasma chemistry versus titanium surface topography on osteoblast orientation. *Acta Biomater* 8 (2012) 3840-3851.

Rychly J, Nebe B: Cell-Material Interaction. Review. *BioNanoMat* 2013;14(3-4):153-160.

Salbach A et al: Funktionalitätstestung temporärer kieferorthopädischer Minischrauben. Fortschritte in der Metallographie. Prakt. Met. Sonderband 2013;45:133-138. ISBN 978-3-88355-398-6

Salbach A et al: In vivo testing of a copper-coated and plasma-assisted functional layer on temporary orthodontic mini-screws. J Orofac Orthop 2014, *in press*.

Schnabelrauch M et al: Plasma-activated electrospun polylactide fiber meshes as matrices for tissue engineering. Mater Sci Forum 2014, submission 07 2013, *in press*.

Testrich H et al: Long time stability of plasma polymerized ethylenediamine (PPEDA) thin films for cell-adhesive implant coatings. Mater. Sci. Eng., C (2013) 3875-3880.

Walschus U et al. Application of low-temperature plasma processes for biomaterials. In: Biomaterials Applications for Nanomedicine; InTech - Open Access Publisher; ISBN 978-953-307-661-4. 2011, pp. 127-142.

Walschus U et al: Serum profile of pro- and anti-inflammatory cytokines following implantation of low temperature plasma-modified titanium plates in rats. J Mater Sci-Mater M 23(5) (2012) 1299-1307.

Wyrwa R et al: Design of plasma surface-activated, electrospun polylactide non-wovens with improved cell acceptance. Adv Eng Mater 13 No. 5 (2011) 165-171.

**Antimikrobielle Implantatbeschichtungen:** Von außen eingebrachte oder endogen verschleppte Bakterien können Knochenimplantate besiedeln. Dadurch kann es zu einer bakteriellen Biofilmbildung am Implantat und einer Infektion im Gewebe um das Implantat kommen. Dies hat meist zur Folge, dass das Implantat wegen einer Einschränkung seiner Funktion oder einfach als Infektionsherd operativ entfernt werden muss – für den betroffenen Menschen stellt dies eine erhebliche Belastung dar. Im Verbundprojekt PlasmaImp des CPM II ist es unter Beteiligung des TVH 2 gelungen, mittels Plasmabeschichtungsprozessen Kupfer in verschiedenen Mengen geordnet, gleichmäßig und temporär auf Implantatoberflächen aufzutragen. Diese Beschichtungen können die Besiedlung der Oberfläche durch gefährliche bakterielle Infektionserreger verhindern [Nebe et al. 2013]. Die Plasmaprozesse zur Erzeugung antimikrobieller Oberflächeneigenschaften konnten erfolgreich etabliert werden. Titanoberflächen (Ti6Al4V, Korund gestrahlt) mit Kupfer als antimikrobielles Agens wurden mittels folgender physikalischer Plasmaverfahren ausgestattet:

- Die Implantation von Cu-Ionen in Schichten unterhalb der Titanoberfläche durch Plasma Immersions Ionen Implantation (**PIII**) (siehe Bericht INP/Finke) [Finke et al. 2012] und
- Die Deposition von Cu-Ti Filmen durch dual High Power Impulse Magnetron Sputtering (**dual HiPIMS**) (siehe Bericht Uni Greifswald/Hippler) [Stranak et al. 2012].

Titan-Kupfer-Schichten wurden mittels Magnetron Sputtern aufgebracht. Eine neue Entwicklung stellte das sogenannte HiPIMS-Verfahren dar. Aufgrund der hier höheren Ionisierung können mehr energiereiche Ionen in die aufwachsende Schicht eindringen (ca. 100 nm). Das HiPIMS-Verfahren wurde für die Aufbringung von anti-bakteriellen Ti-Cu-Schichten am Institut für Physik, Uni Greifswald entwickelt und in Rostock hinsichtlich Release der Kupferionen, Zytotoxizität und vor allem anti-bakterieller Wirkung getestet [Stranak et al. 2012]. Durch dual HiPIMS wird eine hohe Kupferfreisetzungsrates (in DMEM) von 5–7 mmol/l [Zietz et al. 2012; Stranak et al. 2014; Hoene et al. 2013] in den ersten 24 Stunden erreicht, was als therapeutisch relevante Dosis betrachtet werden kann, sodass in vitro selbst nach 4 Tagen keine Bakterien (*Staphylococcus aureus*) [Patenge et al. 2012] auf der Oberfläche anhaften bzw. überleben können.

Mit den jeweiligen Plasmaverfahren kann ein Cu-Release in verschiedenen Konzentrationsbereichen mit einer weniger starken (Cu-PIII) und einer starken antimikrobiellen Wirkung (dual HiPIMS) eingestellt werden. Beide Oberflächen sind gegen *Staphylococcus aureus* (z.B. auch die MRSA-Variante) wirksam.

Eine gezielte Variation der Cu-PIII-Prozessparameter erlaubt auf der modifizierten Oberfläche eine Deaktivierung der Bakterien und eine ausreichende Vitalität der Osteoblasten [Finke et al. 2012]. Knochenzellen können auf Oberflächen mit hohem Kupferanteil wieder anwachsen, wenn die therapeutisch notwendige Kupfermenge freigesetzt wurde [Stranak et al. 2012]. Unsere Ergebnisse zeigten einen möglichen Schutz vor einer Infektion des Implantates durch die Anwendung von Kupfer in den Plasmaprozessen Cu-PIII und dual HiPIMS. Die In-vivo-Untersuchungen im Tiermodell Lewis Ratte zum immunologischen Verlauf bis 56 Tage nach Implantation von Kupfer-beschichtetem Titan (Legierung) zeigten in der Immunhistologie, dass Kupfer *nur* Mastzellen in den ersten 14 Tagen ansteigen lässt; Monozyten und Makrophagen (ED1-Ak), Gewebsmakrophagen (ED2-Ak), T-Lymphozyten (R73-Ak), Natural Killer Zellen (ANK6-Ak) und MHC-Klasse II (OX6-Ak) positive Zellen dagegen waren vergleichbar mit den unbeschichteten Ti6Al4V-Kontrollen. Durch unsere zelladhäsive nanoskalige Plasmapolymerschicht PPEDA (15-80 nm, siehe Bericht Prof. Meichsner) konnte dieser Mastzell-Anstieg allerdings auf mit der Kontrolle TiAlV vergleichbare Werte gehalten werden [Hoene et al. 2013] (**Abbildung 5**). Interessanterweise hatte die PPEDA-Schicht keine Barrierewirkung auf das Cu-Release, sodass die bakterizide Wirkung erhalten blieb (Biofilm und planktonische Bakterien von *St. aureus*). Um die Effektivität von antimikrobiellen Kupferschichten *in vivo* im infizierten Knochenlager zu verfolgen, konnte erfolgreich ein Infektmodell in der Ratte etabliert werden [Haenle et al. 2013]. Jedoch ließen sich die vielversprechenden Ergebnisse der antimikrobiellen Wirkung der Cu-Beschichtungen aus den In-vitro-Versuchen in den tierexperimentellen Untersuchungen bislang nicht bestätigen.

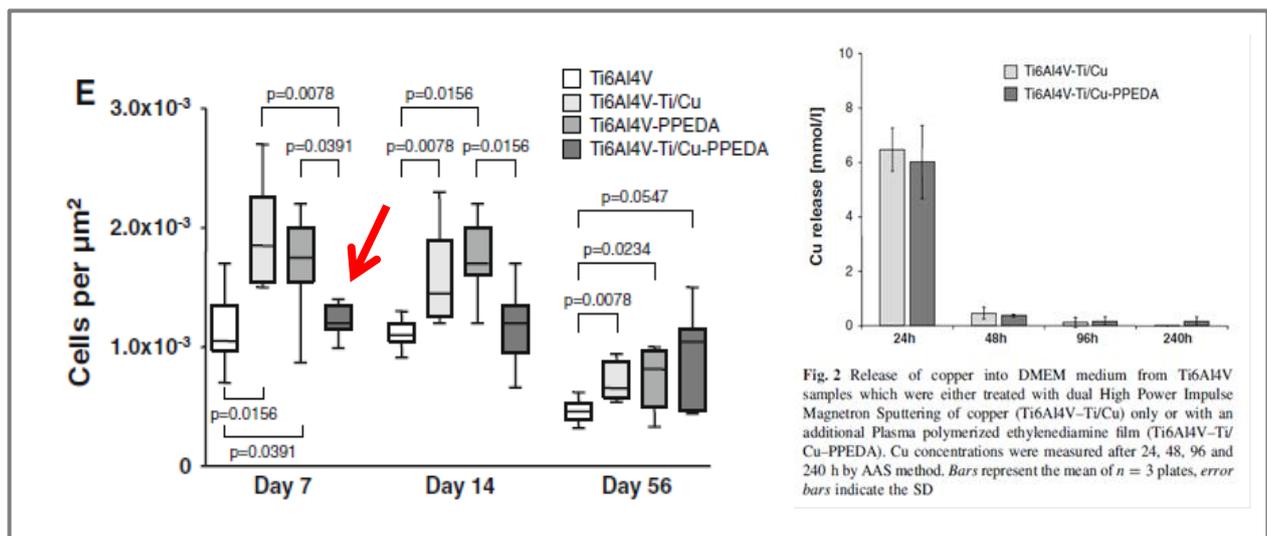


Abb. 5: Antimikrobiell wirksame Kupferschichten mit > 6 mmol/l Kupfer-Release verursachen lediglich einen Anstieg der Mastzellen um das Implantat in der Nackenmuskulatur der Ratte, was durch eine adhäsive PPEDA-Plasmapolymerschicht abgefangen werden kann (Pfeil). (aus: Hoene et al. 2013).

**Eigene Publikationen zu antimikrobiellen Schichten:** (genaue Auflistung siehe unter II. 6, Tabelle 2, Publikationen)

Finke B et al: Antimicrobial potential of titanium surfaces generated by Cu-PIII and dual HIPIMS. Adv Eng Mater 14, No. 5 (2012) B224-B230.

Haenle M et al: A model of implant-associated infection in the tibial metaphysis of rats. The Scientific World Journal 2013 (2013) ID 481975, 8 pages.

Hoene A et al: In-vivo examination of the local inflammatory response after implantation of Ti6Al4V samples with a combined low-temperature plasma ... J Mater Sci: Mater Medicine 24 (3) (2013) 761-771.

Nebe B et al: Physical plasma processes for surface functionalization of implants on orthopedic surgery. HygMed 2013;38-5: 192-197.

Patenge N et al: Evaluation of antimicrobial effects of novel implant materials by testing the prevention of biofilm formation ... Biofouling 28, Issue 3 (2012) 267-277.

Stranak V et al: Deposition of thin titanium-copper films with antimicrobial effect by advanced magnetron sputtering methods. Mater Sci Engin C 31 (2011) 1512-1519.

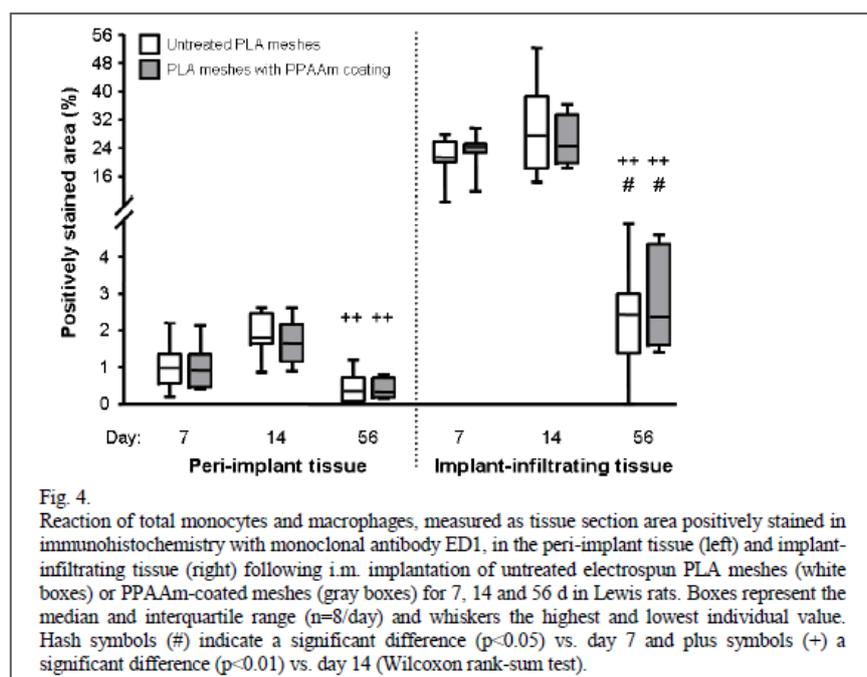
Stranak V et al: Ionized vapor deposition of antimicrobial Ti-Cu films with controlled copper release. Thin Solid Films 550 (2014) 389-394

Zietz C et al: Analysis of the release characteristics of Cu-treated antimicrobial implant surfaces using atomic absorption spectrometry. Bioinorg Chem Appl (2012) ID 850390.

### **Elektrogesponnene Vliese für den Wundverschluss: (UA INNOVENT Jena)**

Da das im Meilenstein I formulierte Ziel – *Vorliegen von elektrogesponnenen, im Simultanspinnverfahren hergestellten Vliesen bestehend aus zwei unterschiedlichen Polymertypen, die mittels Plasmapolymerisation Oberflächen-funktionalisierbar sind und eine In-vitro-Zytokompatibilität besitzen* – komplett erfüllt werden konnte [Wyrwa et al. 2011] widmeten wir uns im CPM II dem Nachweis der immunologischen Unbedenklichkeit der elektrogesponnenen, biodegradierbaren Vliesmaterialien.

Die Vliese wurden durch INNOVENT e.V. an die AG Schlosser in Greifswald übergeben und im Tiermodell in der Nackenmuskulatur der Ratte getestet. Das Tiermodell Ratte war dafür bereits etabliert und wurde bisher schon zur immunologischen Testung der Schichten (z.B. PPAAm, PPEDA) erfolgreich angewendet [Hoene et al. 2010]. Die immunologische Reaktion der Ratte nach *i.m.*-Implantation der Vliese ergab, dass die Monozyten und Makrophagen (total) sowohl im peri-Implantationsgebiet als auch im Implantat-infiltrierenden Gewebe bei beiden Vliesmaterialien, PPAAm-beschichtet als auch unbeschichtet, einem Entzündungsmuster folgte von der zunächst akuten zur chronischen Entzündungsphase (siehe Bericht Uni Greifswald, PD Dr. M. Schlosser). Dieser Prozess beruhigte sich nach 14 Tagen und war bis zum 56. Tag der Untersuchung bereits abgeschlossen (**Abbildung 6**) [Schnabelrauch et al. 2014 in press].



**Abb. 6:** Immunhistochemie des peri-Implantationsgebietes (links) und des Implantat-infiltrierenden Gewebes (rechts) nach *i.m.*-Implantation der Vliese im Tiermodell Ratte. Die PPAAm-Schicht verursacht keine zusätzliche Änderung der Immunreaktion. (aus: Schnabelrauch et al. 2014 in press).

Der grundsätzliche Prozess des Elektrosinnens von Vliesen wurde ausführlich von der AG Schnabelrauch beschrieben [Wyrwa et al. 2011]. Hier nochmals eine kurze Darlegung:

Als geeignete Spinnlösungen erwiesen sich für das eingesetzte Poly(L-lactid-co-D,L-lactid) (70/30, Mw = 1.4 Mio. g/mol) insbesondere leichtflüchtige LM wie Dichlormethan (DCM) und Chloroform bzw. Gemische mit Methanol (MeOH) sowie Aceton und Tetrahydrofuran (THF). Aufgrund der Einheitlichkeit der Faserstärken und geringen Tropfverhaltens im Electrospinning-Prozess wurde für die Vliesherstellung eine 3 Ma%ige Polylactid-Lösung in einem Gemisch aus Chloroform und MeOH (3:1, m/m) verwendet. Die Polymerlösung wurde aus einer Plastikspritze über einen 35 cm PTFE-Schlauch an eine stumpfe Edelstahlnadel ( $\varnothing$  0.4 mm) geleitet, die mit planarer Elektrode mit einer Fläche von 60 cm<sup>2</sup> verbunden war. Für das Ablagern der Vliese wurden geerdete Gegenelektroden aus einer verspiegelten Glasplatte in der Größe von 200 cm<sup>2</sup> verwendet. Der Elektrosinnprozess ist hauptsächlich vom erzeugten elektrischen Feld bei Hochspannungen von 5 bis 60 kV, der Spinn temperatur, der Durchflussgeschwindigkeit der Lösung durch die Spinn düse sowie der Elektroden gröÙe abhängig. Diese Parameter wurden für die 3 Ma%ige Polylactid-Lösung im Chloroform/MeOH-Gemisch ermittelt und entsprechend angepasst. Es wurde eine Hochspannung von 20 kV angelegt und der Elektrodenabstand auf 17 cm justiert. Die Spinn temperatur lag im Bereich von 22 bis 23°C bei einer relativen Luftfeuchte zwischen 21 bis 26 %. Die Durchflussgeschwindigkeit wurde auf 1,5 ml/h eingestellt. Für jedes Vlies wurden 1,0 ml Lösung versponnen. Es konnten Vliese von ca. 80 cm<sup>2</sup> erhalten werden. Der mittlere Faserdurchmesser lag bei ca. 1,2  $\mu$ m. Es wurde eine Vliesdicke von 60 - 80  $\mu$ m ermittelt. Die in elektrosponnenen Vliese werden aktuell mit dem Gerät der Firma Spintronic (Erich Huber GmbH) hergestellt.

Für eine nachfolgende zelladhäsive PPAAm-Beschichtung der elektrosponnenen Vliese war es notwendig, die Vliese auf Glasträger zu spinnen. Der Prozess wurde dahingehend angepasst und die Hochspannung auf 22 kV eingestellt sowie der Elektrodenabstand auf 14 cm verringert. Die zu bespinnenden Glasplatten (Objektträger) wurden auf den geerdeten Kollektor gelegt und unter gleichen Bedingungen wie für die Vliese besponnen. Die Faserdurchmesser lagen dabei ebenfalls im Mittel bei ca. 1,2  $\mu$ m.

Durch die PPAAm-Modifikation der *per se* wenig adhäsiven Vliese aus Polylactid konnte die Zellausbreitung signifikant erhöht und das Einwachsen der Zellen in das Vlies optimiert werden. Diese stimulatorische Wirkung wurde bei verschiedenen Zelltypen erreicht: humane Osteoblasten, humane Gingivazellen (**Abbildung 7**) und Uroepithelzellen [Wyrwa et al. 2011; Schnabelrauch et al. 2014 in press].

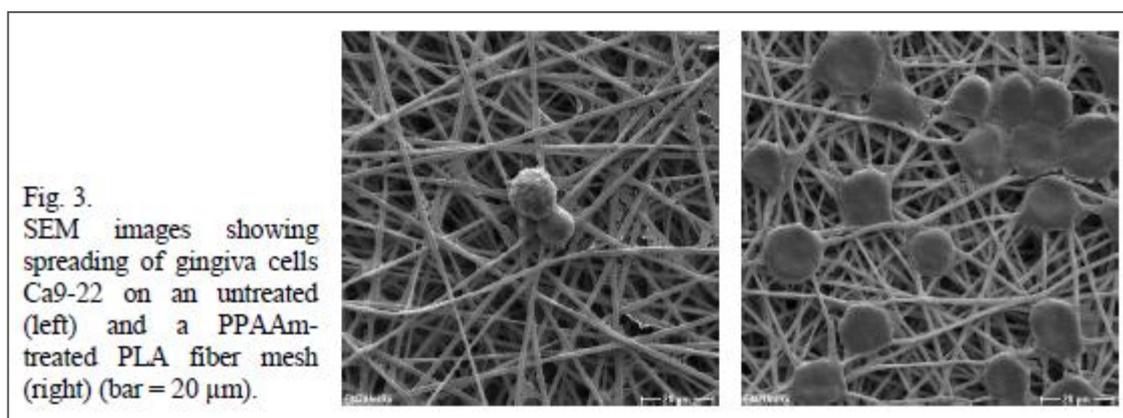


Abb. 7: Gingivazellen breiten sich in einem elektrosponnenen Vlies aus Poly(L-lactid-co-D,L-lactid) (70/30, Mw = 1.4 Mio. g/mol) nach 30 min bereits sehr gut aus, wenn eine zelladhäsive PPAAm-Schicht vorliegt. (aus: Schnabelrauch et al. 2014 in press).

**Eigene Publikationen zu elektrogenesponnenen Vliesen:** (genaue Auflistung siehe unter II. 6, Tabelle 2, Publikationen)

Schnabelrauch M, Wyrwa R, Rebl H, Bergemann C, Finke B, Schlosser M, Walschus U, Lucke S, Weltmann K-D, Nebe JB: Plasma-activated electrospun polylactide fiber meshes as matrices for tissue engineering. Mater Sci Forum 2014, submission 07 2013, in press.

Wyrwa R, Finke B, Rebl H, Mischner N, Quaas M, Schaefer J, Bergemann C, Nebe B, Schroeder K, Weltmann K-D, Schnabelrauch M: Design of plasma surface-activated, electrospun polylactide non-wovens with improved cell acceptance. Adv Eng Mater 13 No. 5 (2011) 165-171.

**II.2 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises**

Der zahlenmäßige Nachweis für das Teilvorhaben 2 des CPM II ist durch Frau Paucker aus dem Dezernat Finanzen (Drittmittel) der Universitätsmedizin Rostock bereits erfolgt.

Der Hauptschwerpunkt der Ausgaben lag auf den notwendigen Personalmitteln. Hier wurden für drei Arbeitsgruppen 2,0 Wissenschaftliche Mitarbeiter TVL E13 und 2,0 Technische Assistenten (TVL E8 und E9) bis z.T. 09 2013 beansprucht. Die unterschiedlichen Laufzeiten sind aus Schema **Abbildung 8** ersichtlich und richteten sich nach den zur Verfügung stehenden Finanzmitteln für das TVH 2 im CPM II. Die Ausgaben sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Jahr	Monat	Uni HRO	Namen			
		Rebl, Henrike	Wenzel, Julia	Arndt, Kathle	Zietz, Carmer	Gabler, Carol
2011	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
	9					
	10					
	11					
	12					
2012	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
	9					
	10					
	11					
	12					
Mst	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
	9					
	10					
	11					
	12					
2013	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
	9					
Ende CPM II						

Abb. 8: Laufzeiten der Wissenschaftler Rebl, Zietz und Gabler sowie der TAs Wenzel und Arndt im CPM II TVH 2.

**Tabelle 1: Zusammenfassung der entstandenen Ausgaben im CPM II TVH 2 Uni Rostock.**

FKZ: 13N11183, PT-VDI Herrmann, Frank			
Laufzeit: 01.01.2011 bis 30.09.2013			
Finanzdaten vom: 24.09.2013			
Bundesanteil 100%, Bewilligte Zuwendung inkl. PP: 474.760 €; Projektpauschale: 43.160 €			
Gezahlte Bundesmittel: -> <b>474.760 €</b>			
1	2	3	4
Position (Gesamtfinanzierungsplan)	Entstandene Ausgaben insgesamt bis einschl. 2013	Anerkannte Ausgaben insgesamt bis einschl. 2013	Gesamtfinanzierungsplan
0812	224.126,33		228.750,00
0817	157.845,20		153.550,00
0820	0.00		0.00
0822	0.00		0.00
0831	0.00		0.00
0834	0.00		0.00
0835	42.484,50		42.500,00
0843	6.685,44		6.800,00
0846	0		0
0850	0		0
Summe:	431.141,47		431.600,00

### II.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Das Leitthema Plasmalmp mit dem TVH 2 der Uni Rostock hätte ohne eine adäquate Förderung über den Zeitraum von 5 Jahren hinweg in keiner Weise diese umfangreiche Forschung zu biofunktionalen Oberflächen leisten können. Eine Bearbeitung der komplexen Aufgabenstellungen war nur in diesem Konsortium aber nicht allein durch die einzelnen Partner des Projektes möglich. Jeder Partner hatte aufgrund seiner Kompetenz ein ihm klar zugewiesenes Aufgabengebiet: z.B. Uni Rostock: AG Bader: Oberflächencharakteristik und Tierversuche (Entwicklung des Ratten-Infektionsmodells), AG Nebe: Zellbiologische Untersuchungen zur Zellphysiologie und Zellfunktion, AG Podbielski: Anti-bakterielle Testverfahren und Analysemethoden, AG Schnabelrauch (UA Uni Rostock): Elektrosprinverfahren.

Die dem Gesamtverbund Campus PlasmaMed zugrunde liegende Aufgabenstellung erforderte interdisziplinäres Arbeiten in einer Spannbreite, wie sie die einzelnen Partner allein nicht aufbauen konnten. Beispielsweise wären ohne Campus Verbindungen zum Institut für Physik oder nach Wismar an das Forschungszentrum nicht entstanden, die nun Basis für weitere Forschungsprojekte sind. Vor allem wäre die Thematik physikalische Plasmen in der regenerativen Medizin ohne Förderung in keinsten Weise als ein Forschungsthema an der Universitätsmedizin etabliert worden. Mit dem Campus PlasmaMed ist es gelungen, alle relevanten Partner für die Erreichung der Ziele des Verbundes zusammenzubringen. Die Vielfalt an zu lösenden Fragestellungen sowie deren hohe Komplexität bedingte es, neue Lösungsansätze zu untersuchen. Der hohe Aufwand an Personal-, Sach- und Verbrauchsmitteln war von den im Campus PlasmaMed mitarbeitenden Einzelinstitutionen aus deren Grundfinanzierung nicht zu bestreiten. Daher war für den gesamten Campus PlasmaMed und im Detail für Plasmalmp die beantragte Zuwendung zwingend notwendig.

## II.4 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplanes

### II.4.1 Wirtschaftlicher Nutzen

*Zelladhäsive Beschichtung:* Die Konsolidierung von in der ersten Förderphase fokussierten Anwendungen mit dem Ziel, diese nach Ende der zweiten Förderphase unter finanzieller Industriebeteiligung in Produkte zu überführen und die Markteinführung anzustreben ist für die entwickelte zelladhäsive Plasmopolymerschicht PPAAm erfolgreich verlaufen. Für die im INP Greifswald entwickelte **PPAAm**-Schicht konnten **2 Industriepartner** gefunden werden, die den CPM II auch unter Beteiligung des TVH 2 Uni Rostock mit jeweils bilateralen Verträgen begleiteten, um PPAAm für die im jeweiligen Unternehmen avisierten Anwendungen zur Markteinführung zu bringen.

Trotz der dargestellten erfolgreichen wissenschaftlichen Ergebnisse und der aufgezeichneten wirtschaftlichen Erfolgsaussichten sind produktionsreife Anlagen oder in die Therapie eingeführte Verfahren in diesem Jahr noch nicht absehbar, befinden sich aber bei einer Industriefirma in der erweiterten notwendigen In-vivo-Testphase.

*Anti-mikrobielle Beschichtung:* Die Vermeidung kosten- und zeitaufwändiger Wechseloperationen und Nachbehandlungen von Dauerimplantaten aufgrund septischer Lockerung sowie der post-operativen Osteitis ist von erheblicher sozio-ökonomischer Bedeutung. Implantatassoziierte Infektionen sind mit hoher Morbidität verbunden und führen zu erheblichen Kosten im Gesundheitswesen. Allein durch die Therapie der postoperativen Osteitis nach infizierter Osteosynthese entstehen in Deutschland jährlich ca. 500 Mio. EUR Behandlungskosten. Der Markt für Beschichtungsleistungen weltweit wird etwa auf 10 % des Medical Device Marktes geschätzt. Das entspricht für **Implantate** in der **Orthopädischen Chirurgie** einem Marktvolumen von ca. **20 Mrd. EUR**. Damit könnte sich aus einer Verbesserung der Implantateigenschaften durch plasmabasierte Behandlungsverfahren nicht nur ein gesundheitsökonomisches Einsparpotential, sondern auch ein erhebliches Umsatzpotential für Implantathersteller ergeben. Es wurde angestrebt, dass die im Rahmen von PlasmaImp konzipierten Plasmaverfahren zur Ausrüstung anti-bakterieller Oberflächen mit Kupfer mittels Technologietransfer in innovative Unternehmen auf dem Medizintechniksektor überführt werden.

Die Firma **DOT GmbH** hatte bei Antragstellung in einem **Letter of Intent** ursprünglich ihr Interesse an den Oberflächenbeschichtungen im CPM zum Ausdruck gebracht. Die DOT GmbH konnte sich durch regelmäßige Teilnahme an den Industriebeiratssitzungen ein Bild über die aktuellen Ergebnisse aus PlasmaImp - inklusive der Analyseleistungen der Uni Rostock hinsichtlich Zellbiologie, Mikrobiologie und Oberflächencharakteristik - verschaffen. Dennoch konnte das Interesse der Fa. DOT im weiteren nicht konkreter auf die neu entstehenden Oberflächenbeschichtungen ("Produkte") gerichtet werden, da die DOT GmbH ihre eigenen existenten Beschichtungsstrategien weiter verfolgt und diese nunmehr auch im Zusammenarbeit mit der Uni Rostock prüfen lässt (Projekt CEMOSTOBAS).

Eine enge Kooperation des CPM II/2 bestand mit dem Projekt PlasmaDent, da die notwendigen zellbiologischen Untersuchungen zur Hydrophilierung von Zahnimplantaten nach Biofilmabtrag in der Zellbiologie an der Uni Rostock durchgeführt wurden. Somit war hinsichtlich der Oberflächen-Zell-Wechselwirkung eine Verzahnung innerhalb des Campus gegeben, die nicht nur eine schnellere erfolgreiche Projektbearbeitung in PlasmaDent ermöglichte, sondern darüber hinaus auch die Akquise eines Folgeprojektes beim Land M-V (Plasmamedizin) gelang, um das Anwendungspotenzial eines Argon/Sauerstoff betriebenen PlasmaJets für den dentalen Bereich auszuloten und vor allem sicherheitsrelevante Fragen beantworten zu können.

#### II.4.2 Wissenschaftlicher und/oder technischer Nutzen

In der zweiten Förderphase 2011-2013 konnte sich der Campus PlasmaMed als Zentrum der plasmamedizinischen Forschung national und weltweit Anerkennung verschaffen. Das in 2013 neu gegründete Nationale Zentrum für Plasmamedizin mit seinen Gründungsmitgliedern, Vorstands- und Kuratoriumsmitgliedern auch aus dem Campus heraus, spiegelt deutlich die Bedeutung der Plasmamedizin und Plasmabiologie für die Zukunft wider. Begleitet wurde diese Entwicklung durch eine gesteigerte Publikationstätigkeit (siehe Tabellen 2+5, II.6.), eine aktive Beteiligung an internationalen Kongressen (siehe Tabellen 3+4, II.6.) und eine intensive Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses (siehe Tabelle 6, II.6.). Damit wurden beste Voraussetzungen für eine Internationale Sichtbarkeit geschaffen und für die Etablierung dieses neuen Wissenschaftsfeldes Plasmamedizin.

Die Forschungsergebnisse des Campus PlasmaMed flossen, sofern nicht die Interessen der industriellen Verwertung verletzt werden, in Vorlesungen an Hochschulen ein. Die jedes Jahr stattfindende Vorlesungsreihe Biosystem-Material-Interaktion ließ auch Referenten aus dem Campus, bzw. CPM-nahen Umfeld zu Wort kommen:

#### Biosystem-Material-Interaktion

Prof. Dr. Bert Müller	Universität Basel, Biomaterials Science Center	Micro computed tomography for the characterization of the interface between biosystem and materials	10.01. 2011
Prof. Dr. Matthias Epple	Universität Duisburg-Essen, Institut für Anorganische Chemie	Antibakterielle und transfizierende Nanopartikel	12.11. 2012
Prof. Dr. Thomas von Woedtke	Leibniz-Institut für Plasmaforschung u. Technologie (INP) Greifswald	Plasmaeinfluss auf biorelevante Flüssigkeiten	26.11. 2012
Dr. Matthias Schnabelrauch INNOVENT e.V., Jena	INNOVENT e.V. Jena	Anti-mikrobielle Implantatbeschichtungen	10.12. 2012
Prof. Dr. J. Barbara Nebe	Universitätsmedizin Rostock, Zellbiologie	Generierung zelladhäsiver und antiadhäsiver Implantat-beschichtungen mittels physikalischer Plasmen	17.12. 2012
Prof. Dr. Thomas Kocher	Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	Die Entwicklung von Niedertemperaturplasmen zur Periimplantitis-Behandlung	07.01. 2013
Prof. Dr. Rainer Bader	Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik	In-vitro- und In-vivo-Charakterisierung von Implantatbeschichtungen	14.01. 2013
Prof. Dr. Marion Wienecke	Forschungszentrum Wismar e.V.	Herstellung und Eigenschaften von DLC-Schichten und ihr Einfluss auf das Biosystem	21.01. 2013
Prof. Dr. Holger Kersten	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,	Plasmen für die Abscheidung von Nanokomposit-Schichten: Anwendungen	04.11. 2013

	Institut für Experimentelle und Angewandte Physik	und Diagnostik	
Prof. Dr. J. Barbara Nebe	Universitätsmedizin Rostock, AB Zellbiologie	Interface Interaktion und Bedeutung des Aktinzytoskeletts	18.11. 2013
Prof. Dr. Kathrin Sternberg	Universitätsmedizin Rostock, Institut für Biomedizinische Technik	Oberflächenmodifikation von polymeren Implantatwerkstoffen zur gezielten Steuerung der Implantat-Gewebe-Interaktion	09.12. 2013
Dr. Matthias Schnabelrauch	INNOVENT e.V. Jena	Bioabbaubare Polymere als Matrices für die Weichgeweberegeneration	13.01. 2014
Prof. Dr. Rainer Bader	Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik	In-vitro- und In-vivo-Charakterisierung von Implantatoberflächen	20.01. 2014
PD Dr. Michael Schlosser	Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Medizin. Biochemie und Molekularbiologie	Lokale und systemische Entzündungsreaktionen nach Implantation von Biomaterialien im Tiermodell	27.01. 2014

Somit konnte in mehrfacher Hinsicht eine gezielte Nachwuchsförderung und praxisnahe Qualifizierung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern vorangetrieben werden.

## II.5 Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Es ist grundsätzlich festzustellen, dass im Verlauf der Förderphase des Campus PlasmaMed das Forschungsgebiet biologischer Plasmaanwendungen und insbesondere der Plasmamedizin national und international einen immensen Aufschwung erfahren hat. Davon zeugt nicht zuletzt die Gründung des Nationalen Zentrums für Plasmamedizin (NZPM) in Berlin in 2013, dessen Gründungs- und Kuratoriumsmitglied auch die Themenleiterin dieses CPM II/2 (Nebe) ist. Anti-bakterielle Oberflächen betreffend ist vor allem in den Jahren des CPM II-Phase eine deutliche Zunahme an Publikationen erkennbar geworden (**Abbildung 9**). Die dringende klinische Notwendigkeit, implantatassoziierte Infektionen vor allem bedingt durch antibiotikaresistente Keime beherrschen zu können, spiegelt sich hier wider.

Die auf dem Gebiet der Plasmamedizin sichtbaren Journale sind: New Journal of Physics D: Applied Physics, Plasma Processes and Polymers, Journal of Plasmamedicine, Journal of Physics, IEEE Transaction of Plasma Science. Die Aktivitäten des CPM II, auch des TVH 2 Uni Rostock, wurden im Journal Hygiene&Medizin (05/2013), Sonderband Plasmamedizin, konzentriert dargelegt.

Die Plasmamedizin und das Gebiet der Biofunktionalen Oberflächen sind mittlerweile auf allen wichtigen internationalen plasmaphysikalischen Konferenzen und Biomaterial-Symposien etabliert. Hinsichtlich antimikrobiell wirksamer Oberflächen ist die Gruppe um Hans Griesser (Mawson Institute, University of South Australia, Adelaide, SA, Australia) sehr aktiv und nutzt Plasmapolymerschichten zum kontrollierten Release von Antibiotika sowie Silberionen. In einem kürzlichen Review wurde die Frage nach der anti-fungalen Aktivität von Biomaterial-Oberflächen aufgeworfen, die hier im CPM II nicht zu den Aufgabengebieten gehörte [Coad et al. 2014]. Obgleich viele Autoren von ihren getesteten anti-bakteriellen Wirkungsweisen einer entwickelten Oberflächenbeschichtung dann auch auf eine anti-

mikrobielle Wirkung (incl. anti-fungale) schließen, sind die mechanistischen Prinzipien unklar, da es sich hier um taxonomisch unterschiedliche Domänen handelt (Prokaryonten vs. Eukaryonten) [Coad et al. 2014]. Hier besteht also noch spezifischer Forschungsbedarf.

Der Dotierung von Materialoberflächen mit Kationen, u.a. Kupfer, haben sich auch andere Gruppen vor allem zum Ende der Laufzeit des CPM II gewidmet und antimikrobielle Aktivitäten nachweisen können [z.B.: Wojcieszak et al. 2013; Lee et al. 2013; Wu 2013]. Wenige jedoch untersuchten so gezielt wie der CPM II, TVH 2, auch die gleichzeitige Zytotoxizität und In-vivo-Wirkung. Erst in dieser Kombination kann eine antimikrobielle Oberfläche gezielt weiterentwickelt werden, da das Problem für alle sich mit dieser Thematik befassten Gruppen besteht, dass eine antimikrobielle Wirkung zumeist dosisabhängig auch eine gewisse zellvitalitätshemmende Wirkung mit sich bringt.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Konkurrenzsituation sowie der international nachgewiesenen Aktualität und Zukunftsfähigkeit der Thematik konnte durch die Förderung des **Campus PlasmaMed** die einzigartige Voraussetzung für eine konzentrierte und **koordinierte interdisziplinäre Arbeit** auf diesem Gebiet geschaffen werden, die noch in die nachfolgende Zeit strahlt und durch neu geschaffene Vernetzungen Basis für neue Projektideen ist. Davon zeugt

- (i) das aus der Uni Rostock heraus eingeworbene Projekt CEMOSTOBAS, das sich ebenfalls der anti-bakteriellen Oberflächenmodifizierung von Implantaten widmet, dafür aber neue Strategien und Ansätze verfolgt, wie die Entwicklung von dualen, antibakteriellen Implantatbeschichtungen, die aus einer temporären antibiotikahaltigen Schicht (Topcoating) und einer permanenten, antibakteriell wirkenden polykationischen Beschichtung bestehen (BMBF 13N12105: „Zellbiologische, mikrobiologische und tierexperimentelle Charakterisierung bioaktiv und antibakteriell beschichteter Implantate“) und
- (ii) das potenzielle Verbundkonzept PlasmaBiomedizin (Partner aus dem CPM II: INP, INNOVENT, Uni Rostock: Zellbiol., Ortho., MiBio, KFO, UUK), gefördert aus Haushaltsmitteln der Universitätsmedizin Rostock. Hierüber wird der Ankauf eines PlasmaJets nach Rostock ermöglicht, um ADP-Plasma u.a. hinsichtlich seiner Kapazitäten im Biomaterialsektor auszuloten.

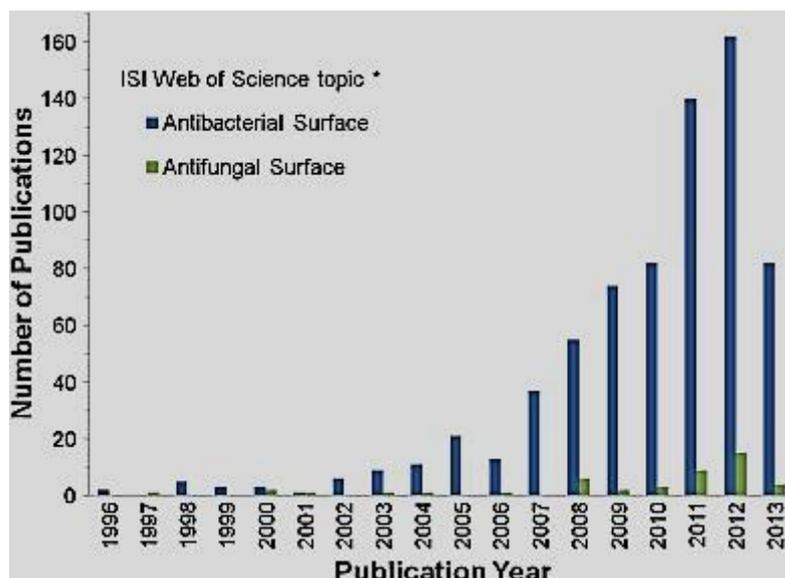


Abb. 9: Anzahl an Publikationen auf dem Gebiet der antimikrobiell wirksamen Materialoberflächen. Aus Coad et al: “Number of publications listed in ISI Web of Science database per year in the category “ISI material science: multidisciplinary”. Data were collected on 29/07/2013.” (Text und Abb. aus: Coad et al. 2014)

### Literatur:

Coad BR, Kidd SE, Ellis DH, Griesser HJ: Biomaterials surfaces capable of resisting fungal attachment and biofilm formation. *Biotechnol Adv.* 2014 March - April;32(2):296-307. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.015. Epub 2013 Nov 7.

Lee FP, Wang DJ, Chen LK, Kung CM, Wu YC, Ou KL, Yu CH: Antibacterial nanostructured composite films for biomedical applications: microstructural characteristics, biocompatibility, and antibacterial mechanisms. *Biofouling.* 2013;29(3):295-305. doi: 10.1080/08927014.2013.769967.

Wojcieszak D, Kaczmarek D, Adamiak B, Domaradzki J, Mazur M, Jankowska D, Gamian A, Antosiak A, Szponar B: [Influence of Cu and Nb additives on specific surface properties and biological activity of transparent TiO<sub>2</sub> thin-film coatings]. [Article in Polish]. *Polim Med.* 2013 Jul-Sep;43(3):141-6.

Wu C1, Zhou Y, Xu M, Han P, Chen L, Chang J, Xiao Y: Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials.* 2013 Jan;34(2):422-33. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.066. Epub 2012 Oct 16.

## II. 6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Im Zeitraum 01/2011 bis 09/2013 wurden im Campus PlasmaMed II im TVH 2 (Uni Rostock) in Zusammenarbeit mit Campus-Partnern die Ergebnisse konstant in referierten Journalen publiziert, aber auch in weiteren Medien über Buchbeiträge, Abstracts, Vorträge und in Webseiten der nationalen und internationalen Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Im Folgenden sind die **30** Publikationen aufgelistet, die erschienen sind, bzw. sich im Druck befinden (deshalb Auflistung bis 2014) (**Tabelle 2**). Erwähnt wurden nur die Publikationen, die mit mindestens 2 Partnern aus dem Campus erstellt worden sind. Weiterhin sind die **72** Kongressbeiträge (**Tabelle 3**) und die **32** Vorträge (**Tabelle 4**) aufgelistet. Aufgrund von Mutterschutzzeiten (z.B. Dipl.-Biol. Henrike Rebl, Dipl.-Ing. Carmen Zietz) sind nicht alle Publikationen fristgerecht erschienen und befinden sich z. Zt. in Revision oder in der Erstellungsphase (**Tabelle 5**).

*Tabelle 2: Publikationen 2011-03/2014*

*(Campus-Partner in Bold)*

### 2011

1. **Finke B, Hempel F, Testrich H**, Artemenko A, **Rebl H**, Kylián O, **Meichsner J**, Biederman H, **Nebe B, Weltmann K-D, Schröder K**: Plasma processes for cell-adhesive titanium surfaces based on nitrogen-containing coatings. *Surf Coating Tech* 205, Suppl. 2 (2011) S520-S524.
2. Wyrwa R, **Finke B, Rebl H**, Mischner N, Quaas M, Schaefer J, Bergemann C, **Nebe B, Schroeder K, Weltmann K-D, Schnabelrauch M**: Design of plasma surface-activated, electrospun polylactide non-wovens with improved cell acceptance. *Adv Eng Mater* 13 No. 5 (2011) 165-171.
3. **Hempel F**, Steffen H, Busse B, **Finke B, Nebe JB**, Quade A, **Rebl H**, Bergemann C, **Weltmann K-D, Schröder K**: On the Application of Gas Discharge Plasmas for the Immobilization of Bioactive Molecules for Biomedical and Bioengineering Applications. InTech, Biomimetic, ISBN 978-953-307-309-5, Edited by: Reza Fazel, August 2011, pp. 297-318.
4. **Walschus U, Schröder K, Finke B, Nebe B, Podbielski A, Schlosser M**: Application of low-temperature plasma processes for biomaterials. In: *Biomaterials Applications for Nanomedicine / Book 3'*; Prof. Rosario Pignatello (Editor); InTech - Open Access Publisher; ISBN 978-953-307-661-4. 2011, pp. 127-142.
5. **Koban I, Duske K, Jablonowski L, Schröder K, Nebe JB, Weltmann K-D, Hübner N-O, Kramer A, Kocher Th**: Atmospheric plasma treatment enhances wettability and osteoblast spreading on dentine in vitro: proof-of-principle. *Plasma Processes and Polymers* 8 (2011) 975-982, DOI: 10.1002/ppap.201100030.
6. **Stranak V, Rebl H, Zietz C, Arndt K**, Bogdanowicz R, **Nebe B, Bader R, Podbielski A**, Hubicka Z, **Hippler R**: Deposition of titanium-copper coatings with antimicrobial effect by advanced magnetron sputtering methods. *Mater Sci Engin C* 31 (2011) 1512-1519.

7. **Finke B, Rebl H, Schäfer J, Hempel F, Nebe JB, Weltmann K-D, Schroeder K:** Analysis of the aging behaviour of plasma polymer-coated titanium surfaces and correlation with the response of osteoblastic cells. International Congress on Plasma Chemistry (ISPC), 2011, USB Stick Nr. 299, 4 pages.

## 2012

8. **Rebl H, Finke B, Lange R, Weltmann K-D, Nebe B:** Impact of plasma chemistry versus titanium surface topography on osteoblast orientation. *Acta Biomater* 8 (2012) 3840-3851.

9. **Fricke K, Duske K, Quade A, Nebe B, Schröder K, Weltmann K-D, von Woedtke Th:** Comparison of non-thermal plasma processes on the surface properties of polystyrene and their impact on cell growth. *IEEE Transactions on Plasma Science, Special Issue - Nonthermal Medical/Biological Treatments Using Ionized Gases and Electromagnetic Fields, VOL. 40, NO. 11, 2012.*

10. Bergemann C, Quade A, Kunz F, Ofe S, Klinkenberg E-D, Laue M, **Schroeder K, Weissmann V, Hansmann H, Weltmann K-D, Nebe JB:** Ammonia plasma functionalized polycarbonate surfaces improve cell migration inside an artificial 3D cell culture module. *Plasma Process Polym* 9 (2012) 261-272. DOI: 10.1002/ppap.201100059.

11. **Nebe JB, Cornelsen M, Quade A, Weissmann V, Kunz F, Ofe S, Schroeder K, Finke B, Seitz H, Bergemann C:** Osteoblast behavior in vitro in porous calcium phosphate composite scaffolds, surface activated with a cell adhesive plasma polymer layer. *Mater Sci For* 706-709 (2012) 566-571.

12. **Walschus U, Hoene A, Patrzyk M, Finke B, Polak M, Lucke S, Nebe B, Schroeder K, Podbielski A, Wilhelm L, Schlosser M:** Serum profile of pro- and anti-inflammatory cytokines following implantation of low temperature plasma-modified titanium plates in rats. *J Mater Sci-Mater M* 23(5) (2012) 1299-1307.

13. **Duske K, Koban I, Kindel E, Schröder K, Nebe JB, Holtfreter B, Jablonowski L, Weltmann K-D, Kocher T:** Atmospheric plasma enhances wettability and cell spreading on dental implant metals. *J Clin Periodontol.* 2012 Apr;39(4):400-7. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01853.x.

14. Patenge N, **Arndt K, Eggert T, Zietz C, Kreikemeyer B, Bader R, Nebe B, Stranak V, Hippler R, Podbielski A:** Evaluation of antimicrobial effects of novel implant materials by testing the prevention of biofilm formation using a simple small scale medium-thruout growth inhibition assay. *Biofouling* 28, Issue 3 (2012) 267-277. DOI:10.1080/08927014.2012.671305.

15. Höntsch M, **von Woedtke Th, Weltmann K-D, Nebe JB:** Time-dependent effects of low-temperature atmospheric pressure argon plasma on epithelial cell attachment, viability and tight junction formation in vitro. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 45 (2012) 025206 (9pp).

16. **Finke B, Polak M, Hempel F, Rebl H, Zietz C, Stranak V, Lukowski G, Hippler R, Bader R, Nebe B, Schröder K:** Antimicrobial potential of titanium surfaces generated by Cu-PIII and dual HIPIMS. *Adv Eng Mater* 14, No. 5 (2012) B224-B230 - DOI:10.1002/adem.201180054.

17. **Zietz C, Fritsche A, Finke B, Stranak V, Haenle M, Hippler R, Mittelmeier W, Bader R:** Analysis of the release characteristics of Cu-treated antimicrobial implant surfaces using atomic absorption spectrometry. *Bioinorg Chem Appl* 2012 (2012) ID 850390, 5 pages. doi:10.1155/2012/850390

## 2013

18. Hoene A, Patrzyk M, **Walschus U, Straňák V, Hippler R, Testrich H, Meichsner J, Finke B, Rebl H, Nebe B, Zietz C, Podbielski A, Schlosser M:** In-vivo examination of the local inflammatory response after implantation of Ti6Al4V samples with a combined low-temperature plasma treatment using pulsed magnetron sputtering of copper and plasma polymerized ethylenediamine. *J Mater Sci: Mater Medicine* 24 (3) (2013) 761-771.

19. **Testrich H, Rebl H, Finke B, Hempel F, Nebe B, Meichsner J:** Long time stability of plasma polymerized ethylenediamine (PPEDA) thin films for cell-adhesive implant coatings. *Mater. Sci. Eng., C* (2013) 3875-3880, doi.org/10.1016/j.msec.2013.05.024

20. Salbach A, Kretzschmar S, Redanz R, Warkentin M, **Duske K, Lenz J-H, Prinz C, Nebe B, Behrend D, Stahl de Castrillon F:** Funktionalitätstestung temporärer kieferorthopädischer Minischrauben. *Fortschritte in der Metallographie.* Petzow G, editor. Bonn: INVENTUM GmbH. Prakt. Met. Sonderband 2013;45:133-138. ISBN 978-

3-88355-398-6.

21. **Nebe B, Finke B, Hippler R, Meichsner J, Podbielski A, Schlosser M, Bader R**: Physikalische Plasmaprozesse zur Oberflächen-Funktionalisierung von Implantaten für die Orthopädische Chirurgie. Physical plasma processes for surface functionalization of implants on orthopedic surgery. HygMed 2013;38-5: 192-197. Sonderheft Plasmamedizin

22. Haenle M, Zietz C, Lindner T, Arndt K, Vetter A, Mittelmeier W, Podbielski A, Bader R: A model of implant-associated infection in the tibial metaphysis of rats. The Scientific World Journal 2013 (2013) ID 481975, 8 pages.

23. Maruschke M, **Kram W, Nebe B**, Vollmar B, Zimpfer A, **Hakenberg OW**: Development of a rat model for investigations of experimental splinted uretero-ureterostomy, ureteral stenting and stenosis. In Vivo 27(2) (2013) 245-249.

24. Rychly J, Nebe B: Cell-Material Interaction. Review. BioNanoMat 2013;14(3-4):153-160

## 2014

25. Gabler C, **Zietz C**, Göhler R, Fritsche A, Lindner T, Haenle M, **Finke B, Meichsner J**, Lenz S, Frerich B, Lüthen F, **Nebe JB, Bader R**: Evaluation of osseointegration of titanium alloyed implants modified by plasma polymerization. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15(2), 2454-2464; doi:10.3390/ijms15022454

26. **Stranak V**, Wulff H, Ksirova P, **Zietz C**, Drache S, Cada M, Hubicka Z, **Bader R**, Tichy M, Helm C A, **Hippler R**: Ionized vapor deposition of antimicrobial Ti-Cu films with controlled copper release. Thin Solid Films 550 (2014) 389–394.

27. Salbach A, Redanz S, Warkentin M, **Duske K**, Prinz C, Lenz J-H, **Finke B, Nebe B**, Trostmann D, Behrend D, Fechner S, Stahl de Castrillon F: In vivo testing of a copper-coated and plasma-assisted functional layer on temporary orthodontic mini-screws. J Orofac Orthop 2014, **in press**.

28. **Nebe JB, Finke B**, Körtge A, **Rebl H**, Stähle S: Geometrical Micropillars Combined with Chemical Surface Modifications – Independency of Actin Filament Spatial Distribution in Primary Osteoblasts. Mater Sci Forum 2014, submission 08 2013, **in press**.

29. **Schnabelrauch M**, Wyrwa R, **Rebl H**, Bergemann C, **Finke B, Schlosser M, Walschus U**, Lucke S, **Weltmann K-D, Nebe JB**: Plasma-activated electrospun polylactide fiber meshes as matrices for tissue engineering. Mater Sci Forum 2014, submission 07 2013, **in press**.

30. **Finke B, Testrich H, Rebl H, Nebe B, Bader R, Walschus U, Schlosser M, Weltmann K-D, Meichsner J**: Anti-adhesive finishing of temporary implant surfaces by a plasma-fluorine-polymer. Mater Sci Forum 2014, submission 08 2013, **in press**.

*Tabelle 3: Kongressbeiträge 2011-2013*

## 2011

### Zitierfähig:

1. Stranak V, Wulff H, Hubicka Z, Bogdanowicz R, Rebl H, Zietz C, Arndt K, Nebe B, Bader R, Podbielski A, Hippler R: Deposition of functional thin films for bio-medical applications by means of high power impulse magnetron sputtering. In. Book of abstracts of VI Symposium on Vacuum Based Science and Technology, Kolobrzeg, September 20-22 (2011), ISBN 978-83-7365-265-1 (invited talk), pp.23.

2. Nebe B, Rebl H, Finke B, Bader R, Schröder K, Weltmann K-D: Plasmachemisch funktionalisierte Implantate und Grenzflächeninteraktion mit Zellen. Abstrakt, DPG\_Frühjahrstagung 2011 Kiel, 31.03.2011, SYMP 1.6, Interdisziplinarität Plasma+Medizin/Biologie, ISSN 0420-0195, p.60.

3. Duske K, Koban I, Kindel E, Schröder K, Nebe B, Holtfreter B, Jablonowski L, Weltmann K-D, Kocher T: Atmospheric plasma enhances wettability and cell spreading on dental implant metals. DGBM Giessen 2011, BIOMaterialien 12, no. 1-4 (2001), ISSN 1616-0177, p.130.

4. Bergemann C, Heinel P, Sydow A, Quade A, Finke B, Beck U, Körner C, Klinkenberg E-D, Schröder K and Nebe B:

Osteoblast cell ingrowth into a plasma polymer coated titanium scaffold. DGBM Giessen 2011, BIOMaterialien 12, no. 1-4 (2011), ISSN 1616-0177, p.18.

5. Kunz F, Quade A, Schröder K, Matschegewski C, Nebe B: Impact of plasma polymer deposition on titanium on osteoblasts with disturbed cell functions due to impaired actin cytoskeleton. DGBM Giessen 2011, BIOMaterialien 12, no. 1-4 (2011), ISSN 1616-0177, p.199.

*Nicht zitierfähig:*

6. Hoentsch M, von Woedtker T, Weltmann K-D, Nebe B: Workshop Arbeitskreis Atmosphärendruckplasma. 01.-02.12.2011, Erfurt.

7. Nebe B, Cornelsen M, Finke B, Kunz F, Quade A, Seitz H, Weltmann K-D, Schröder K, Bergemann C: Plasma-Behandlung von 3D-Scaffolds und Zellmigration. Workshop Arbeitskreis Atmosphärendruckplasma. 01.-02.12.2011, Erfurt.

8. Fricke K, Duske K, Quade A, Nebe B, Schröder K, von Woedtker T: Comparison of low-temperature plasma processes on the surface properties of polystyrene and their impact on the cell growth of osteoblastic cells. 8th International Symposium on Polymer Surface Modification: Relevance to Adhesion, Danbury, Connecticut/USA June 20-22, 2011

9. Nebe B, Finke B, Wyrwa R, Rebl H, Bergemann C, Schröder K, Schnabelrauch M: Enhanced cell integration in electrospun polylactide fiber matrices activated by plasma-polymerized allylamine. THERMEC' Quebec City/Canada 2011, August 1-5, 2011, Proceedings, BIOMAT-15-2, p.89.

10. Bergemann C, Heini P, Körner C, Finke B, Schröder K, Klinkenberg E-D, Beck U, Nebe B: Cell observations in a plasma polymer coated titanium alloy scaffold. Workshop Neue Horizonte für metallische Biomaterialien, Geesthacht, Helmholtz-Zentrum, Abstraktbuch, 2011, S.33.

11. Finke B, Rebl H, Schäfer J, Hempel F, Nebe B, Weltmann K-D, Schröder K: The response of osteoblasts on the aging of plasma amino functionalized titanium surfaces. Workshop Neue Horizonte für metallische Biomaterialien, Geesthacht, Helmholtz-Zentrum, Abstraktbuch, 2011, S.39.

12. Finke B, Hempel F, Polak M, Rebl H, Zietz C, Lukowski G, Bader R, Nebe B, Weltmann K-D, Schröder K: Application of plasma-immersion ion implantation of copper for the enhancement of the antimicrobial properties of titanium substrates. Workshop Neue Horizonte für metallische Biomaterialien, Geesthacht, Helmholtz-Zentrum, Abstraktbuch, 2011, S.37.

13. Hippler R, Stranak V, Hubicka Z, Rebl H, Zietz C, Arndt K, Bader R, Podbielski A, Nebe B: Abscheidung antibakterieller Ti/Cu-Schichten mittels HiPIMS. Workshop 1: Beschichtungen für Biotechnologie und Medizintechnik, Dresden, 18.10.2011.

14. Stranak V, Wulff H, Hubicka Z, Bogdanowicz R, Rebl H, Zietz C, Arndt K, Nebe B, Bader R, Podbielski A, Hippler R: Deposition of functional thin films for bio-medical applications by means of high power impulse magnetron sputtering. EJC-PISE WS, Kolobrzeg/Poland, 10, 2011.

15. Hempel F, Finke B, Testrich H, Meichsner J, Rebl H, Nebe B, Weltmann K-D, Schröder K: On the aging of nitrogen-containing plasma polymer layers on titanium implant model surfaces and correlation with the response of osteoblastic cells. ICPIG 2011.

16. Hoentsch M, Nebe B, von Woedtker T, Weltmann K-D: Effects of low-temperature atmospheric pressure plasma on cell physiology in vitro. 34th Annual Meeting of DGZ, Bonn, March 30-April 2, 2011, Abstract Proceedings, CA-07, p.162.

17. Testrich H, Rebl H, Nebe B, Finke B, Meichsner J: Plasma polymerization of EDA for bioactive implant coatings. ISPC-Congress, 2011, Abstract No. MED53.

18. Finke B, Rebl H, Nebe B, Weltmann K-D, Schröder K: Time dependent investigations of plasma polymerized allylamine surfaces and cell biological response. ISPC-Beitrag, 05 2011, erschienen auf USB-Stick Juli 2011; Paper

299.

19. Nebe B, Rebl H, Finke B, Bader R, Schröder K, Weltmann K-D: Plasmachemisch funktionalisierte Implantate und Grenzflächeninteraktion mit Zellen. DPG 31.03.2011, Kiel.

20. Finke B, Polak M, Hempel F, Rebl H, Zietz C, Stranak V, Lukowski G, Hippler R, Bader R, Nebe B, Schröder K: Antimicrobial potential of titanium surfaces generated by Cu-PIII and dual HIPIMS. EuroBioMat 04 2011, Jena.

21. Finke B, Schröder K, Klinkenberg E-D, Beck U and Nebe B: Cell observations in a plasma polymer coated titanium alloy scaffold. WS Metallische Biomaterialien, Geesthacht GKSS, 05 2011.

22. Finke B, Rebl H, Schäfer J, Hempel F, Nebe B, Weltmann K-D, Schröder K: The response of osteoblasts on the aging of plasma amino functionalized titanium surfaces. WS Metallische Biomaterialien, Geesthacht GKSS, 05 2011.

23. Finke B, Rebl H, Nebe B, Schröder K: Time dependent investigations of plasma polymerized allylamine surfaces and cell biological response. ISPC 25.-29.07.2011, Philadelphia/USA.

24. Testrich H, Rebl H, Nebe B, Finke B, and Meichsner J: Plasma polymerisation of ethylenediamine (EDA) for bioactive implant coatings. ISPC 25.-29.07.2011, Philadelphia/USA.

25. Kunz F, Quade A, Klinkenberg E-D, Finke B and Nebe B: Impact of osteoblast's actin cytoskeleton for the occupation of implant surfaces in 3D-scaffolds. ESB 09 2011, Dublin/ Irland, Proceedings; no. 346.

26. Finke B, Rebl H, Schaefer J, Nebe B, Weltmann K-D and Schröder K: The aging of plasma amino functionalized titanium surfaces and the response of osteoblasts. ESB 09 2011, Dublin/ Irland, Proceedings; no. 347.

27. Hoene A, Walschus U, Stranak V, Hippler R, Testrich H, Meichsner J, Rebl H, Nebe B, Zietz C, Podbielski A, Wilhelm L, Schlosser M: Time course of the local inflammatory response after implantation of low-temperature plasma modified titanium implants treated with pulsed magnetron sputtering of copper and plasma-polymerized ethylenediamine. ESB 09 2011, Dublin/ Irland, Proceedings; no. 168.

28. Walschus U, Hoene A, Finke B, Schröder K, Rebl H, Nebe B, Zietz C, Podbielski A, Wilhelm L, Schlosser M: An additional coating with plasma-polymerized allyl amine reduces the local tissue reactions caused in-vivo by titanium implants treated with plasma immersion ion implantation of copper for antibacterial properties. ESB 09 2011, Dublin/ Irland, Proceedings; no. 97.

29. Wyrwa R, Finke B, Rebl H, Mischner N, Bergemann C, Schröder K, Schnabelrauch M and Nebe B: Electrospun polylactide non-wovens with plasma functionalized fibers to improve cell adhesion characteristics. ESB 09 2011, Dublin/ Irland, Proceedings, no. 189.

30. Bergemann C, Cornelsen M, Quade A, Finke B, Weissmann V, Ofte S, Schröder K, Seitz H, Nebe B: Activation of calcium phosphate scaffolds with a plasma polymer layer induces enhanced cell acceptance. ThGOT Thüringen 09, Zeulenroda, 2011.

31. Hempel F, Polak M, Finke B, Rebl H, Zietz C, Lukowski G, Bader R, Nebe B, Schröder K: On the antimicrobial properties of titanium surfaces treated by plasma-immersion ion implantation of copper. ThGOT Thüringen 09, Zeulenroda, 2011.

32. Haenle M, Lindner T, Zietz C, Arndt K, Middelborg L, Podbielski A, Mittelmeier W, Bader R: novel model for implant related infections in rats. Combined 33rd SICOT & 17th PAOA Orthopaedic World Conference 2012, Dubai/United Arab Emirates, from 28 - 30 November 2012, Abstract Book, Abstract no.: 32325.

## **2012**

### *Zitierfähig:*

33. Walschus U, Hoene A, Lucke S, Hippler R, Meichsner J, Finke B, Schröder K, Nebe B, Podbielski A, Wilhelm L, Schlosser M: Effects of plasma-polymerized amino group rich films on short- and long-term inflammatory local reactions caused by antibacterial copper-releasing implant coatings after implantation in rats. BioNanoMaterials, 2012, 13, ISSN 2193-0651, p.110.

34. Duske K, Jablonowski L, Koban I, Weltmann K-D, Nebe B und Kocher T: Wachstum von Osteoblasten auf rauhen Ti-Oberflächen nach Entfernung eines Biofilms mit Bürste und/oder Plasma. *BioNanomaterials*, 2012, 13, ISSN 2193-0651, p.93.
35. Finke B, Hempel F, Rebl H, Schäfer J, Nebe B, Weltmann K-D: The response of osteoblastic cells onto the aging behavior of plasma polymer- coated titanium. *BioNanomaterials*, 2012, 13, ISSN 2193-0651, p.73.
36. Finke B, Hempel F, Rebl H, Schäfer J, Nebe B, Weltmann K-D: Aging of the plasma polymer layer PPAAM and cell response. 4th International Symposium Interface Biology of Implants (IBI) 2012, from 09 - 11 May 2012, Rostock, ISBN 978-3-00-038220-8, p.43.
37. Rebl H, Finke B, Nebe B: Dominance of plasma chemistry versus the surface topography - behavior of human osteoblast-like cells. 4th International Symposium Interface Biology of Implants (IBI) 2012, from 09 - 11 May 2012, Rostock, ISBN 978-3-00-038220-8, p.25.
38. Kunz F, Quade A, Matschegewski C, Stähle S, Birkholz H, Rebl H, Steffen J, Nebe B: Actin cytoskeleton mediated cell response of osteoblasts to plasma amino functionalized titanium surfaces. 4th International Symposium Interface Biology of Implants (IBI) 2012, from 09 - 11 May 2012, Rostock, ISBN 978-3-00-038220-8, p.49.
39. Walschus U, Hoene A, Finke B, Schröder, Rebl H, Nebe B, Zietz C, Podbielski A, Wilhelm L, Schlosser M: Effects of a plasam-polymerized allyl amine coating on the local inflammatory response induced by titanium samples treated with plasma immersion ion implantation of copper for antibacterial properties. 4th International Symposium Interface Biology of Implants (IBI) 2012, from 09 - 11 May 2012, Rostock, ISBN 978-3-00-038220-8, p.72.
40. Hoene A, Walschus U, Stranak V, Hippler R, Testrich H, Meichsner J, Rebl H, Nebe B, Zietz C, Podbielski A, Wilhelm L, Schlosser M: Evaluation of local tissue reactions following implantation of titanium implants treated with a combination of pulsed magnetron sputtering of copper and plasma-polymerized ethylenediamine. 4th International Symposium Interface Biology of Implants (IBI) 2012, from 09 - 11 May 2012, Rostock, ISBN 978-3-00-038220-8, p.45.
- Nicht zitierfähig:*
41. Nebe B, Wyrwa R, Finke B, Rebl H, Bergemann C, Weltmann K-D, Schnabelrauch M: Plasma-deposited nanolayer on electrospun fiber mesh enhances occupancy by epithelial cells. *BioNanoMed*, Krems/ Austria, 1-2.3.2012.
42. Hoentsch M, Von Woedtko T, Weltmann K-D and Nebe B: Effects of argon-plasma on cell-cell-contact integrity in epithelial cells in vitro. DGKH 2012, Berlin
43. Stranak V, Wulff H, Bogdanowicz R, Rebl H, Zietz C, Hubicka Z, Arndt K, Nebe B, Bader R, Podbielski A and Hippler R: Functional thin films prepared by high power impulse magnetron sputtering, 76. Jahrestagung der DPG, Berlin, 25. - 30. März 2012.
44. Nebe B, Finke B, Hippler R, Rebl H, Bader R, Podbielski A, Weltmann K-D: Plasma techniques for cell adhesive or anti-bacterial implant surfaces. 25th Symposium on Plasma Physics and Technology, SPPT 2012, Prague, Proceedings, June 18-21, 2012, p.114.
45. Rebl H, Finke B, Nebe B: Superiority of plasma chemistry over surface topography-characteristics of human osteoblasts. 4th International Conference on Plasma Medicine, Orléans/France, June 17-21, 2012. Proceedings, p.198.
46. Duske K, Jablonowski L, Koban I, Weltmann K-D, Nebe B, Kocher T: Cellular growth on rough surfaces after removing of biofilms by brush and/or atmospheric pressure plasma. 4th International Conference on Plasma Medicine, Orléans/France, June 17-21, 2012, Proceedings, p.159.

47. Höntsch M, von Woedtke T, Weltmann K-D, Nebe B: Effects of low-temperature atmospheric pressure plasma on cell physiology in vitro. 4th International Conference on Plasma Medicine, Orléans/France, June 17-21, 2012. Proceedings, p.83.
48. Rebl H , Finke B, Nebe B: Plasma-polymerized allylamine coatings for orthopaedic implants – cell shape analyses. 1st Young Professionals Workshop in Plasma-Medicine, Boltenhagen, 17-19. September 2012.
49. Zietz C, Lindner T, Fritsche A, Finke B, Testrich H, Lenz S, Espig F, Meichsner J, Bader R: Cell-adhesion and bone integration on different plasma coatings. 4th International Congress on plasma medicine (ICPM), Orléans/France, 17.06.2012-21.06.2012.
50. Rebl H, Finke B, Kunz F, Nebe B: Combinatory effect of chemical functionalization and surface roughness of titanium on cells – which modification is dominant? Materials Science Engineering (MSE) F2 Interfaces , Darmstadt, 25-27 Sept 2012.
51. Finke B, Schäfer J, Hempel F, Rebl H, Weltmann K-D, Nebe B: Analysis of the aging of cell-adhesive plasma-polymer coatings on titanium surfaces. 13th International Conference on Plasma Surface Engineering (PSE) , Garmisch-Partenkirchen, September 10-14, 2012.
52. Hempel F, Schäfer J, Rebl H, Nebe B, Weltmann K-D, Finke B: One-year stability of a cell-adhesive plasma-polymer layer on titanium. 13th International Conference on Plasma Surface Engineering (PSE), Garmisch-Partenkirchen, September 10-14, 2012.
53. Zietz C, Lindner T, Finke B, Testrich H, Jonitz A, Schnabl C, Espig F, Bader R: Influence of plasma coated implant surfaces on cell-adhesion and bone integration. Abstract-CD DGBM, Hamburg, 01.11.2012-03.11.2012.
54. Stranak V, Wulff H, Zietz C, Drache S, Cada M, Hubicka Z, Bader R, Hippler R: Controlled copper release from Ti-Cu films: Effect of reduced pressure during HiPIMS deposition. 13th International Conference on Plasma Surface Engineering, Garmisch-Partenkirchen, 10.09.2012-14.09.2012.
55. Wyrwa R, Finke B, Rebl H, Mischner N, Bergemann C, Weltmann K-D, Schnabelrauch M, Nebe B: Plasma-functionalization of electrospun non-wovens improve epithelial cell attachment. BASIS, WS New Dimensions for Biointerfaces, Erfurt
56. Walschus U, Hoene A, Lucke S, Hippler R, Meichsner J, Finke B, Schröder K, Nebe B, Podbielski A, Wilhelm L, Schlosser M: Effects of plasma-polymerized amino group rich films on short- and long-term inflammatory reactions caused by anti-bacterial copper-releasing implant coatings after implantation in rats. Abstract-CD DGBM 01.11.2012-03.11.2012, Hamburg

## **2013**

### *Zitierfähig:*

57. Finke B, Testrich H, Rebl H, Nebe B, Bader R, Walschus U, Schlosser M, Weltmann K-D, Meichsner J: Anti-adhesive finishing of temporary implant surfaces by a plasma fluorocarbon polymer. 4th International Symposium on Surface and Interface of Biomaterials, Rom/Italien, ISSIB, 24.-28.09.2013, eCM Journal 26/6 (2013) p.16, 4pp.
58. Kram W , Maruschke M, Nebe B, Rebl H, Hakenberg O: Tierexperimentelles Modell zur ureteralen Wundheilung und der urothelialen Barriere zur Entwicklung neuer Stents als Drug-Carrier. Ausgewählter Vortrag, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien, 26.–28. September 2013, Erlangen, DOI 10.1515/bnm-2013-1006, BioNanoMaterials 14 (2013) 54.

### *Nicht zitierfähig:*

59. Bergemann C, Cornelsen M, Laube T, Finke B, Quade A, Weissmann V, Seitz H, Schnabelrauch M, Nebe B: Plasma polymer functionalization of polylactide stabilized calcium phosphate scaffolds enhances colonization by osteoblasts - dynamic 3D cell culture studies. World Biotechnology Congress 2013, Boston/USA, 03.-06.06.2013, Abstract CD, PO 109, p 102.
60. Rebl H, Finke B, Nebe B: Plasma-polymerized allylamine coatings for orthopaedic implants – cell shape analyses. Workshop Plasmamedizin des ak-adp, Berlin 2013, Juni 03 - 04: 3.

61. Heeg J, Mewes C, Schütz A, Barfels T and Wienecke M, Podbielski A, Arndt K, Rebl H, Nebe B: Nano composite DLC coating for antimicrobial medical applications. Advanced and nano materials R: Nano-engineered bioactive interfaces, E-MRS Strasbourg, France, June 2013
62. Hempel F, Polak M, Finke B, Zietz C, Bader R, Nebe B, Weltmann K-D: Antimicrobial surface modification of titanium substrates by means of plasma immersion ion implantation and deposition of copper. 12<sup>th</sup> International Workshop on Plasma-Based Ion Implantation and Deposition, Poitiers – Futuroscope, France, 1st to 5th July 2013
63. Finke B, Wyrwa R, Rebl H, Nebe B, Weltmann K-D, Schnabelrauch M: Plasma polymer-coating of electrospun fiber mesh improves cell adherent properties of osteoblasts. 21st International Symposium on Plasma Chemistry (ISPC 21), Cairns, Queensland, Australia, 4 – 9 August 2013
64. Rebl H, Testrich H, Meichsner J, Karmazyna M, Nebe B: Generation of fluorocarbon plasma polymers to prevent cellular adhesion on temporary implants – in vitro study. F-54, EuroBioMat, Weimar, 22.-24.04.2013
65. Bergemann C, Cornelsen M, Grimm G, Finke B, Quade A, Weissmann V, Schnabelrauch M, Seitz H, Nebe B: Polymer impregnated and surface activated calcium phosphate scaffolds and their analysis in dynamic 3D osteoblast cell culture. K-98, EuroBioMat, Weimar, 22.-24.04.2013
66. Schmidt, Schrader C, Finke B, Rebl H, Nebe B: The combination of plasma chemical oxidized (PCO) and plasma chemical polymerized allylamine (PPAAm) coated surfaces for the improvement of cell adherent properties. F-7, EuroBioMat, Weimar, 22.-24.04.2013
67. Fricke K, Quade A, Polak M, Finke B, Hempel F, Duske K, Weltmann K-D: Plasmagestützte Erzeugung bio-relevanter Polymeroberflächen. 16. Fachtagung für Plasmatechnologie (PT-16), Greifswald, 18-20.02.2013
68. Walschus U, Hoene A, Lucke S, Polak M, Finke B, Zietz C, Bader R, Podbielski A, Schlosser M: In-vivo evaluation of local inflammatory response against antibacterial titanium implants created by different plasma-assisted copper deposition methods. 25th European Conference on Biomaterials, Madrid/ Spain, September 08-12, 2013
69. Polak M, Finke B, Hempel F, Rebl H, Zietz C, Bader R, Nebe B, Weltmann K-D: Antimikrobielle Implantatoberflächen durch kontrollierte Freisetzung von Kupfer. 3. Workshop Metallische Biomaterialien, Geesthacht, 28.5.-29.5.13
70. Finke B, Testrich H, Rebl H, Nebe B, Bader R, Walschus U, Schlosser M, Weltmann K-D, Meichsner J: Anti-adhesive finishing of temporary implant surfaces by a plasma-fluorocarbon-polymer. THERMEC'2013, Las Vegas/USA, 2.-6.12.13
71. Nebe B, Finke B, Koertge A, Rebl H, Staehle S: Geometrical micropillars combined with chemical surface modifications – independency of actin filament spatial distribution in primary osteoblasts. THERMEC'2013, Las Vegas/USA, 2.-6.12.13
72. Schnabelrauch M, Wyrwa R, Rebl H, Bergemann C, Finke B, Schlosser M, Walschus U, Lucke S, Weltmann K-D, Nebe B: Plasma-activated electrospun polylactide fiber meshes as matrices for tissue engineering. THERMEC'2013, Las Vegas/USA, 2.-6.12.13

#### *Tabelle 4: Vorträge 2011-2013*

##### **2011**

1. Nebe B, Cornelsen M, Finke B, Kunz F, Quade A, Seitz H, Weltmann K-D, Schröder K, Bergemann C: Plasma-Behandlung von 3D-Scaffolds und Zellmigration. Workshop Arbeitskreis Atmosphärendruckplasma. Erfurt, 02.12.2011
2. Nebe B: Biosystem-Material-Interaction. Baltisch-Deutsches Hochschulkontor Riga. Universität, **Riga/Lettland**, 19.10.2011, invited
3. Nebe B: Cell-Material-Interaction on plasmafunctionalized materials. Riga Technical University, (Prof. Liga

Berzina-Cimdina), **Riga/Lettland**, 19.10.2011, invited

4. Stranak V, Wulff H, Hubicka Z, Bogdanowicz R, Rebl H, Zietz C, Arndt K, Nebe B, Bader R, Podbielski A, Hippler R: Deposition of functional thin films for bio-medical applications by means of high power impulse magnetron sputtering. VI Symposium on Vacuum Based Science and Technology, **Kolobrzeg**, September 20-22 2011, invited

5. Nebe B: Cell-material interaction on functionalized surfaces. Material's Days, (Prof. Eberhard Burkel), Rostock, 6.-7.10.2011, invited

6. Nebe B: Künstliche Knochen und Bioimplantate. Highlights der Physik, organisiert von BMBF + DPG, Prof. Dr. Wassermann, Duisburg, Rostock, 29.09.2011, invited

7. Nebe B: Osteoblast behavior in vitro in porous calcium phosphate scaffolds, surface activated with a cell adhesive plasma polymer layer. BIOMAT-15-2, THERMEC'2011, **Quebec City/ Canada**, 04.08.2011, invited

8. Nebe B: Implant infections – antibacterial strategies using plasma techniques. "The infected wound 2011", (Prof. Axel Kramer), International Symposium of the Working Section for Clinical Antisepsis of the German Society of Hospital Hygiene (DGKH), Berlin, 04.06.2011, invited

9. Nebe B: Plasmapolymersierte 3D-Scaffolds und Zellphysiologie in vitro. Kolloquiumsvortrag, Institut für Unfallchirurgie und Biomechanik (Prof. Anita Ignatius), Ulm, 25.03.2011, invited

10. Nebe B: Plasmachemisch funktionalisierte Implantate und Grenzflächeninteraktion mit Zellen. Deutsche Physikalische Gesellschaft e.V., DPG-Frühjahrstagung 2011, Kiel, 31.03.2011, invited

11. Nebe B: Grenzflächenphänomene an plasmamodifizierten, strukturierten Biomaterialien. SFB TR 79 (Prof. Reinhard Schnettler), Symposium „Materials for tissue regeneration within systemically altered bone“, Gießen, 11.03.2011, invited

12. Nebe B: Topographie der Biomaterialoberfläche - Einfluss auf Zellarchitektur und Zellfunktion. Materials Valley e.V. Rhein-Main-Gebiet, Workshop Wechselwirkung Material-Zelle, Heraeus Medical, (Dr. Brähler), Hanau, 24.02.2011, invited

13. Bader R: Anforderungen an Implantate in der Orthopädischen Chirurgie: Konsequenzen für die Medizintechnik? MAV Symposium Fertigungstechnik, Tuttlingen, 11.10.2011.

14. Bader R, Zietz C, Fritsche A. Bioaktive und antimikrobielle Implantatbeschichtungen für die Orthopädische Chirurgie. ak-adp Plasmamedizin. Erfurt 03.12.2011

## **2012**

15. Nebe B: The combination of topography and plasma chemical functionalization of titanium surfaces affect human cells – which modification is dominant? Lecture, MSE 2012, Material Science and Engineering, Darmstadt, 25.09.2012, invited

16. Nebe B: Plasma techniques for cell adhesive or anti-bacterial implant surfaces. Symposium on Plasma Physics and Technology (SPPT) **Prag**, 18.-21.06.2012, invited

17. Nebe B: Topography and plasma chemistry as influencing factors for cell adhesion processes. Framework of the International Doctoral School Soft Matter, (IRTG), Kolloquium, Freiburg, 04.04.2012, invited

18. Nebe B: Implant surface design – antibacterial strategies using plasma techniques. Kolloquium, **Mulhouse/ Frankreich**, 05.04.2012, invited

19. Nebe B: Plasma-deposited nanolayer on electrospun fiber mesh enhances occupancy by epithelial cells. BioNanoMed. **Krems/Austria**, 02.03.2012, ausgewähltes Abstract

20. Nebe B: Plasmachemische Modifikationen von Metalloberflächen und deren Einfluss auf die Zellphysiologie. Kolloquium (Prof. Dr. Jürgen Groll), Würzburg, 08.02.2012, invited

21. Rebl H, Finke B, Nebe B: PPAAm und Topographie – Einfluss auf die Zellbiologie. 1. Young Scientist Forum Plasmamedizin, Boltenhagen, 16.09. 2012

22. Rebl H, Finke B, Nebe B: Plasma modified surfaces, topography and cell physiology. University of Cergy-Pontoise, Frankreich, Kolloquiumsvortrag, 22.06.2012, invited

23. Nebe B, Finke B: Generierung zelladhäsiver und antiadhäsiver Implantatbeschichtungen mittels physikalischer Plasmen. Ringvorlesung Biosystem-Material-Interaktion an der Universitätsmedizin Rostock, 17.12.2012

### 2013

24. Bergemann C, Cornelsen M, Grimm G, Finke B, Quade A, Weissmann V, Schnabelrauch M, Seitz H, Nebe B: Polymer impregnated and surface activated calcium phosphate scaffolds and their analysis in dynamic 3D osteoblast cell culture. EuroBioMat, Weimar, Vortrag 23.-24.04.2013

25. Finke B, Testrich H, Rebl H, Nebe B, Bader R, Walschus U, Schlosser M, Weltmann K-D, Meichsner J: Anti-adhesive finishing of temporary implant surfaces by a plasma fluorocarbon polymer. 4th International Symposium on Surface and Interface of Biomaterials, **Rom/Italien**, ISSIB, 24.-28.09.2013

26. Salbach A, Redanz S, Warkentin M, Duske K, Finke B, Prinz C, Lenz JH, Stahl de Castrillon F: In vivo testing of two different surface modifications in temporary anchorage devices. 89th Congress of the European Orthodontic Society, **Reykjavik/Island**, EOS, Vortrag 26-29 June, 2013.

27. Rebl H, Finke B, Nebe B: Plasma-polymerized allylamine coatings for orthopaedic implants – cell shape analyses. ak-adp Berlin, Plasmamedizin, 03.-04.06.2013, , ausgewählter Vortrag

28. Heeg J, Mewes C, Schütz A, Barfels T and Wienecke M, Podbielski A, Arndt K, Rebl H, Nebe B: Nano composite DLC coating for antimicrobial medical applications. ADVANCED AND NANO MATERIALS R: Nano-engineered bioactive interfaces, E-MRS, May 2013, **Strasbourg/France**, ausgewählter Vortrag

29. Salbach A, Finke B, Nebe B, Duske K, Stahl de Castrillon F: In vivo testing of surface modifications in temporary anchorage devices. 9th Materials' Days, Rostock, 23.-24-5-2013, invited

30. Finke B, Testrich H, Rebl H, Nebe B, Bader R, Walschus U, Schlosser M, Weltmann K-D, Meichsner J: Anti-adhesive finishing of temporary implant surfaces by a plasma-fluorocarbon-polymer. THERMEC'2013, **Las Vegas/USA**, 02.12.13, invited

31. Nebe B, Finke B, Koertge A, Rebl H, Stähle S: Geometrical micropillars combined with chemical surface modifications – independency of actin filament spatial distribution in primary osteoblasts. THERMEC'2013, **Las Vegas/USA**, 02.12.13, invited

32. Schnabelrauch M, Wyrwa R, Rebl H, Bergemann C, Finke B, Schlosser M, Walschus U, Lucke S, Weltmann K-D, Nebe B: Plasma-activated electrospun polylactide fiber meshes as matrices for tissue engineering. THERMEC'2013, **Las Vegas/USA**, 03.12.13, invited

*Tabelle 5: Geplante Publikationen (Campus-Partner in Bold)*

**Birgit Finke, Henrike Rebl**, Jan Schäfer, Frank Hempel, Holger Rothe, **Klaus-Dieter Weltmann, J. Barbara Nebe**: Evaluation of aging processes of plasma polymerized allylamine film on titanium surfaces in connection with the cell response. In re-submission

Claudia Bergemann, **Kathrin Duske**, Ulrike Bulnheim, **Henrike Rebl**, André Schöne, **J. Barbara Nebe, Jens Fischer**: Micro-structured dental zirconia surfaces and their influence on adhesion and function of human primary osteoblasts. Submitted

Friederike Kunz, **Henrike Rebl**, Claudia Matschegewski, Antje Quade, **Birgit Finke, J. Barbara Nebe**: Physiologically restricted osteoblasts with impaired spreading capacity benefit from positive charges of plasma polymerised allylamine. eCells&Materials, In revision

**Matthias Schnabelrauch, Ralf Wyrwa, Henrike Rebl, Claudia Bergemann, Birgit Finke, Michael Schlosser, Uwe Walschus, Silke Lucke, Klaus-Dieter Weltmann, J. Barbara Nebe:** Surface-coated polylactide fiber meshes as tissue engineering matrices with enhanced cell integration properties. Submitted

Maxi Hoentsch, **René Bussiahn, Henrike Rebl, Claudia Bergemann, Martin Eggert, Thomas von Woedtke, J. Barbara Nebe:** Effectivity of argon-plasma treated cell culture medium after one week of storage and its impact on murine liver cell physiology and membrane structure. In re-submission

Der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses wurde während der Campuslaufzeit eine besondere Bedeutung beigemessen, um zukünftige Wissenschaftler für dieses interdisziplinäre Forschungsgebiet und die Thematik Plasmamedizin zu sensibilisieren und auszubilden (**Tabelle 6**). An der Thematik Plasma plus Oberflächen wird an der Universitätsmedizin Rostock auch in 2014 weiter intensiv geforscht, dafür konnten Forschungsmittel aus dem Haushalt eingeworben werden. Die Abschlussarbeiten stellen auch eine Form der Veröffentlichung erzielter Ergebnisse aus dem CPM II dar und dienen der Verbreitung des neu auf dem Gebiet der Plasmamedizin erworbenen Wissens.

*Tabelle 6: Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses auf dem Gebiet Plasmamedizin*

**Habilitation:**

Maximilian Haenle zum Dr. med. habil. mit dem Titel: "Problematik der Implantat-assoziierten Infektion in der Hüft- und Knieendoprothetik" abgeschlossen in 2013.

**Promotion:**

Anika Vetter zum Dr. med. mit dem Titel „Optimierung eines ossären Infektmodells zur tierexperimentellen Untersuchung antimikrobieller Oberflächen in der Prophylaxe Implantat-assoziiierter Infektionen" abgeschlossen in 2013

Maxi Höntsch zum Dr. rer. nat. mit dem Titel „Cell physiological investigations on epithelial cell attachment, viability and tight junction formation in vitro by using atmospheric pressure plasma“, eingereicht März 2014

**Diplom:**

Maryna Kamarzyna mit dem Titel „Plasmapolymere für die antiadhäsive Beschichtung von Implantaten – Entwicklung von Zellkulturmodellen für die in-vitro-Analyse“, abgeschlossen Febr. 2013

**Master Medizinische Biotechnologie:**

Cornelia Hoppe mit dem Titel „Chemische Analyse von Argonplasma-behandeltem Zellkulturmedium und zellphysiologische Aspekte“, begonnen März 2014, Abgabe im Aug. 2014

**Bachelor Medizinische Biotechnologie:**

Anne Sydow mit dem Titel „Zellmigration in 3D-Formköpern aus Titanlegierungen – Mögliche Oberflächenoptimierung von Implantatmaterialien durch ein Plasmapolymer“, abgeschlossen Juni 2011

Marcel Schlegel mit dem Titel "Interaktion von humanen Osteoblasten mit Implantatinfektion-assoziierten bakteriellen Keimspezies", abgeschlossen in 2013

Claudia Bohg mit dem Titel „Effekte von Atmosphärendruckplasma in vitro auf Zellkulturmedium und epitheliale Zellen“, abgeschlossen Dez. 2013

Ulrike S. Kunert mit dem Titel „Biofilmabtrag auf Implantat-Oberflächen mittels physikalischen Plasmas und nachfolgender zellulärer Adhäsion“, abgeschlossen Jan. 2014

Folgender **Eye-catcher** wurde darüber hinaus veröffentlicht:



#### **Kurzmitteilung Januar 2012**

##### **IV. Eyecatcher aus dem Projekt Plasmalmp des Campus PlasmaMed II**

**Prof. Dr. Rainer Hippler, Dr. Vitezslav Stranak**  
Institut für Physik, Universität Greifswald

**Dr. Birgit Finke, Dr. Frank Hempel**  
Leibniz Institut für Plasmaforschung und Technologie, INP Greifswald

**Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski, Kathleen Arndt**  
Institut für Med. Mikrobiologie, Virologie & Hygiene, Universität Rostock

**Prof. Dr. Rainer Bader, Carmen Zietz**  
Orthopädische Universitätsklinik, Universität Rostock

**Prof. Dr. Barbara Nebe, Henrike Rebl**  
AB Zellbiologie, Zentrum für Medizinische Forschung, Universität Rostock

### **Physikalische Plasmaprozesse als Helfer in der Medizin – Anbindung von hohen Kupferanteilen in Oberflächen zur Bekämpfung der Implantatinfektion**

#### **Zusammenfassung / Take-home message:**

Dauerhafte Metallimplantate im menschlichen Körper können durch Bakterien besiedelt werden. Dadurch kommt es zu einer Infektion im Gewebe um das Implantat. Dies hat meist zur Folge, dass das Implantat wegen einer Einschränkung seiner Funktion oder einfach als Infektionsherd operativ entfernt werden muss – für den betroffenen Menschen eine riesige Belastung und Gefahr. Um dies von vornherein auszuschließen, soll die bakterielle Besiedlung des Implantats durch antibakteriell wirkende Beschichtungen, wie z.B. Kupfer, verhindert werden.