

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie des
Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf

Vorstand: Dr. Gregor Wolf

Kaltplasmatherapie in der postoperativen Wundversorgung:

Interventionsstudie zur Anwendung von Kaltplasmatherapie an frisch angelegten
Tracheostomata und den Entnahmestellen von Radialis-Transplantaten



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Melanie Esther Sziegoleit
aus Nürnberg
2022

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie des
Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf

Vorstand: Dr. Gregor Wolf

Kaltplasmatherapie in der postoperativen Wundversorgung:

Interventionsstudie zur Anwendung von Kaltplasmatherapie an frisch angelegten
Tracheostomata und den Entnahmestellen von Radialis-Transplantaten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Melanie Esther Sziegoleit
aus Nürnberg
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich Harréus
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Philipp Baumeister PD Dr. Jens Wallmichrath
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Iris Zweyer
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.07.2022

Meinen beiden Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Melanie Esther Sziegoleit, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kaltplasma in der postoperativen Wundversorgung:

Interventionsstudie zur Anwendung von Kaltplasmatherapie an frisch angelegten Tracheostomata und den Entnahmestellen von Radialis-Transplantaten

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Düsseldorf, den 29.07.2022

Melanie Esther Sziegoleit

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG	7
1.1	PLASMAMEDIZIN	8
1.1.1	<i>Der Begriff Plasma</i>	8
1.1.2	<i>Physikalisches Plasma</i>	8
1.1.3	<i>Plasmaarten</i>	9
1.1.4	<i>Plasmazusammensetzung</i>	10
1.1.5	<i>Generierung von Kaltplasma</i>	10
1.1.6	<i>Eigenschaften von Kaltplasma</i>	11
1.2	MALIGNE TUMORE DES KOPF-UND HALSBEREICHES	13
1.2.1	<i>Definition und Histologie</i>	13
1.2.2	<i>Epidemiologie</i>	13
1.2.3	<i>Ätiologie</i>	15
1.2.4	<i>Therapie</i>	15
1.3	WUNDHEILUNG	18
1.3.1	<i>Aufbau und Funktion der Haut</i>	18
1.3.2	<i>Wunden: Störungen der Hautbarriere</i>	19
1.3.3	<i>Wundheilung</i>	19
1.3.4	<i>Komplikationen der Wundheilung</i>	20
2	ZIELSETZUNG	21
3	MATERIAL UND METHODEN	22
3.1	STUDIENDESIGN	22
3.2	STUDIENPOPULATION	22
3.3	FALLZAHLKALKULATION	22
3.4	EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	23
3.5	STUDIENAUFBAU	23
3.6	STUDIENABLAUF	24
3.7	STANDARDTHERAPIE	26
3.8	ZIELKRITERIEN	27
3.8.1	<i>Beurteilung der Wirksamkeit</i>	27
3.8.2	<i>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit</i>	27
3.9	MESSUNG DER WUNDHEILUNG	28
3.10	STUDIENENDE	29
3.11	PLASMAGERÄT	29
3.11.1	<i>Aufbau</i>	29
3.11.2	<i>Vorbereitung</i>	30
3.11.3	<i>Anwendung</i>	30
3.11.4	<i>Entstehung des Kaltplasmas</i>	31
3.12	DATENERHEBUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	31
4	ERGEBNISSE	33
4.1	PATIENTEN	33
4.2	THERAPIE	34
4.3	TOLERABILITÄT UND VETRÄGLICHKEIT	37
4.4	KLINISCHER VERLAUF	38
5	DISKUSSION	42
6	ZUSAMMENFASSUNG	48
7	LITERATURVERZEICHNIS	50
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	61
9	TABELLENVERZEICHNIS	62
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	62
11	ANLAGEN	63
12	PUBLIKATION	74
13	DANKSAGUNGEN	74

1 Einführung

Mehr als eine halbe Millionen Menschen weltweit erkranken jährlich an einem bösartigen Tumor des Kopf- und Halsbereiches (Kopf- und Halstumore = KHT) (Pezzuto 2015). Diese malignen Erkrankungen, welche sich histologisch meist als Plattenepithelkarzinome darstellen (Osman 2010), gehen ätiologisch in über 80 Prozent der Fälle auf einen erhöhten Nikotin- und Alkoholkonsum zurück (Mons 2018). Auch eine Infektion mit dem Humanen Papillomavirus ist zunehmend für die Entstehung maligner Kopf-Hals-Tumore verantwortlich (Tumban 2019, Sabatini 2020).

Hinsichtlich eines kurativen Therapieansatzes stellt hierbei die chirurgische Tumoresektion in den überwiegenden Fällen das Mittel der Wahl dar. Im Rahmen des operativen Eingriffs erfolgt dabei häufig zusätzlich zur chirurgischen Resektion des Tumors, die Anlage eines sog. Tracheostomas. Diese Eröffnung der Luftröhre mit Schaffung einer direkten Verbindung zur äußeren Umgebungsluft, ermöglicht postoperativ die Sicherung der Atemwege und verhindert Erstickung durch Atemwegsverlegung.

Nach Resektion des Tumors besteht im Operationsgebiet ein relevanter Haut- und Schleimhautdefekt, welcher durch rekonstruktive Verfahren wieder gedeckt werden kann. Für die Defektdeckung im Kopf- und Halsbereich eignet sich aufgrund ihrer positiven Eigenschaften besonders die seit Jahrzehnten etablierte plastische Deckung mittels eines sog. gestielten Radialis-Transplantates (Yang Goufan 1981, Lu 1982). Hierbei erfolgt eine autologe Transplantation eines Weichteillappens der Haut, Subkutis und Faszie der Beugeseite des Unterarms mit Anschluss der Arteria und Vena radialis an die Gefäßversorgung im Empfängergebiet.

Das postoperative Wundmanagement der frisch angelegten Tracheostomata sowie der oft mit Vollhaut oder Spalthaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestellen der Radialis-Transplantate stellt Behandelnde im klinischen Alltag vor verschiedene Herausforderungen. So können am Tracheostoma Wundheilungsstörungen und Dehiszenzen, an der Entnahmestelle der Radialis-Transplantate Nekrosen oder Entzündungen mit Wundheilungsstörungen vorkommen. Dies sind bis dato anhaltende Probleme in allen Zentren. Die dadurch resultierende verzögerte Wundheilung kann Revisions-Operationen nötig machen, führt zu verlängerten stationären Aufenthalten oder einem unbefriedigenden Zustand der Wunden bei Entlassung der Patienten in den ambulanten Sektor. Auch kann es schlimmstenfalls zu bleibenden Funktionseinschränkungen im Bereich des Unterarms und der Hand kommen. Bisher konnte noch keine Therapie entwickelt werden, die diesen Problemen des postoperativen klinischen Wundmanagements vollständig Abhilfe schafft. Daher ist nach wie vor eine weitere Optimierung der postoperativen Wundversorgung und das Vermeiden von Komplikationen der Wundheilung anzustreben.

Unter physikalischem Plasma versteht man ein ionisiertes Gas. Es wird auch als 4. Aggregatzustand bezeichnet, da es sich von den übrigen Aggregatzuständen fest, flüssig und gasförmig unterscheidet (Goldston 1998). Innerhalb physikalischer Plasmen lässt sich eine Differenzierung zwischen thermischen und nicht-thermischen Plasmen festhalten. Während sich thermische Plasmen in einem sog. thermischen Gleichgewicht befinden und überwiegend hohe Gastemperaturen von 10^3 K aufweisen, wirken nicht-thermische Plasmen im Bereich der Körpertemperatur (Metelmann 2016). Man spricht auch von „Kaltplasma“. Der Einsatz von Kaltplasma in der Medizin stellt ein neues, innovatives und interdisziplinäres Forschungsgebiet dar. Insbesondere in den letzten Jahren gelang Kaltplasma immer mehr in den Fokus des medizinischen Interesses (International Society for Plasma Medicine 2018) und fand durch das zunehmende Verständnis für Plasmen in der Medizin sowie der Entwicklung vieler verschiedener, neuer Plasmaquellen bereits klinische Anwendung. In der Dermatologie bspw., konnte Kaltplasma erfolgreich zur Behandlung von Hautkrankheiten (Heinlin 2011) und chronischen Wunden (Isbary 2010) eingesetzt werden. Aufgrund seiner durchweg positiven Eigenschaften (Kisch 2016), wie seiner bewiesenen antibakteriellen Wirkung (Alkawareek 2012) bei gleichzeitig einfacher Herstellung und nebenwirkungsfreier Applikation (Isbary 2010), stellt Kaltplasma zukünftig einen vielversprechenden neuen Behandlungsansatz für die unterschiedlichsten medizinischen Bereiche dar. Auch für das Fachgebiet der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO) und Kopf- und Halschirurgie eröffnet Kaltplasma viele neue Horizonte.

Um die Anwendungsmöglichkeiten von Kaltplasma im medizinischen Sektor, insbesondere im Fachbereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie, auszuweiten sowie neue therapeutische

Optionen für das erfolgreiche Gelingen des postoperativen klinischen Wundmanagements zu etablieren, beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kaltplasmatherapie. Dies geschieht im Rahmen einer klinisch-prospektiven Interventionsstudie und legt ihren Fokus auf die Applikation von Kaltplasma an frisch angelegten Tracheostomata und den mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestellen von Radialis-Transplantaten.

1.1 Plasmamedizin

Die Plasmamedizin stellt bereits seit vielen Jahren ein neues Forschungsfeld der Medizin dar. Hierbei kommt es zur Nutzung physikalischer Plasmen, genauer, von nicht-thermischen Plasmen, für medizinische Anwendungen. Mit der Gründung der International Society for Plasma Medicine im Jahre 2009 etablierte sich die Plasmamedizin als vollständig eigenständiges und interdisziplinäres Fachgebiet. Dabei steht sie an der Schnittstelle der naturwissenschaftlichen Gebiete der Physik, Biologie und Medizin (Nationales Zentrum für Plasmamedizin 2016). Das Hauptziel der Plasmamedizin ist der Einsatz als neue und vielversprechende Therapiemöglichkeit. Nicht umsonst wird sie auch als neues „allround-Talent“ der Medizin (Laroussi 2009) bezeichnet. Während die meisten Forschungen zu den potentiellen Einsatzmöglichkeiten von Plasma noch in den Kinderschuhen stecken, konnten die antimikrobiellen und wundheilungsfördernden Fähigkeiten von Kaltplasma, bei gleichzeitig sicherer Anwendung, bereits *in vitro* und *in vivo* untersucht und bewiesen werden (Isbary 2010, Maisch 2012, Welz 2015, Hartwig 2016). Mit der erstmaligen Zulassung von Kaltplasmageräten durch das Medizinproduktegesetz im Jahre 2013 wurde schließlich der Weg für die Plasmamedizin in den klinischen Alltag geebnet.

Die vorliegende Arbeit knüpft an dieser Stelle an und zielt auf die Untersuchung der antimikrobiellen und wundheilungsfördernden Wirksamkeit, sowie Sicherheit von Kaltplasma im Bereich des postoperativen klinischen Wundmanagements im Fachgebiet der HNO und Kopf- und Halschirurgie ab.

1.1.1 Der Begriff Plasma

Zunächst jedoch zur grundlegenden Erläuterung des Begriffes „Plasma“. Der Begriff „Plasma“ fällt im allgemeinen Sprachgebrauch meist im Zusammenhang mit den Bereichen der Biologie oder Medizin und beschreibt in diesen ein flüssiges, zellfreies Medium. In der Biologie wird mit dem Begriff Zellplasma ein Medium beschrieben, welches die Zellbestandteile wie die Mitochondrien oder Ribosomen in der Zelle umgibt (Buselmaier 2007). In der Medizin wird unter dem Begriff „Plasma“ meist das Blutplasma abgekürzt. Unter Blutplasma versteht man die flüssigen, zellfreien Blutbestandteile, die sich von den festen Blutzellen wie den Erythrozyten oder Thrombozyten unterscheiden (Klinge 2005). In der Physik hingegen spricht man mit „Plasma“ von einem besonderen, angeregten, bzw. ionisierten Gaszustand. Dieser sog. 4. Aggregatzustand, das „physikalische Plasma“, unterscheidet sich spezifisch von den anderen Aggregatzuständen fest, flüssig und gasförmig (Goldston 1998). Gemein ist allen drei genannten Plasma-Definitionen, dass die in dem jeweiligen „Plasma“ vorhandenen Bestandteile frei beweglich sind.

Wenn nicht ausdrücklich näher bezeichnet, ist im weiteren Verlauf dieser Arbeit mit dem Begriff „Plasma“ stets das physikalische Plasma gemeint.

1.1.2 Physikalisches Plasma

Der Begriff Plasma etablierte sich in der Physik bereits im Jahre 1928. Der US-amerikanische Chemiker, Physiker und Nobelpreisträger Irving Langmuir gab einer von ihm und seinen Mitarbeitern entdeckten Gasentladung, einem Gasgemisch aus verschiedenen Komponenten, den Namen „Plasma“ (Langmuir 1928). Langmuir sah in diesem „Plasma“ große Parallelen zu den ihm bekannten Eigenschaften von Blutplasma. Genau wie im Blutplasma verschiedene Blutzellen oder Erreger transportiert werden, transportierte die neu entdeckte Entladung Teilchen verschiedener Art.

„[...] the discharge acted as a sort of substratum carrying particles of special kinds [...] this reminds him of the way blood plasma carries around red and white corpuscles and germs [...]“ Mott-Smith, ehem. Mitarbeiter Langmuirs, 1971

In der Physik werden vier verschiedene Aggregatzustände der Materie unterschieden (Vgl. Abb. 1). Die drei „klassischen“ Aggregatzustände fest, flüssig und gasförmig, sind sehr geläufig. Wird einem Feststoff Energie zugeführt, kann dieser in eine Flüssigkeit und bei weiterer Energiezugabe in ein Gas umgewandelt werden (Kurzweil 2010). Die Phasenübergänge zwischen diesen Aggregatzuständen gehen mit einer erhöhten Beweglichkeit der enthaltenen Atome und Moleküle einher. Im Gaszustand sind diese frei beweglich. Wird auch einem Gas weiter hohe Energie hinzugefügt, bspw. durch thermische Energie (Wärme) oder elektrische Energie (elektrische Felder), kommt es zu einer Ionisierung der Gasteilchen und zur Überführung des Gases in den nächsten Aggregatzustand (Langmuir 1928). Das Gas liegt aufgrund seines hohen Energiegehaltes nun ionisiert vor und besteht aus einem Gemisch von Elektronen, geladenen Ionen, Radikalen und Neutralteilchen. Physikalisches „Plasma“, der weniger bekannte 4. Aggregatzustand, ist entstanden.

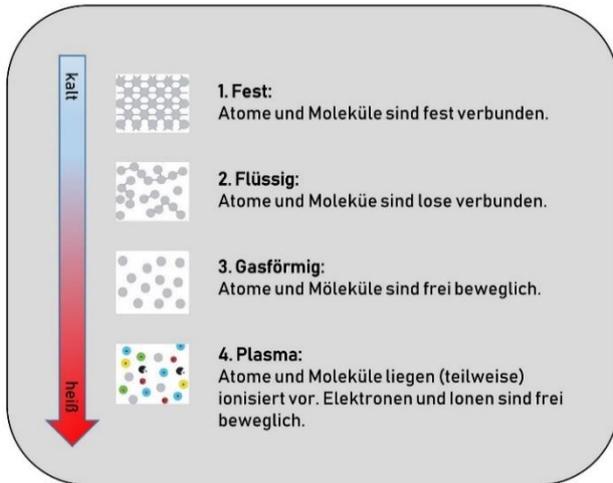


Abbildung 1: Die vier Aggregatzustände der Physik (modifiziert nach Plasmatrete GmbH 2014)

1.1.3 Plasmaarten

Physikalische Plasmen gilt es anhand verschiedener Kriterien zu unterscheiden. Zum einen kann man anhand ihres Vorkommens bzw. ihrer Entstehung natürlich vorkommende Plasmen von künstlich produzierten Plasmen unterscheiden (Janzen 1992). Natürlich vorkommende Plasmen sind terrestrische und astrophysikalische Plasmen. Man geht davon aus, dass sich mehr als 95% der Materie des Universums im Plasmazustand befinden. Neben unserer Sonne, einem riesigen Plasmaball, kommen natürliche Plasmen bspw. in Blitzgewittern vor (Gurnett 2005). Künstlich produzierte Plasmen finden sich z.B. in Leuchtstoffröhren, Energiesparlampen oder Reklametafeln. Auch für medizinische Zwecke kann Plasma nach Bedarf künstlich generiert werden (Hartel 2011).

Eine weitere Unterscheidung ist anhand der vorherrschenden Wirktemperaturen physikalischer Plasmen vorzunehmen. Neben thermischem bzw. heißem Plasma existiert nicht-thermisches bzw. kaltes Plasma (auch: Kaltplasma). Thermische Plasmen befinden sich in einem thermischen Gleichgewicht, das bedeutet die Temperaturen der vorhandenen Elektronen, Ionen und Neutralteilchen sind gleich. Sie entstehen bei weitgehend vollständiger Ionisation, ihre Temperaturen liegen im Bereich mehrerer Tausend Kelvin (Cravens 2004). Nicht-thermische Plasmen befinden sich nicht in einem thermischen Gleichgewicht. Hinsichtlich der Temperaturen erfolgt bei ihnen folgende Abstufung: Elektron > Ion > Neutralteilchen. In nicht-thermischen Plasmen erfolgt nur eine partielle Ionisierung. Zudem müssen sie durch Energiezufuhr von außen aufrechterhalten werden. Kaltplasma arbeitet im Spektrum der Körpertemperatur bei Temperaturen von ca. 35-45°C (Conrads 2000).

Da es sich bei der Plasmamedizin um eines der modernsten Gebiete der Medizin handelt, hat sich für das o.g. nicht-thermische, kalte Plasma bisher noch kein allgemeingültiger, feststehender Terminus etablieren können. Je nach Literatur wird synonym von kaltem Plasma, kaltem atmosphärischen Plasma, kaltem Atmosphärendruckplasma, körperwarmen Plasma, Cold Atmospheric Pressure Plasma (engl.) oder CAP

gesprochen. Im Rahmen dieser Arbeit soll im weiteren Verlauf der Übersicht halber allein der Begriff Kaltplasma fortgeführt werden.

1.1.4 Plasmazusammensetzung

Plasma setzt sich aus einer Vielzahl an Komponenten zusammen. Metelmann bezeichnet es daher sehr treffend als ein „Gasgemisch“ oder einen sog. „Gas-Cocktail“ (Metelmann 2016) aus verschiedenen Zutaten (Vgl. Abb. 2). Als erste „Zutat“ dieses Plasma-Cocktails seien die frei beweglichen Elektronen, sowie ionisierten Atome und Moleküle genannt, welche bei der Überführung eines Ausgangsgases in den 4. Aggregatzustand entstehen (Vgl. Kap. 1.1.2). Des Weiteren besteht Plasma aus elektronenneutralen reaktiven Spezies, den sog. freien Radikalen. Diese reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und reaktiven Stickstoffspezies (RNS) können wie die Elektronen und Ionen Interaktionen eingehen. Im Rahmen der Ionisierung des Ausgangsgases kommt es des Weiteren zur Emission elektromagnetischer Strahlung. UV-Strahlung (UVA, UVB, UVC) und sichtbares Licht stellen weitere Komponenten des Plasma- „Cocktails“ dar. Auch Hitze bzw. Wärmestrahlung ist in Kaltplasma enthalten (Heinlin 2011, von Woedtke 2013). Die genaue Plasmazusammensetzung kann variieren und ist dabei von der eingesetzten Energie, der Zusammensetzung des Ausgangsgases sowie den verwendeten Druckverhältnissen abhängig. Des Weiteren haben die einzelnen Komponenten unterschiedlich starke Wirkungen. So nehmen v.a. die UV-Strahlung und die reaktiven Spezies ROS und RNS in ihrer Bedeutung eine Sonderstellung ein (Nationales Zentrum für Plasmamedizin 2014).

Die dargestellten verschiedenen Komponenten finden separat teilweise schon länger im medizinischen Bereich Anwendung. So wurde Ozon beispielsweise bereits in der Wundversorgung (Al-Saadi 2016), UV-Strahlung für Photo- und Photochemotherapien (Rác E 2017) und elektrische Felder zur elektrischen Nervenstimulationen erfolgreich eingesetzt. Neuartig für die Therapien der Plasmamedizin ist, dass alle o.g. Komponenten im Zuge des Kaltplasma- „Cocktails“ gleichzeitig zur Anwendung kommen. Bislang konnte diese simultane Anwendung durchweg positive Erfolge verbuchen (Vgl. Kapitel 1.1.5). Dennoch müssen auch immer potentiell negative Auswirkungen in Betracht gezogen werden. Die geschilderte Anwendung als Plasma- „Cocktail“ bedeutet auch, dass eine Steuerung der einzelnen „Zutat“-Konzentrationen nicht möglich ist. Die WHO hat daher genaue Grenzwerte für die jeweiligen Komponenten herausgegeben. Werden diese eingehalten, kann nach bisherigem Forschungsstand eine gefahrlose Kaltplasmaapplikation gewährleistet werden (Daeschlein 2012) (Vgl. Kap. 1.1.5).

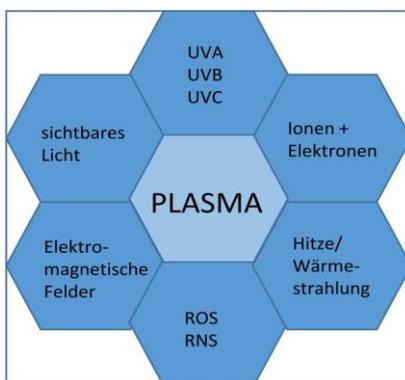


Abbildung 2: Relevante Komponenten der Plasmazusammensetzung (modifiziert nach terraplasma GmbH 2020)

1.1.5 Generierung von Kaltplasma

Durch die Mittel neuester Techniken ist es in den letzten Jahren möglich geworden, Kaltplasma nach Bedarf zu generieren. Dafür stehen verschiedene Methoden, die sich in der Form ihrer Entladung unterscheiden,

zur Verfügung. Der generelle Mechanismus der Plasmaentstehung wurde in Kapitel 1.1.2. bereits kurz angesprochen. Möchte man ein Ausgangs- bzw. Trägergas in ein Plasma verwandeln, führt man diesem eine hohe Energie zu. Neben thermischer Energie in Form von Wärme kann dies in Form elektrischer Leitung, z.B. durch Anlegen eines elektrischen Feldes, erfolgen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass man zur Kaltplasmaherstellung, je nach Gasdruck und Frequenz des elektrischen Feldes, verschiedene Plasma-Produktionsmechanismen unterscheidet. So gibt es die Methoden der Glimmentladung, der Coronarentladung, der Plasmajets, sowie der Dielektrisch Behinderten Entladung (Laroussi 2007, Shimizu 2008). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit fand die sog. Glimm- oder auch Mikroentladung Anwendung. Daher soll diese Entladungsmethode im Folgenden kurz näher erläutert werden (Vgl. Abb. 3). Für die Entstehung von Kaltplasma ist ein Trägergas als Ausgangsmedium notwendig. Für die Methode der Glimmentladung kann die Umgebungsluft als Trägergas genutzt werden. Diese setzt sich zu 78,084% aus Stickstoff, zu 20,946% aus Sauerstoff, zu 0,934% aus Argon und zu 0,036% aus Aerosolen und Spurengasen zusammen (Stöcker 2007). Glimmentladungen lassen sich unter Atmosphärendruck generieren. Um den Prozess der Kaltplasmagenerierung zu beginnen, wird zwischen zwei Elektroden (Kathode und Anode) durch Anlegen einer Gleichspannung in einem evakuierten Gasbehälter eine Plasmaentladung gezündet. An der Kathode werden freie Elektronen erzeugt, die in dem entstehenden elektrischen Feld zur Anode hin beschleunigen und mit neutralen Molekülen zusammenstoßen. Im Rahmen dieser Elektronenstöße verlieren die Elektronen einen Teil ihrer Energie und es kommt zu einer Energieübertragung auf das Gas (Stoßionisation). Die angeregten Gasteilchen werden zu Ionen, die Neutralteilchen werden zur Schwingung angeregt. Durch weitere Stöße von Ionen, Elektronen und Photonen kommt es zu einer sekundären Emission von Elektronen. Diese werden im elektrischen Feld stark beschleunigt und verfügen über genug Energie um weitere Ionisationsprozesse einzuleiten (Schroer 1994). In dieser Entladung können dann die in Kapitel 1.1.4 beschriebenen Kaltplasmabestandteile entstehen. Der genaue Wirkmechanismus des im Zuge dieser Arbeit verwendeten Gerätes wird in Verlauf in Kapitel 3.11 ausführlich dargestellt.

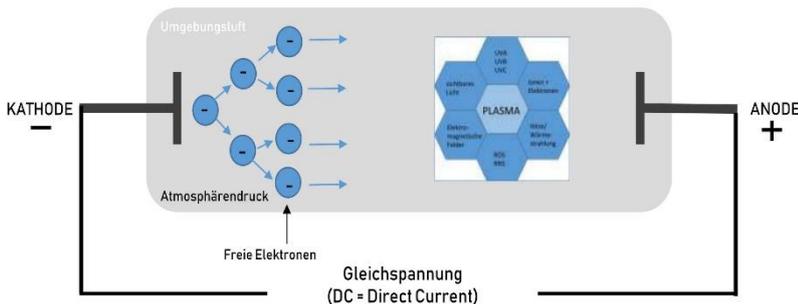


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des Entladungsmechanismus der Glimmentladung (Sziegoleit 2018)

1.1.6 Eigenschaften von Kaltplasma

Physikalische Plasmen konnten bereits in verschiedenen medizinischen Feldern Anwendung finden. Nachdem sie zunächst v.a. zur Sterilisation medizinischer Geräte oder zur Kauterisation von Gewebe eingesetzt wurden (Gindsberg 2002, Morrison 1977), erweiterte sich mit der Entdeckung von Kaltplasma der Einsatz von Plasmen in der Medizin. Initial erfolgte zunächst der Einsatz von Kaltplasma in der medizinischen Hygiene als neues Verfahren zur Desinfektion unbelebter und biologischer Oberflächen (Moisan 2001). Auch im Anwendungsfeld der Zahnmedizin zeigten sich Kaltplasmaanwendungen erfolgreich. Chronische dentale Erkrankungen konnten erfolgreich therapiert und Zähne geblichen werden (Lee 2009). Zudem fand Kaltplasma erfolgreichen Einsatz in der Dermatologie. Neben Behandlungen zur Verjüngung (Potter 2007) gelang eine erfolgreiche Anwendung zur Behandlung chronischer Wunden (Isbary 2010).

Einige besondere Eigenschaften von Kaltplasma wurden bereits angesprochen. Kaltplasma kann unter Atmosphärendruck und mittels Umgebungsluft generiert werden und ist so in seiner Anwendung einfach übertragbar. Des Weiteren arbeitet Kaltplasma mit vergleichsweise geringen Wirktemperaturen im Spektrum der Raumtemperatur bzw. der menschlichen Körpertemperatur. Dabei verfügt es dennoch über eine sehr

hohe Reaktivität, welche gewöhnlich nur bei bedeutend höheren Temperaturen zu vermuten wäre. Zusätzlich verfügt Kaltplasma über eine hohe Gewebeverträglichkeit, welche die Anwendung auf hitzesensiblen Oberflächen wie der menschlichen Haut- und Schleimhaut erlaubt (Isbary 2011). Bei Kaltplasma handelt es sich um ein gasförmiges Medium. Dies ermöglicht ein großes Indikationsspektrum mit Anwendungsmöglichkeit an fast allen Körperstellen (Kim 2014).

Im Folgenden soll das Augenmerk nun vertiefend auf drei Eigenschaften des Kaltplasmas gelegt werden, welche ihm ein Alleinstellungsmerkmal verleihen und im Zuge dieser Arbeit als besonders relevant erachtet werden.

Kaltplasma wirkt antimikrobiell.

Der tunesisch-amerikanische Wissenschaftler Mounir Laroussi berichtete bereits im Jahre 1996 erstmals von der erfolgreichen Abtötung von Mikroorganismen mittels Niedertemperaturplasma (Laroussi 1996). Die genauen Mechanismen dieser antimikrobiellen Wirkung sind bis heute noch nicht abschließend geklärt. Nach bisherigem Wissenstand führt ein Zusammenspiel aus physikalischen und biologischen Mechanismen zu der speziellen Plasmawirkung. Die in Kapitel 1.1.3. erwähnten Kaltplasmakomponenten ROS und RNS nehmen physikalisch eine bedeutende Rolle ein. Biologisch kommt es durch Kaltplasmaanwendungen über Aufladung zu Schädigung zellulärer Prozesse, wie bspw. der bakteriellen DNA oder Zellmembran (Kong 2009). Bisherige Forschungsergebnisse bestätigen eine Wirksamkeit von Kaltplasma gegen grampositive, gramnegative sowie Biofilm-produzierende Bakterien (Joaquin 2009, Sladek and Stoffels 2005, Venezia 2009), gegen Viren (Zimmermann. 2011), gegen Pilze (Maisch 2012) und gegen Sporen (Hong 2009). Gerade im Zeitalter immer weiter fortschreitender Antibiotikaresistenzen stimmt die Tatsache der breiten antibakteriellen Wirkung von Kaltplasma hoffnungsvoll. Des Weiteren konnte in einer Studie zur Untersuchung der natürlichen und erworbenen Resistenz von Bakterien gegenüber Kaltplasma keinerlei Resistenz nachgewiesen werden (Heinlin 2011). Der antibakterielle Effekt von Kaltplasma scheint ausnahmslos resistenzfrei und auch gegen die gefährlichen und gefürchteten multiresistenten Erreger (z.B. MRSA) wirksam zu sein (Daeschlein 2012, Ehlbeck 2011, Maisch 2012).

Kaltplasma wirkt wundheilungsfördernd.

Eine weitere bedeutende Eigenschaft von Kaltplasma ist die Förderung der Wundheilung. In einer Studie zur Anwendung von Kaltplasma an chronischen Wunden venöser Ulcera der Unterschenkel konnten signifikante Verbesserungen der Wundheilung erzielt werden. Hierbei erfolgte die Anwendung von Kaltplasma zusätzlich zur klassischen Wundversorgung und führte neben der Reduktion der lokalen Bakterienlast v.a. zu einer Stimulation regenerativer Heilungsprozesse (Isbary 2010). Weiterhin konnte ebenfalls eine erfolgreiche Kaltplasmaanwendung im Zusammenhang mit der Hautkrankheit Atopisches Ekzem beobachtet werden. Nach einer 30-tägigen Kaltplasmatherapie verbesserten sich Wundheilung und Hautrötung signifikant. Auch Schwellung und Juckreiz konnten deutlich reduziert werden (Heinlin 2011).

Die wundheilungsfördernde Wirkung von Plasma beruht auf einer Steigerung der Durchblutung durch Gewebestimulation. Kaltplasma hat außerdem einen Effekt auf den pH -Wert und säuert Wunden im Rahmen der Behandlung an. Das saure Milieu wird durch die reaktiven Sauerstoffspezies erreicht und hemmt das Bakterienwachstum.

Kaltplasma wirkt sicher und nebenwirkungsfrei.

Die dritte bedeutende Eigenschaft von Kaltplasma ist seine sichere und nach derzeitigem Stand nebenwirkungsfreie Anwendung. Bisher konnten keinerlei unerwünschte Nebeneffekte oder Probleme der Sicherheit im Zusammenhang mit Kaltplasmaapplikationen beobachtet werden (Lademann 2009, Daeschlein 2012). Des Weiteren ist die Wirkung des Kaltplasmas selektiv. Eine Schädigung gesunder Zellen bleibt aus. Dies ist ein großer Vorteil der Kaltplasmatherapie und liegt in der höheren Toleranz gesunder Zellen gegenüber den Effekten der Kaltplasmabehandlung begründet (Daeschlein 2012).

1.2 Maligne Tumore des Kopf- und Halsbereiches

1.2.1 Definition und Histologie

Hinter dem Begriff maligne Kopf- und Halstumore (KHT) verbirgt sich eine heterogene Gruppe bösartiger Erkrankungen, lokalisiert im oberen Aerodigestivtrakt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) differenziert diese bösartigen Neubildungen der anatomisch und überwiegend auch funktionell zusammenhängenden Regionen im Rahmen der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10). Neben Neubildungen der Nase und Nasennebenhöhlen, der Lippen und der Mundhöhle werden v.a. Neoplasien des Pharynx (Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx) sowie des Larynx unterschieden. Auch Tumore des äußeren Halses, insbesondere der Schilddrüse werden zu den KHT gezählt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2016).

Mit einem Anteil von über 90% dominiert bei den malignen Tumoren des Kopf- und Halsbereiches histologisch das Plattenepithelkarzinom, auch SCCHN (squamous cell cancer of head and neck) (Zentrum für Krebsregisterdaten 2012, Osman 2010). Auch Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome, Lymphoepitheliome, Sarkome, Lymphome oder Melanome kommen, wenn auch deutlich seltener, vor (Cooper 2009, Napier und Speight 2008). Eine rare Sonderstellung unter den KHT nimmt mit einem Anteil von ca. 3-5% aller malignen Erkrankungen der sog. Cancer of Unknown Primary (CUP) ein. Bei diesem bleibt, trotz histologischer Sicherung einer Metastase, der Fund des Primärtumors aus (Abbruzzese 1994, Economopoulou 2015, Kamposioras 2013).

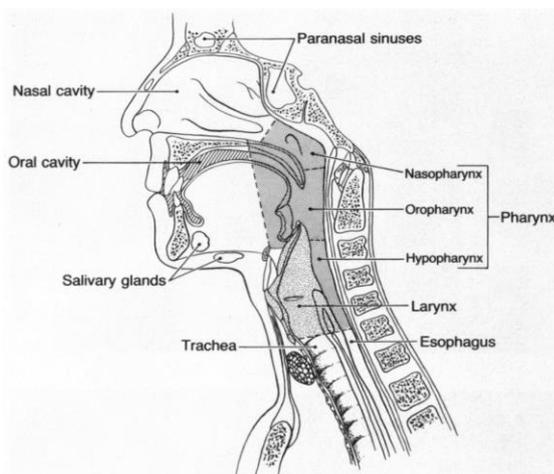


Abbildung 4: Anatomische Darstellung des oberen Aerodigestivtraktes in der Sagittalebene (Vokes 1993)

1.2.2 Epidemiologie

Mit einer weltweiten jährlichen Erkrankungszahl (Inzidenz) von etwa 680.000 Menschen (Pezzuto 2015), rangieren maligne KHT auf dem sechsten Platz der weltweit häufigsten Malignome (Parkin 2005, Parkin 1998, Haddad und Shin 2008). Hierbei variiert die Inzidenz der verschiedenen Tumortypen abhängig von der geographischen Lage, der Population und der Stärke der Exposition gegenüber verschiedenen Risikofaktoren (Vgl. Abb.5) (Pezzuto 2015, Ferlay 2015).

Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2013 ca. 13.000 Männer und 4.500 Frauen an einem malignen Tumor des Kopf- und Halsbereiches. Ordnet man diese Zahlen in die Kategorie der Häufigkeit von Krebserkrankungen in Deutschland ein, liegen die malignen KHT bei Frauen auf dem sechzehnten, bei Männern auf dem siebten Rang (Bertz 2006).

Population	Lip and oral cavity			Larynx			Other pharynx			Nasopharynx		
	cases	crude rate	ASR	cases	crude rate	ASR	cases	crude rate	ASR	cases	crude rate	ASR
Africa	17,276	1.6	2.6	8,671	0.8	1.4	5,297	0.5	0.8	8,293	0.8	1.1
Eastern Africa	6,998	2.0	3.6	2,167	0.6	1.2	1,473	0.4	0.8	3,138	0.9	1.5
Southern Africa	1,871	3.2	4.0	1,217	2.1	2.7	1,176	2.0	2.5	132	0.2	0.2
Middle Africa	1,764	1.3	2.6	470	0.4	0.8	793	0.6	1.1	765	0.6	0.9
Northern Africa	3,804	1.8	2.3	3,569	1.7	2.2	1,232	0.6	0.7	2,979	1.4	1.6
Western Africa	2,839	0.9	1.5	1,248	0.4	0.7	623	0.2	0.3	1,279	0.4	0.5
Asia	168,850	4.0	3.8	77,505	1.8	1.8	80,013	1.9	1.8	70,108	1.6	1.6
Eastern Asia	38,077	2.4	1.7	26,075	1.6	1.2	15,325	1.0	0.7	36,420	2.3	1.8
South-Central Asia	108,651	6.0	7.3	36,746	2.0	2.6	54,682	3.0	3.8	6,184	0.3	0.4
South-Eastern Asia	18,071	3.0	3.2	8,259	1.4	1.5	8,898	1.5	1.6	25,596	4.2	4.3
Western Asia	4,051	1.7	2.1	6,425	2.7	3.6	1,108	0.5	0.6	1,908	0.8	0.9
Europe	61,416	8.3	4.8	39,921	5.4	3.2	34,094	4.6	2.9	4,172	0.6	0.4
Central and Eastern Europe	23,765	8.1	5.0	16,493	5.6	3.6	11,588	3.9	2.6	1,628	0.6	0.4
Northern Europe	7,795	7.8	4.4	3,464	3.5	1.9	3,438	3.4	2.1	430	0.4	0.3
Southern Europe	11,545	7.3	3.9	10,536	6.7	3.7	4,868	3.1	1.9	1,140	0.7	0.5
Western Europe	18,311	9.7	5.5	9,428	5.0	2.7	14,200	7.5	4.5	974	0.5	0.3
Latin America and Caribbean	20,633	3.4	3.3	16,481	2.7	2.7	8,859	1.5	1.5	1,639	0.3	0.3
Northern America	28,567	8.1	5.1	13,474	3.8	2.4	13,249	3.8	2.5	2,278	0.6	0.5
Oceania	3,631	9.6	7.4	825	2.2	1.6	875	2.3	1.8	201	0.5	0.5

Abbildung 5: Geschätzte Zahl neuer Krebsfälle bei Frauen und Männern weltweit; pro 100.000; in 2012 (Pezzuto 2015, Ferlay 2015)

Das mittlere Erkrankungsalter lag hierbei bei den Frauen bei 66,2, bei den Männern bei 63,8 Jahren (Haberland 2004). Zum Tod führte die Diagnose eines malignen KHTs in 2013 bei 5.500 Männern und 1.700 Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut 2016, El-Husseiny 2000). Bei den Frauen konnte seit den 1990er Jahren langfristig ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit an KHT beobachtet werden. Bei den Männern blieben die Raten a.e. stabil (Vgl. Abb. 6 und 7).

Aufgrund des demografischen Wandels und der steigenden Erkrankungsraten bei Frauen wird bis 2022 mit einem weiteren deutlichen Anstieg der Erkrankungszahlen gerechnet (Zentrum für Krebsregisterdaten 2016).

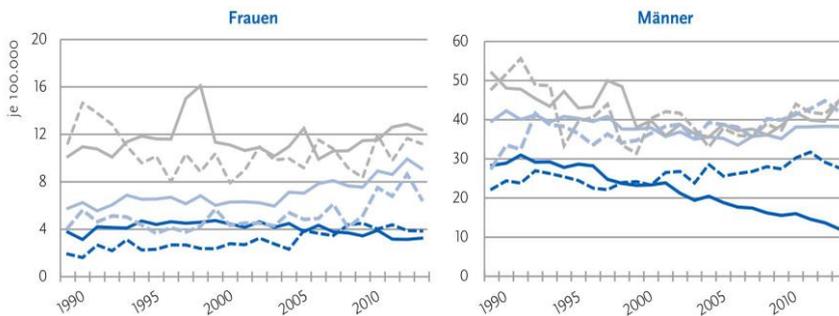


Abbildung 6: Altersstandardisierte Sterberaten für maligne KHT nach alten/neuen Bundesländern, Altersgruppen und Geschlecht (Zentrum für Krebsregisterdaten 2016)

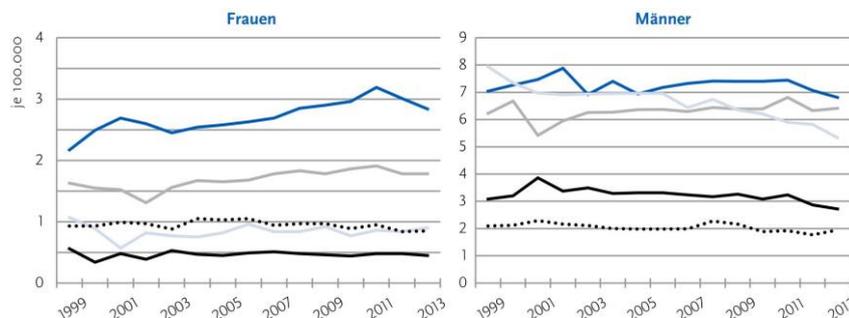


Abbildung 7: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für maligne KHT nach Lokalisation und Geschlecht (Zentrum für Krebsregisterdaten 2016)

1.2.3 Ätiologie

Für die Entstehung maligner KHT ist ein multifaktorielles Geschehen ursächlich. Neben exogenen Noxen sind auch endogene Risikofaktoren an der Ätiopathogenese der malignen Neoplasien im Kopf- und Halsbereich beteiligt. Unter den exogenen Risikofaktoren nehmen übermäßiger Nikotin- und Alkoholkonsum die Vorreiterstellung ein (Perkins 2001, Talamini 2002, Pezzuto 2015). Diese beiden Faktoren können als verhaltensbedingte Hauptrisikofaktoren zusammengefasst werden (Bootz 2000) und verursachen v.a. Tumore der Mundhöhle und des Rachens. 72% der KHT stehen im Zusammenhang mit Nikotin- und Alkoholkonsum. Nikotin allein trägt hierbei einen Anteil von 33% (Hashibe 2007), die Kombination von Nikotin und Alkohol einen Anteil von 35%. Alkohol allein ist epidemiologisch in 4% der Fälle für die Entstehung eines malignen KHTs verantwortlich.

Für die in Tabakrauch enthaltenen Bestandteile wie die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe oder N-Nitrosoamine, konnten zytotoxische, mutagene und karzinogene Eigenschaften festgestellt werden, die zu genetisch irreparablen Veränderungen führen (Tonini 2013). Es konnte bewiesen werden, dass Raucher bis zu sechsmal häufiger an malignen KHT erkranken als Nichtraucher (Aldington 2008, Marshall 1992). Dabei steigert eine zunehmende Dosis des Tabakkonsums, in kausalem Zusammenhang auch das Risiko für die Entstehung maligner Tumore.

Auch übermäßiger Ethanol-Konsum führt u.a. über seinen Metaboliten Acetaldehyd zu toxischen, mutagenen und karzinogenen Eigenschaften. Als Kokarzinogen beschleunigt Alkohol die Tumorpromotion und – initiation und beeinflusst die zellulären Reperaturmechanismen negativ (Riedel 2004). Zusätzlich zum Nikotinabusus erfolgreicher Alkoholkonsum potenziert das Risiko an malignen Neubildungen des Mundes oder des Rachens zu erkranken (Marshall 1992).

Für die Entstehung einiger Tumorentitäten des Kopf- und Halsbereiches wird auch die Bedeutung von Viren als karzinogener Faktor zunehmend verstanden. Neben dem Humanen Papillomavirus (HPV), welches im Zusammenhang mit Oropharynx-Tumoren steht, sei das Epstein-Barr-Virus (EBV) genannt, welches im Rahmen einer chronischen Infektion eine Rolle bei der Entstehung von Nasopharynxkarzinome spielt (Pezzuto et al. 2015, Tsao 2017).

Weitere maßgebliche exogene Risikofaktoren für die Entstehung von malignen KHT sind die berufliche Exposition gegenüber karzinogenen Schadstoffen wie Holzstäuben oder bestimmten Chemikalien (Asbest, Nickel oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen) (Robert Koch Institut 2015, Maier 1999), eine unzureichende Mundhygiene, mechanische Irritationen oder eine mangelhafte Ernährung (Robert Koch Institut 2015)

1.2.4 Therapie

Für jeden Patienten, der an einem malignen KHT erkrankt, wird zunächst ein Staging, eine ausführliche Diagnostik zur Feststellung des Ausbreitungsgrades des Tumors, durchgeführt. Auf dieser Basis erfolgt danach die Anpassung eines individuellen Therapieregimes. Neben Radiotherapien spielt hierbei v.a. hinsichtlich eines kurativen Therapieansatzes die initiale operative Tumoresektion eine herausragende Rolle (Bootz 2000).

Zur Entfernung maligner KHT stehen verschiedene operative Verfahren zur Verfügung, welche sich u.a. in Wahl des Zugangsweges zum Tumor oder Wahl des Instruments (Laser, elektrisches Messer, Skalpell) unterscheiden. Ziel des kurativen Vorgehens im Rahmen der operativen Resektion ist die vollständige Entfernung des Primärtumors im Rahmen einer sog. „enbloc“-Resektion. Hierbei handelt es sich um die Resektion des Tumors inklusive benachbarter Strukturen, wie bspw. befallener Lymphknoten, in einem Stück und unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes. Dieser kann je nach Tumorentität variieren. Anzustreben ist die vollständige sog. R0-Resektion des Tumors mit histopathologisch tumorfreien Resektionsrändern.

1.2.4.1 Defektdeckung mittels eines Radialis-Transplantates

Ausgedehnte, vollständige R0-Tumorresektionen im Rahmen der chirurgischen Therapie maligner KHT führen mitunter zu funktionell beeinträchtigenden Gewebedefekten. Diese können mit körpereigenem Gewebe in Form verschiedener plastischer Rekonstruktionsverfahren wieder gedeckt und verschlossen werden. In diesem Zusammenhang ist die Verwendung sog. Lappenplastiken eine favorisierte Methode. Unter einer Lappenplastik versteht man definitionsgemäß die Übertragung eines mobilisierbaren, definierten Gewebeverbandes einer Region auf eine andere Region des gleichen Patienten. Dies entspricht somit dem Prinzip einer autologen Transplantation. Für den Einsatz in der Versorgung o.g. Gewebedefekte nach Resektion maligner KHT sind verschiedene spezifische Lappenplastiken (Betz 2009, Song 2007), wie bspw. die freie Lappenplastik des volaren Unterarmes einsetzbar. Das aus dieser Region entnommene Transplantat führt, nach seiner Gefäßversorgung benannt, auch die Namen radialer Unterarmplastiken oder Radialis-Transplantat (Vicente et al. 2008, Harréus 2010). Im Folgenden soll allein der Begriff Radialis-Transplantat fortgeführt werden.

Das Radialis-Transplantat gehört zu den freien mikrovaskulären Transplantaten (engl. Microvascular free flap/MVFFs). Es wird vollständig von seiner Entnahmestelle an der Unterarminnenseite getrennt und „frei“ auf eine weiter entfernte Region, wie beispielsweise die Kopf-Hals-Region, übertragen. Der zuvor freipräparierte und mobilisierte Gefäßstiel mit der namensgebenden Arteria Radialis sowie begleitender Venen, wird über mikrochirurgische Gefäßanastomosen an die Blutversorgung der Kopf-Hals-Region angeschlossen (Vgl. Abb. 8). Aufgrund seiner besonderen funktionellen und ästhetischen Eigenschaften spielt das Radialis-Transplantat gerade in der Kopf- und Halschirurgie eine bedeutende Rolle. Die Haut des volaren Unterarmes ist kaum behaart und im Vergleich zur Armaußenseite geschmeidig, weich und relativ dünn. Dies erleichtert im Rahmen der Defektdeckung nach Tumorresektion ein gutes Modellieren und ein genaues Anpassen des Radialis-Transplantates an das zuvor entstandene Wundgebiet (Evans 1994, Issing 1996, Lamberty 1982). Gleichzeitig ist das Radialis-Transplantat trotz seiner geringen Dicke mechanisch belastbar und kann nach erfolgreicher Transplantation mitunter auch funktionelle Aufgaben, wie die Unterstützung des Schluckaktes, erfüllen. Des Weiteren ist das Radialis-Transplantat auch aus mikrochirurgischer Sicht für die Defektdeckung in der Kopf-Hals-Region sehr gut geeignet. Die zu entnehmenden Gefäße (A. und V. Radialis) verfügen über einen langen und häufig kaliberstarken Gefäßstiel (Vgl. Abb. 8). Dies erleichtert die Anastomosenanlage mit Anschluss an die Blutgefäße der Empfängerregion (Lvoff 1998, Muhlbauer 1982, Riediger 2000). Die Gefäßversorgung des Unterarmes und der Hand bleibt postoperativ bei den meisten Patienten aufgrund vieler kollateraler Durchblutungswege über die A. ulnaris und den Arcus palmaris profundus unbeeinflusst. Präoperativ ist jedoch immer der sog. Allen-Test oder ein anderes etabliertes Messverfahren zur Überprüfung eines adäquaten Kollaterallennetzes durchzuführen.

Den genannten positiven Eigenschaften steht die postoperativ erhöhte Morbidität des Entnahmebetts des Radialis-Transplantates gegenüber. Nach der Transplantatentnahme bleibt ein Sekundärdefekt zurück, welcher bspw. mit Vollhaut der Leistenregion gedeckt wird (Näheres in Kapitel 3.6). Dieses Vollhauttransplantat der Leistenregion verfügt nicht über eine eigene Blutversorgung, sondern wird per Diffusion durch das entstandene Wundbett der Transplantat-Entnahmestelle ernährt. Dieses ist nach der Hebung des Radialis-Transplantates oft schlecht vaskularisiert. Es resultieren Wundheilungsstörungen oder es kommt zu signifikanten Verzögerungen der Wundheilung der transplantierten Vollhaut (Bardsley 1990; Brown 1996). Neben unbefriedigenden kosmetischen Ergebnissen, können auch funktionelle Einschränkungen auftreten. Diese entstehen durch Verwachsungen und Adhäsionen freiliegender Sehnen und führen zu Bewegungseinschränkungen der Hand- und Unterarmmuskulatur (Ho 2006). Auch kann es zu Nekrosen oder Entzündungen kommen. In seltenen Fällen kommt es zu einem vollständigen Versagen des Vollhauttransplantates, sodass eine Revisionsoperation mit erneuter Vollhauttransplantation zur Defektdeckung nötig wird (Vaughan 1990).

Eine Lösung um die genannten postoperativen Komplikationen der Wundheilung an der Entnahmestelle des Radialis-Transplantates vollständig zu vermeiden, ist bislang nicht gefunden. Eine Optimierung des postoperativen klinischen Wundmanagements ist daher nach wie vor anzustreben.



Abbildung 8: Operationsablauf mit Resektion eines malignen KHTs (A,B), Hebung und Anschluss des Radialis-Transplantates an die Kopf-Hals-Region (C-D), sowie Defektdeckung des Entnahmebettes mittels Vollhaut aus der Leiste (E) (Xiaoqiang Z et al. 2017)

1.2.4.2 Chirurgische Anlage eines Tracheostomas

Aus der geschilderten chirurgischen Therapie der malignen KHT resultieren postoperativ Gefahren für das Überleben der Patienten. Dabei stellt v.a. das Anschwellen des Operationsgebietes mit Einfluss auf das regelrechte Atmen und Schlucken eine Einschränkung lebenswichtiger Funktionen dar. Im schlimmsten Fall kann es durch die Schwellung zu einer kompletten Verlegung der oberen Atemwege mit akutem Erstickungstod führen. Daher wird intraoperativ bei entsprechender Indikation eine konventionelle offene Tracheotomie durchgeführt. Dies sichert postoperativ, unabhängig vom Schwellungsgrad des Operationsgebietes, zuverlässig die Atmung der Patienten.

Der Begriff Tracheotomie beschreibt zunächst lediglich die Eröffnung der Luftröhre (van Aken 2014). Im Rahmen einer Tracheostomie kommt es zur Bildung eines Tracheostomas, der Schaffung einer sog. kutanen Anastomose und somit einer temporären oder permanenten Verbindung der Luftröhre (Trachea) nach außen. Durch das Einsetzen einer Trachealkanüle wird das frisch angelegte Tracheostoma stabilisiert. Intraoperativ wird die Kanüle mit einem Band oder einer Hautnaht fixiert, um einem akzidentellen Herausrutschen vorzubeugen (Vgl. Kap. 3.5)

Die Tracheostomie mit Tracheostomaanlage ist mit einem erhöhten postoperativen Komplikationsprofil verbunden (Viau F, Lededente A, Le Tinier JY 1988). Es kann zu Entzündungen, Dehiszenzen, Wundheilungsstörungen, Ulzerationen oder auch Drucknekrosen kommen. Diese Komplikationen führen im stationären Verlauf zu Problemen im Rahmen des Kanülenwechsels. Es resultieren vermehrtes Verschlucken sowie Aspirationen. Nicht selten verlängert sich so der stationäre Aufenthalt der Patienten.

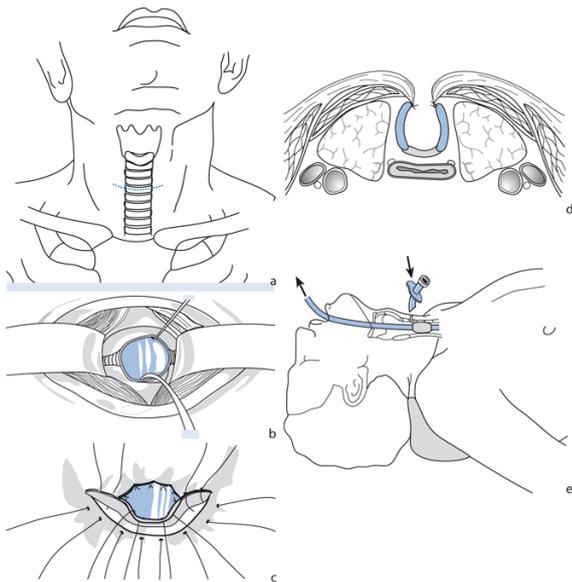


Abbildung 9: Konventionell-chirurgisches Vorgehen der Tracheostoma-Anlage (Thieme 2016)

1.3 Wundheilung

Eine zeitgerechte und vollständige Wundheilung steht v.a. in chirurgischen Fachrichtungen im Mittelpunkt des medizinischen Interesses. Gleichzeitig stellen Wundheilungsprobleme die Behandelnden im klinischen Alltag immer wieder vor Herausforderungen. Für einen optimalen, zeit- und phasengerechten Wundverlauf ist insbesondere die Vermeidung von Wundinfektionen von größter Bedeutung. Wie bereits in Abschnitt 1.2.4.1 und 1.2.4.2. erwähnt, kommt es auch im HNO-Bereich im Rahmen des postoperativen Wundmanagements frisch angelegter Tracheostomata sowie der Entnahmestelle von Radialis-Transplantaten mitunter zu Verzögerungen der Wundheilung.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über das Organ Haut mit seinem Aufbau und seinen Funktionen gegeben werden. Eine kurze Beschreibung der regelrechten Wundheilung sowie die Definition des Begriffes Wunde schließen daran an.

1.3.1 Aufbau und Funktion der Haut

Die Haut ist mit einer Gesamtfläche von ca. 2 m² das größte Organ des Menschen. In Abbildung 10 ist der Schichtaufbau der Haut schematisch dargestellt. Kurz zusammengefasst lässt sich der komplexe Hautaufbau wie folgt beschreiben (McGrath 2004). Nach außen ist die Haut durch die Epidermis (Oberhaut) begrenzt. Diese besteht aus vier nicht durchbluteten Schichten. Die oberflächlichste Schicht ist das Stratum Corneum. Diese sog. Hornschicht hat die Fähigkeit, sich ca. alle 8 Tage zu erneuern. Eine Basalmembran trennt als zusätzliche fünfte Schicht das vielschichtige Plattenepithel der Epidermis von der sich anschließenden Dermis. Die Dermis (Lederhaut) besteht aus einem Kollagenstützgerüst mit elastischen Fasern und wird durch venöse, arterielle und lymphatische Gefäße versorgt. Diese ermöglichen ihr die Abwehr von Fremdorganismen und Antigenen. Des Weiteren ist die Dermis für den spezifischen Zellersatz, z.B. im Rahmen der Wundheilung, verantwortlich. Die Subkutis (Unterhaut) bildet schließlich eine Schutzschicht und Energiereserve und besteht aus zahlreichen Fettzellen und lockerem Bindegewebe. Sie bildet die Grenze zu Muskulatur, Faszien, Knochen oder Sehnen und somit den Abschluss der Haut nach innen. Zu den Hautanhangsgebilden zählen bspw. Haare, Schweiß- und Talgdrüsen.

Die Hauptfunktion der Haut liegt in ihrer Wirkung als Schutzschild und Barriere. Sie bildet die Grenze zwischen menschlichem Organismus und äußerer Umwelt. So schützt die oben genannte Hornschicht der

Epidermis vor Austrocknung und dem Eindringen körperfremder Substanzen, während die reißfesten und elastischen Fasern der Dermis mechanischen Einflüssen trotzen. Der Säureschutzmantel der Haut, welcher v.a. durch die Absonderungen der Talg- und Schweißdrüsen entsteht, bietet zusätzlichen Schutz vor Mikroorganismen (Heinrich 2014; Jungerstedt 2008). Des Weiteren schützt die Haut vor Wärme und Kälte und ermöglicht eine gewisse Eigenregulation der Körpertemperatur durch Wärmeabgabe- oder -speicherung (Heinrich 2014). Durch die Melanozyten der Basalzellschicht der Epidermis ist Schutz vor schädlichen UV-Strahlen gegeben. Außerdem vermittelt die Haut als Sinnesorgan den Tastsinn (Plewig 2018) sowie die Sinnesmodalitäten Wärme, Kälte, Schmerz und Juckreiz (McGrath 2004, Heinrich 2014).

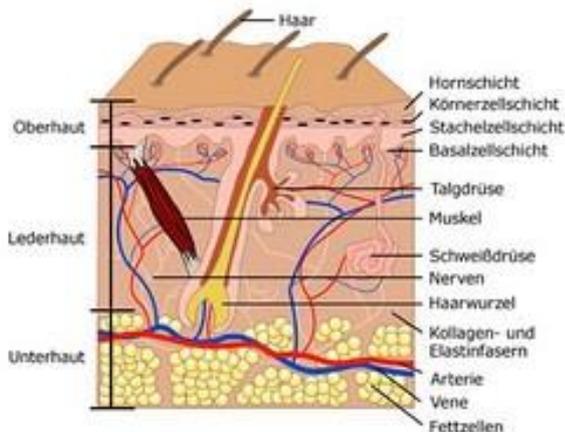


Abbildung 10: Aufbau der Haut (Cicatrix 2021)

1.3.2 Wunden: Störungen der Hautbarriere

Definitionsgemäß versteht man unter dem Begriff Wunde zunächst jede Trennung eines anatomischen Gewebezusammenhangs mit resultierender Unterbrechung der physiologischen Funktion des betroffenen Gewebes (Grey und Chantelau 2008). Dies gilt für innere, sowie für äußere Körperoberflächen wie der menschlichen Haut. Wunden führen zu einer Zerstörung der o.g. intakten und effizienten Barrierefunktion gesunder Haut. Die physiologischen Hautfunktionen, wie der Schutz des Organismus vor schädlichen äußeren Einflüssen, können durch entstandenen Wunden nicht länger gewährleistet werden.

Wunden können nach ihrem Entstehungsmechanismus in drei Arten unterteilt werden (Lippert 2006). Neben traumatischen und chronischen Wunden spielen im Rahmen dieser Arbeit v.a. die sog. iatrogenen Wunden eine Rolle. Iatrogene Wunden werden durch ärztliche Behandlungen bewusst und in kurativer Intention zugeführt. Beispiele für iatrogene Wunden sind neben Inzisionen und Punktionen, die in Abschnitt 1.2.4.1 und 1.2.4.2 erwähnten Beispiele für Transplantatentnahmen (Radialis-Transplantat) und Körperhöhlenöffnungen (Tracheostomaanlage).

1.3.3 Wundheilung

Der menschliche Organismus versucht durch Reperaturmechanismen die Folgen entstandener Wunden zu beheben. Dies erfolgt im Rahmen der Wundheilung. Diese zielt darauf ab, entstandene Wunden regenerativ wieder zu verschließen sowie die eingeschränkten oder verlorenen Funktionen der Haut wiederherzustellen. Die Wundheilung läuft in drei bzw. vier verschiedenen Phasen ab (Lippert 2006). Die Latenzphase, auch als Reinigungsphase bezeichnet, gliedert sich in einen exsudativen Part (1a), in welchem Schorfbildung erfolgt, sowie einen resorptiven Part (1b) mit kataboler Autolyse. Während die Schorfbildung schon in den ersten Stunden beginnt, erstreckt sie der resorptive Part der Latenzphase auf die ersten drei Tage nach Wundentstehung. Die anschließende Proliferations- bzw. Granulationsphase läuft zwischen dem 4. und 7. Tag ab. Es kommt zu Kollagenbildung und der Entstehung von Granulationsgewebe. Im Rahmen der Reparationsphase wird das Granulationsgewebe in Narbengewebe umgebaut. Zusätzlich kommt es ab ca. dem 8. Tag zum Beginn von Epithelialisierungsvorgängen. Mit der Epithelialisierung endet die Wundheilung.

Interessant für den klinischen Alltag ist die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Wundheilung (Grey und Chantelau 2008) . Bei primärer Wundheilung ist die Wunde sauber und die Wundränder gut durchblutet. Während die primäre Wundheilung i.d.R. einen komplikationslosen Verlauf mit sich bringt und nur eine minimale Gewebsneubildung zurückbleibt, ist der Verlauf der sekundären Wundheilung verzögert. Wunden, die dehiszente oder nekrotische Wundränder aufweisen oder mit Bakterien infiziert sind, laufen nach sekundärer Wundheilung ab. Der entstandenen Gewebedefekt der Wunde wird hierbei durch Granulationsgewebe ersetzt. Vor allem bei der sekundären Wundheilung verlaufen die oben genannten Reperaturmechanismen nicht vollständig. Kommt es zur Schädigung auf Dermisebene, wird das gefäßreiche Gewebe zerstört, dass für den Zellersatz zuständig ist. Es entsteht ein funktionsgemindertes Ersatzgewebe, eine Narbe.

1.3.4 Komplikationen der Wundheilung

Der regelrechte Ablauf der Wundheilung kann durch verschiedene Einflüsse verzögert oder sogar verhindert werden. Gerade im klinischen Alltag gibt es viele externe und interne Einflüsse, die den normalen Vorgang der Wundheilung verzögern. Im Rahmen der externen Einflüsse nehmen v.a. postoperative Wundinfekte eine herausragende Rolle ein (Harbarth 2006). Auch mangelnde Ruhigstellung der betroffenen Wundgebiete oder inkonsequente Durchführung der optimalen Wundversorgungen erschweren den optimalen Ablauf der Wundheilung. Interne Einflüsse, die die Wundheilung negativ beeinflussen können, sind bspw. das Patientenalter oder systemische Begleiterkrankungen wie Stoffwechsel- oder Durchblutungsstörungen.

Wundheilungskomplikationen werden je nach Fachgebiet und Klinik durch unterschiedliche Therapien behandelt. V.a. Salbenbehandlungen, Desinfektionen, sowie Antibiotika-Gaben bei bakteriellen Wundinfektionen stellen bisher die Basis dar (Helmke 2009). Neben den gängigen Maßnahmen der Wundversorgung rückt die Therapiemöglichkeit mit Kaltplasma mit ihren geschilderten wundheilungs- und epithelialisierungsfördernden Effekten als neue Therapieoption immer mehr in den Fokus aktueller Studien zum Thema Wundheilung und Wundversorgung im klinischen Alltag.

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den therapeutischen Erfolg sowie die klinische Tauglichkeit bzw. Sicherheit von Kaltplasmatherapie im Bereich der HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie zu ermitteln. Bisher wurde in diesem medizinischen Bereich noch keine Anwendungen von Kaltplasma durchgeführt und untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine klinisch prospektive, interventionelle Kohortenstudie an Patienten, die nach chirurgischer Tumorresektion eines malignen Kopf-Hals-Tumors eine Tracheostomie, bzw. eine Defektdeckung mittels eines Radialis-Transplantates sowie Deckung der Entnahmestelle mit Vollhaut der Leistenregion erhielten, durchgeführt. Dabei gliederten die Patienten sich in eine Interventionsgruppe, welche zusätzlich zur standardmäßigen postoperativen Wundversorgung mit Kaltplasmatherapie versorgt wurde, sowie eine Kontrollgruppe, die keine zusätzliche Kaltplasmatherapie erhielt.

Die Idee zu dieser klinischen Studie entwickelte sich vor dem Hintergrund, dass es besonders im Rahmen des postoperativen klinischen Wundmanagements der beiden bereits genannten frischen iatrogenen Wunden immer wieder zu Verzögerungen der Wundheilung, Nekrosen, Dehiszenzen oder Entzündungen kommt. Die resultierenden schleppenden Verläufe stellen Behandelnde im klinischen Alltag vor verschiedene Herausforderungen. Diese können zu Überschreitung der physiologischen Wundheilungszeiten mit Verlängerung des stationären Aufenthaltes der Patienten oder sogar zur Notwendigkeit von Revisions-Operationen führen.

Genauer formuliert, untersucht die vorliegende Arbeit, ob Kaltplasmatherapie auf o.g. Wunden einen wundheilungsfördernden und nebenwirkungsfreien Einfluss hat und so das postoperative klinische Wundmanagement verbessert.

In diesem Zusammenhang interessierten in erster Linie folgende Fragestellungen:

- Hat Kaltplasmatherapie, postoperativ angewandt an frisch angelegten Tracheostomata, einen begünstigenden Effekt auf die Wundheilung?
- Hat die Applikation von Kaltplasma einen positiven Einfluss auf die Wundheilung an der mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestelle von Radialis- Transplantaten?
- Falls vorhanden, wie stark ist der Effekt von Kaltplasmatherapie auf die Wundheilung der beiden zu untersuchenden Wundbilder?
- Wirkt die Applikation von Kaltplasma an genannten Wunden sicher und nebenwirkungsfrei?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde zwischen Januar 2017 und Mai 2018 in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf als randomisierte, klinisch prospektive Kohortenstudie mit zwei Interventions- sowie Kontrollgruppen durchgeführt.

Das Studienprotokoll der beschriebenen Studie war zuvor von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU) geprüft und genehmigt worden (Projekt Nr: 17-352, Dezember 2016).

Vor Studieneinschluss erfolgte zunächst eine ausführliche Aufklärung jedes Patienten sowie das Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

3.2 Studienpopulation

Während des o.g. Zeitraums wurden insgesamt 60 Patienten, die sich im Rahmen eines elektiven stationären Aufenthaltes in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf befanden, in die vorliegende Studie eingeschlossen. Der Einschluss in die vorliegende Studie sowie die Applikation der Kaltplasmatherapie war bei keinem der 60 Patienten ein Aufnahmegrund. Bei den Patienten handelte es sich um 17 Frauen und 43 Männern zwischen 44 und 81 Jahren (Durchschnittsalter: 65,8 Jahre).

Insgesamt wurden 37 Patientin mit frisch angelegten Tracheostoma und 23 Patienten mit einem Radialis-Transplantat in die Studie eingeschlossen. 15 Patienten erhielten sowohl eine Tracheostomaanlage, als auch eine Defektdeckung mittels eines Radialis-Transplantates.

3.3 Fallzahlkalkulation

Vor Studienbeginn erfolgte eine Fallzahlberechnung anhand einer vereinfachten Formel zur Ermittlung der Stichprobengrößen (Vgl. Abb, 10).

In dem Kollektiv der Patienten mit frisch angelegtem Tracheostoma im Rahmen der chirurgischen Resektion eines malignen KHTs besteht unbehandelt eine Ereignisrate bezüglich Problemen der postoperativen Wundheilung von 50%. Durch Kaltplasmatherapie wird eine Senkung dieser Ereignisrate auf 20% erwartet.

Nach Anwendung o.g. Formel ergibt sich für Gruppe 1 eine Stichprobengröße von $n=36$, um einen vorher bestimmten medizinisch relevanten Unterschied auf einem festgelegten Signifikanzniveau α (α -Fehler = 0,05 power = 0,8) mit einer definierten Teststärke nachweisen zu können.

In dem Kollektiv der Patienten mit Rekonstruktion des Defektes nach chirurgischer Resektion eines malignen KHTs durch ein Radialis-Transplantat und anschließender Deckung der Entnahmestelle mit Vollhaut der Leistenregion besteht unbehandelt eine Ereignisrate bezüglich Problemen der postoperativen Wundheilung von 50%. Durch Kaltplasmatherapie wird eine Senkung dieser Ereignisrate auf 12,5% erwartet. Auch hier werden o.g. Standardgrößen angenommen und die beschriebene Formel angewandt. Hieraus ergibt sich für Gruppe 2 eine Stichprobengröße von $n=20,06$ um einen vorher bestimmten medizinisch relevanten Unterschied auf einem festgelegten Signifikanzniveau α mit einer definierten Teststärke nachweisen zu können.

$$n = \frac{K [(R + 1) - p_2 (R^2 + 1)]}{p_2 (1 - R)^2}$$

Abbildung 11: Fallzahlberechnung anhand einer vereinfachten Formel. Abkürzungen: n= benötigte Fallzahl, p1=Ereignisrate in der Behandlungsgruppe, p2= Ereignisrate in der Kontrollgruppe, R= relatives Risiko (p1/p2); Es werden Standardgrößen angenommen: Alpha-Fehler =0,05 Power = 0,8, K (Faktor aus alpha-Fehler und Power) = 7,85

3.4 Ein-und Ausschlusskriterien

Im Rahmen der Studien galten folgende Einschlusskriterien und ermöglichten bei Vorliegen eine Teilnahme der Patienten:

- Volljährigkeit sowie Geschäfts- und Einsichtsfähigkeit
- Unterschriebene Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Neuanlage eines Tracheostomas durch eine konventionell-chirurgisch durchgeführte Tracheostomie
- Transplantation von Vollhaut der Leistenregion auf die Entnahmestelle eines Radialis-Transplantates

Patienten, die folgende Kriterien aufwiesen, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

- Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit an der Studie teilzunehmen (bspw. Minderjährigkeit, fehlende Geschäftsfähigkeit oder mangelnde Einsichtsfähigkeit)
- Tragen eines aktiven Implantates (v.a. eines Herzschrittmachers)
- Starke neurologische Funktionsstörungen
- Starke mentale Funktionsstörungen
- Hypersensible Reaktionen auf elektrische Impulse
- Starke Asthmaerkrankungen
- Schwangerschaft
- Hyperthyreose

Bei den o.g. Punkten handelt es sich anstatt um Ausschlusskriterien eher um sog. Gegenanzeigen. Es liegen bis dato keine Behandlungshinweise vor, die eine gesundheitsschädliche oder negative Wirkung für den Patienten im Rahmen der Kaltplasmabehandlung zur Folge haben. Dennoch wird vom Hersteller, der im Rahmen dieser Studie verwendeten Plasmaquelle, von einer Anwendung bei Vorliegen eines der genannten Punkte abgeraten.

3.5 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinisch prospektive Kohortenstudie mit Interventions- sowie Kontrollgruppen. Zum besseren Verständnis des Studienaufbaus ist dieser in einer schematischen Übersicht in Abbildung 12 dargestellt. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte elektiv die chirurgische Resektion eines malignen KHTs. Patienten mit intraoperativer Anlage eines Tracheostomas bildeten Gruppe 1 der Studie. Patienten, die nach Tumorresektion zur Defektdeckung des Operationsgebietes ein Radialis-Transplantat erhielten, dessen Entnahmestelle anschließend mit Vollhaut der Leistenregion versorgt wurde, bildeten Gruppe 2. Innerhalb der beiden Gruppen erfolgte die Gliederung gemäß dem Aufbau einer Kohortenstudie in Interventions- sowie Kontrollgruppen. Die beiden Interventionsgruppen (1A, 2A) erhielten neben der regulären postoperativen Wundversorgung und Standardtherapie zusätzlich Kaltplasmatherapie. Die Kontrollgruppen (1B, 2B) erhielten keine zusätzliche Kaltplasmatherapie.

Die Kaltplasmatherapie wurde mit der Plasmaquelle plasma ONE der Firma plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH durchgeführt (Vgl. Kap. 3.11).

Die Patienten wurden konsekutiv rekrutiert.

Anschließend erfolgte eine umfassende Aufklärung über die Studie mithilfe der Patienteninformationsschrift (siehe Anlage 1). Nach ausreichender Bedenkzeit (24h) unterschrieben die Patienten bei Teilnahmebereitschaft eine schriftliche Einwilligungs- sowie Datenschutzerklärung (siehe Anlage 2 und 3). Sowohl die Aufklärungsschrift, als auch die Einwilligungs- und Datenschutzerklärung waren zuvor von der Ethikkommission der LMU München genehmigt worden.

Während der Studie wurde für die Patienten der beiden Kontrollgruppen die digitale Wunddokumentation, für die Patienten der beiden Interventionsgruppen zusätzlich die Durchführung der Kaltplasmatherapie auf separaten Dokumentationsbögen erfasst (Anlagen 4 und 5).

Die Auswertung der Bilder der digitalen Wunddokumentation erfolgte verblindet (Vgl. Kap. 3.8). Aufgrund des Therapieverfahrens der Kaltplasmatherapie war eine doppelte Verblindung im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich.

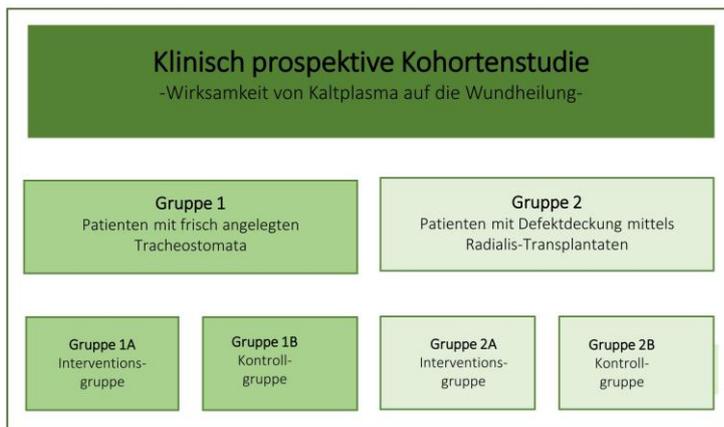


Abbildung 12: Schematische Übersicht zum Studienaufbau (Sziegoleit 2018)

3.6 Studienablauf

Neben den bereits genannten Aufklärungs- und Einverständniserklärungen sowie den Ein- und Ausschlusskriterien, wurden für alle Patienten wichtige demographische Daten, die Behandlungsdiagnose, sowie weitere anamnestische Angaben erfasst (Vgl. Kap. 4.1 Tabelle 1). Diese wurden in pseudoanonymisierter Form digital festgehalten.

In allen Gruppen erfolgte eine digitale sowie schriftliche Wunddokumentation des Wundzustands der Patienten. In Gruppe 1 erfolgte dies ab dem 1. postoperativen Kanülenwechsel (KW) täglich für insgesamt 10 Tage. In Gruppe 2 ab dem 1. postoperativen Verbandswechsel (VW) in einem zweitägigen Rhythmus für insgesamt 5 Anwendungen.

Im Folgenden ist der Studienablauf genauer dargestellt.

➤ Gruppe 1A

Ab dem Tag des 1. KWs nach konventionell-chirurgischer Tracheostomaanlage erhielten die Patienten der Gruppe 1A für insgesamt 10 Tage täglich Kaltplasmatherapie. Der 1. KW erfolgte entsprechend der in der Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf etablierten und standardisierten Richtlinien des postoperativen Wundmanagements i.d.R. am 5. postoperativen Tag. Dies galt sofern keine Indikation zu einem früheren oder späteren 1. KW bestanden. Die Behandlung mit Kaltplasma erfolgte fortan im Rahmen des täglichen routinemäßigen KWs, d.h. die teilnehmenden Patienten der Interventionsgruppe 1A erhielten keinen zusätzlichen KW durch die Teilnahme an der Studie. Die Applikation des Kaltplasmas dauerte pro Anwendung 4 Minuten. Es erfolgte eine zweiminütige Applikation pro Tracheostoma-Hälfte (Vgl. Abb. 13)

➤ Gruppe 1B

Die Kontrollgruppe erhielt ebenfalls am ca. 5. postoperativen Tag den 1. Kanülenwechsel. Auch in dieser Gruppe erfolgte daran anschließend ein täglicher KW. Die teilnehmenden Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine additive Kaltplasmatherapie, sondern lediglich die Standardtherapie.

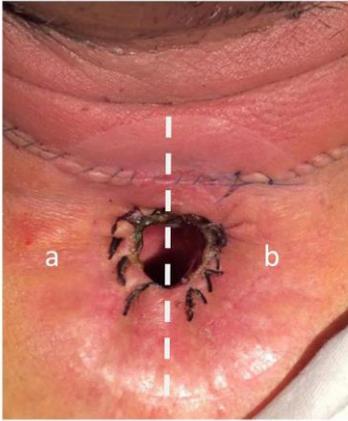


Abbildung 13: Einteilung des Tracheostomas für die Kaltplasmatherapie in zwei Hälften (a und b) (Sziegoleit 2018)

➤ Gruppe 2A

Die Patienten der Gruppe 2A erhielten zur Defektdeckung der Entnahmestelle des Radialis-Transplantates ein Vollhauttransplantat aus der Leistenregion. Intraoperativ wurde ein Vakuum-Verband angelegt. Mittels einer Pumpe wird hierbei ein kontrollierter, örtlich begrenzter Unterdruck in der frischen Wunde erzeugt, um den Heilungsprozess positiv zu beeinflussen. Den Richtlinien der Klinik entsprechend wurde der Vakuum-Verband am 7. postoperativen Tag entfernt. Anschließend erfolgte, falls keine Indikation für eine tägliche Kontrolle bestand, alle 2 Tage ein VW. Im Rahmen dessen wurden die Kaltplasmatherapie sowie die digitale Wunddokumentation durchgeführt. Die Kaltplasmatherapie erfolgte insgesamt für eine Applikationsdauer von 6 Minuten. Dabei erfolgte eine zwei-minütige Anwendung an der für Wundheilungsstörungen prädisponierten sog. Stielregion mit Übergang des Vollhauttransplantates in den primären Wundverschluss (Vgl. Abb. 14, Bereich a). Jeweils eine zweiminütige Behandlung wurde an den beiden Vollhauttransplantat-Hälften (Vgl. Abb. 14, Bereich b und c) durchgeführt. Insgesamt erfolgte die Kaltplasmatherapie 5 Mal.

➤ Studienablauf in Gruppe 2B

In der Kontrollgruppe 2B erfolgte, falls nicht anders indiziert, ebenfalls am 7. postoperativen Tag die Abnahme des intraoperativ angelegten Vakuum-Verbandes mit erstem VW. Daran schloss sich ein, i.d.R. im zweitägigem Rhythmus erfolgender VW an. Im Rahmen dieser wurde eine digitale Wunddokumentation durchgeführt. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine additive Kaltplasmatherapie, sondern lediglich die Standardtherapie. Nach dem 5. VW endete die digitale Wunddokumentation.



Abbildung 14: Einteilung der Entnahmestelle des Radialis-Transplantates für die Kaltplasmatherapie in verschiedene Bereiche; a: Stielregion mit Übergang von Vollhauttransplantat in primär verschlossene Naht, b und c: Vollhaut-Transplantat-Hälften (Sziegoleit 2018)

3.7 Standardtherapie

Im Rahmen dieser Studie erfolgte in den beiden Interventionsgruppen (Gruppe 1A und 2A) die Kaltplasmatherapie nicht anstelle der regulären Standardtherapien und üblichen Therapieverfahren, sondern zusätzlich. Somit ist die Kaltplasmatherapie als sog. „Add-on-Verfahren“ zu verstehen. Im Rahmen der Studie wurde in besonderem Maße auf ein standardisiertes und einheitliches postoperatives Wundmanagement der beiden Wundbilder geachtet, um negative Bias von Beginn an zu vermeiden. Das Wundmanagement orientierte sich dabei an der SOP (Standard Operating Procedure) für die jeweiligen Wundbehandlungen der Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf und ist im Folgenden für die beiden Wundbilder frisch angelegte Tracheostomata sowie Entnahmestellen der Radialis-Transplantate genauer dargestellt.

➤ Gruppe 1:

Wie bereits erörtert, erfolgt der 1. KW standardmäßig am 5. postoperativen Tag. Im Rahmen der Tracheostomapflege wird dabei zunächst die geblockte Kanüle zum ersten Mal vorsichtig entfernt. Danach wird die Haut zunächst mit Serasept gereinigt und anschließend mit Cavilon-Salbe als Hautpflege versorgt. Die in der Zwischenzeit gereinigte Kanüle wird daraufhin mit Gelicain als Gleitmittel wiedereingesetzt und je nach Bedarf als Aspirationsschutz wieder geblockt oder ungeblockt belassen. Der KW erfolgt fortan täglich, sofern keine Indikationen für einen zusätzlichen KW oder ein Aussetzen des KWs bestehen. Die Entscheidung für eine geblockte oder ungeblockte Kanüle, eine Sprechkanüle sowie für die richtige Kanülengröße erfolgt individuell für jeden Patienten. Die Fäden der tracheokutanen Anastomose (Vgl. Kapitel 1.1.4.3.) werden i.d.R. am 10. postoperativen Tag gezogen.

➤ Gruppe 2:

Bei den Patienten der Gruppen 2A und 2B wird am 7. postoperativen Tag der im Operationssaal steril angelegte Vakuum-Verband abgenommen und es erfolgt der 1. postoperative VW. Bis zu diesem Zeitpunkt war der Unterarm mittels einer starren Schiene in intrinsic-plus-Stellung (s.u.) fixiert. Im Regelfall erfolgt der VW fortan im zweitägigen Rhythmus. Die Hautpflege im Rahmen des VWs gliedert sich wie folgt: zunächst wird die Haut mit Serasept gereinigt. Anschließend wird Lavanid-Gel auf das Vollhauttransplantat samt Stielregion aufgetragen und Mepilex als Schaumverband angepasst. Mit einem Verband aus sterilen Kompressen und Mullbinden wird die frische Wunde vor äußeren Einflüssen geschützt. Bis ca. zum 10. postoperativen Tag wird der Unterarm mit einer starren Schiene, Watte und Gasofix wieder in o.g. Intrinsic-Plus-Stellung fixiert. Unter Intrinsic-Plus-Stellung versteht man die Ruhigstellung des Handgelenks in ca. 25 Grad Dorsalextension, sowie der Fingergelenke in ca. 70-80 Grad Volarflexion (Vgl. Abb. 15). Die Mittel- und Endgelenke der Hand sind dabei vollständig gestreckt. Die absolute Ruhigstellung der Hand in dieser Stellung dient einer verbesserten Transplantateinheilung und vermeidet die Spannung der prominent unter der Haut verlaufenden Sehnen der Hand- und Fingerbeuger. Zusätzlich wird einer Verkürzung der Seitenbänder im Bereich der Grundgelenke an den Langfingern und einer daraus resultierenden, langfristig

erheblichen Bewegungseinschränkung der Hand vorgebeugt. Inzwischen wird auf diese Ruhigstellung aufgrund aktueller Datenlage verzichtet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lagen diese aktuellen Studienergebnisse noch nicht vor.

Die Fäden der Hautnaht, welche das Transplantat mit der Haut des volaren Unterarms verbinden, werden am 10. postoperativen Tag gezogen.

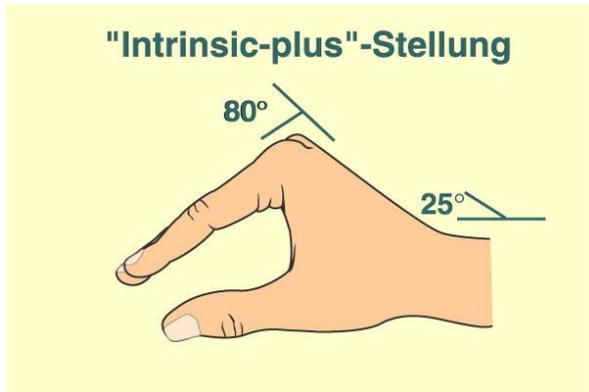


Abbildung 15: Intrinsic-plus-Stellung (e-learning Universität Bern 2018)

3.8 Zielkriterien

3.8.1 Beurteilung der Wirksamkeit

Um die Wirksamkeit der Kaltplasmatherapie beurteilen zu können, wurden im Vorfeld für beide Gruppen jeweils verschiedene Zielparameter festgelegt, an denen sich eine objektive Bestimmung der Wirksamkeit orientieren soll. An den Tracheostomata (Gruppe 1) wurde die Intensität der Hautrötung um das Tracheostoma, die Ausbreitung dieser Rötung sowie das Auftreten von Wundheilungsstörungen untersucht. An den Vollhaut-Transplantaten des volaren Unterarms (Gruppe 2) wurden der Erfolg der Transplantateinheilung sowie das Auftreten von Wundheilungsstörungen als Zielparameter formuliert.

In Gruppe 1, der Gruppe der Patienten mit frisch angelegten Tracheostomata, wurden in der Interventionsgruppe die Werte der genannten Zielparameter anhand der digitalen Wunddokumentation vor der 1. Kaltplasmabehandlung, mit dem Zustand nach der 5.-7. Kaltplasmaanwendung verglichen. In der Kontrollgruppe erfolgte dieser Vergleich zwischen der Wunddokumentation nach dem 1. KW mit den Bildern nach dem 5.-7. KW.

In Gruppe 2, der Gruppe der Patienten mit Entnahme eines Radialis-Transplantates und anschließender Deckung des entstandenen Defektes mit Vollhaut der Leistenregion, wurden in der Interventionsgruppe die Werte o.g. Zielkriterien anhand der digitalen Wunddokumentation vor der 1. Kaltplasmatherapie, sowie nach der 4. Behandlung verglichen. In der Kontrollgruppe erfolgte dieser Vergleich zwischen der digitalen Wunddokumentation nach Vakuum-Verband-Abnahme mit den Bildern nach dem 4. VW.

3.8.2 Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit

Um die Sicherheit und Verträglichkeit der Kaltplasmatherapie zu eruieren, wurden im Rahmen der Studie alle von den Patienten geäußerten Empfindungen im Rahmen der Anwendung schriftlich festgehalten. Gleichzeitig wurden mögliche Komplikation, Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse bzw. Probleme der Kaltplasmabehandlung ermittelt und dokumentiert. Die Patienten wurden angehalten, bei Auftreten von Problemen vor, nach oder während der Kaltplasmabehandlung jederzeit unverzüglich die Studienleitung zu kontaktieren

3.9 Messung der Wundheilung

Die Beurteilung der Wundverhältnisse sowie Entwicklung der Wundheilung erfolgte in beiden Gruppen anhand der Bilder der digitalen Wunddokumentation 6 Monate nach Studienende. Die Auswertung erfolgte verblindet durch eine medizinische Fachperson aus dem Fachbereich der HNO-Heilkunde und Kopf-und-Halschirurgie. Dies bedeutet, es konnten aus den Bildern der digitalen Wunddokumentation keine Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit der Patienten zu Interventions- oder Kontrollgruppe gezogen werden. Somit konnte ein höheres Maß an Objektivität der Auswertung gewährleistet werden. In beiden Gruppen wurden jeweils unterschiedliche Mittel zur Beurteilung eingesetzt.

➤ Gruppe 1:

Wie oben bereits angeschnitten wurden in der Interventionsgruppe 1A das Bild nach dem 1.KW und vor der ersten Kaltplasmatherapie mit dem Bild nach der 5.-7. Kaltplasmatherapie miteinander verglichen und bewertet. In der Kontrollgruppe 1B wurden die Bilder nach 1. KW und nach dem 5. -7. KW miteinander verglichen.

Hinsichtlich des Zielkriteriums **Ausbreitung der Rötung** wurde wie folgt vorgegangen: um die Ausbreitung der Rötung zu bestimmen, wurde der maximale Radius des geröteten Umgebungsgewebes mit der maximalen Größe des Tracheostoma-Durchmessers in Verhältnis gesetzt.

Um die **Intensität der Rötung** zu evaluieren wurde eine Farbskala verwendet, anhand derer die auswertende Fachperson die Rötung des Umgebungsgewebes des Tracheostomas objektiviert in Grad 0-4 einteilen konnte. Die Farbskala wurde eigens für diese Studie entwickelt und ist eine 20 cm mal 5 cm große eingeschweißte Papierleiste, auf derer die beiden Endpunkte mit 0 (keine Rötung) bis 4 (stärkste Rötungsintensität) dargestellt sind (Vgl. Abb. 16).

Um das Zielkriterium **Wundheilungsstörung** auszuwerten, wurde bestimmt, ob eine Wundheilungsstörung (WHS) wie eine Dehiszenz, Rötung oder Hämatom vorlag. Es wurde differenziert zwischen keiner Wundheilungsstörung (Wert 0), einer leichten Ausprägung (Wert 1, WHS im Längsdurchmesser kleiner als der maximale Tracheostoma-Durchmessers), sowie einer starken Ausprägung (Wert 2, WHS im Längsdurchmesser größer als die Hälfte des Tracheostoma-Durchmessers).

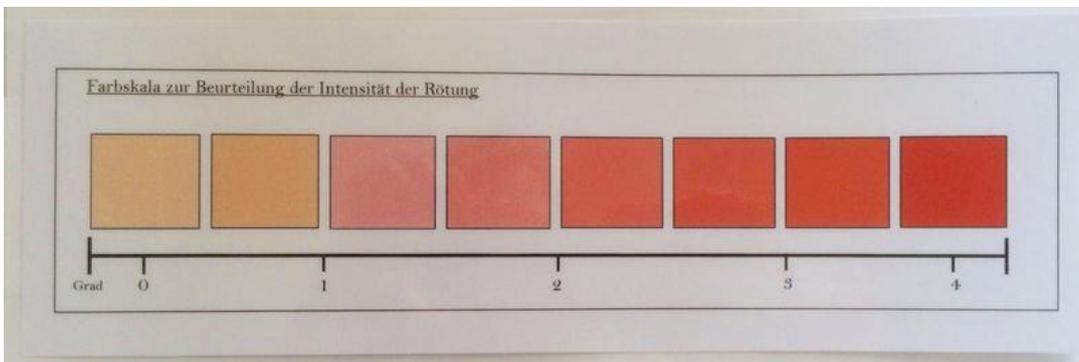


Abbildung 16: Farbskala zur Beurteilung der Intensität der Rötung (Sziegoleit 2018)

➤ Gruppe 2:

In der Gruppe der Patienten mit Radialis-Transplantat und anschließender Defektdeckung der Entnahmestelle mittels Vollhaut der Leistenregion wurde in der Interventionsgruppe 2A das Bild nach der Abnahme des Vakuum-Verbands und somit des 1. VWs mit dem Bild nach der 5.-7. Kaltplasmaanwendung verglichen. In der Kontrollgruppe 2B wurde das Bild nach Vakuumverband-Abnahme mit dem Bild nach dem 5.-7. VWs verglichen.

Hinsichtlich des Zielkriteriums **Erfolg der Transplantateinheilung** wurde bestimmt, inwieweit das Vollhauttransplantat der Leistenregion in den o.g. drei Bereichen (a,b,c) (Vgl. Abb. 14) zeitgerecht eingeeilt ist. In diesem Zusammenhang wurde der Wert 1 vergeben, wenn das Transplantat in allen drei Bereichen, somit in der Stielregion und beiden Transplantathälften, vollständig einheilte. Falls in einem der drei Bereiche Probleme der Einheilung, bspw. in Form nicht-adaptierter Ränder vorlagen, wurde der Wert zwei Drittel

vergeben, bei Problemen in zwei der drei Bereichen der Wert ein Drittel und der Wert 0 bei Problemen in allen 3 Bereichen.

Zu dem Zielkriterium **Wundheilungsstörung** (WHS) zählten bspw. Nekrosen, Rötungen, ausgeprägte Hämatome oder Serome. Für die Auswertung wurde differenziert zwischen keiner Wundheilungsstörung (Wert 0), einer leichten Ausprägung (Wert 1, WHS im max. Durchmesser kleiner als die Hälfte des Transplantat-Querdurchmessers) sowie einer starken Ausprägung (Wert 2, WHS im max. Durchmesser größer als die Hälfte des Transplantat-Querdurchmessers).

3.10 Studienende

Das Ende der Studie erfolgte aus den folgenden Gründen:

- Die Patienten wünschten den Abbruch der Studie bzw. zogen die Einwilligungserklärung zurück.
- Der stationäre Aufenthalt der Patienten endete bzw. es erfolgte eine Verlegung auf eine andere Station oder in eine andere Klinik.
- Die Maximalanzahl an digitaler Wunddokumentation (Kontrollgruppen 1B, 2B) bzw. zusätzlicher Kaltplasma-Behandlungen (Interventionsgruppen 1A und 2A) gemäß dem Studienprotokoll erfolgte und die Studie lief planmäßig aus.

Keiner der 60 in die Studie eingeschlossenen Patienten wünschte vorzeitig den Studienabbruch oder zog seine Einwilligung zur Studienteilnahme zurück. Bei 4 Patienten der Gruppe 1B (Kontrollgruppe Tracheostoma) konnte die vorgenommene digitale Fotodokumentation nicht wie geplant an 10 Tagen erfolgen. Dies geschah durch vorzeitige Verlegungen der Patienten auf andere Stationen. Die Daten dieser Patienten gingen in die Auswertung nicht mit ein. Bei den übrigen 33 Patienten der Gruppe 1, sowie allen 23 Patienten der Gruppe 2 erfolgte die Maximalanzahl an digitaler Wunddokumentation bzw. zusätzlicher Kaltplasmabehandlungen und die Studie lief planmäßig aus.

Somit gingen die Daten von 56 Patienten in die statistische Auswertung der vorliegenden Studie mit ein.

3.11 Plasmagerät

Die im Rahmen dieser Studie eingesetzte Kaltplasmaquelle ist Plasma ONE[®] (Vgl. Abb. 17) der Firma plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH. Es handelt sich um ein Medizinprodukt der Klasse IIa. Plasma ONE[®] ist CE-zertifiziert (Anlage 6). Das Gerät ist Eigentum der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf. Die Anwendung von Plasma ONE[®] dient dem Zweck der Keimreduktion sowie der Förderung der Wundheilung und fand, wie bereits in Kapitel 1.1.6. erwähnt, bisher bereits Einsatz in verschiedenen medizinischen Bereichen wie der Dermatologie, Chirurgie und der Zahnheilkunde.

3.11.1 Aufbau

Die verwendete Kaltplasmaquelle ist das Plasma ONE[®] Medical Set von plasma MEDICAL SYMSTEMS GmbH (Vgl. Abb. 18). Die einzelnen Set- Bestandteile finden in einer gemeinsamen portablen Box Aufbewahrung. Das Energie-Steuerzentrum (1) bildet die Basis des Gerätes. Über ein Netzteil (2) können die Batterien des mobil nutzbaren Gerätes aufgeladen werden. Eine Patientensonde (3) und ein Konverter (4) gehen vom Energie-Steuerzentrum ab. Für die Anwendung stehen verschiedene Instrumentensonden zur Auswahl. Diese werden für die Anwendung in den Konverter eingesetzt.



Abbildung 17: Plasmaquelle Plasma ONE[®] (plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH 2018)



Abbildung 18: Plasma One[®] Medical Set mit gemeinsamer, portabler Transportbox, Energie-Steuerzentrum (1), Netzteil (2), Patientensonde (3), Konverter (4) und Instrumentensonden (5) (plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH 2018)

3.11.2 Vorbereitung

Für die regelrechte Anwendung der Kaltplasmaquelle Plasma ONE[®] ist diese zunächst vom Netzteil und somit Strom zu trennen. Wie oben bereits erwähnt, arbeitet Plasma ONE[®] nur im Akkubetrieb. Eine Anwendung unter Netzspannung ist nicht möglich. Dies bedeutet ein hohes Maß an Sicherheit im Rahmen der Anwendung. Neben dem geschilderten Sicherheitsaspekt ermöglicht der Akkubetrieb ortsunabhängige Anwendung.

Als nächster Schritt wird der Patient gebeten, die Patientensonde (3) in die Hand zu nehmen. Der Behandelnde entscheidet sich für eine geeignete Instrumentensonde (5) und steckt diese auf den blauen Konverter (4), welchen er anschließend für die Anwendung selbst in die Hand nimmt. Die Therapieeinheit wird am Energie-Steuerzentrum eingeschaltet und die LED-Anzeigen beginnen grün zu leuchten, sobald das Gerät betriebsbereit ist. Plasma ONE[®] arbeitet nun batteriebetrieben. Anschließend wählt der Behandelnde eine geeignete Leistungsstufe zwischen 1 und 5 aus. Im Rahmen dieser Studie wurde für die Behandlung an den Tracheostomata sowie an den Entnahmestellen der Radialis-Transplantate die Stufe 4 ausgewählt. Die Entscheidung für diese Intensitäts-Stufe erfolgte auf Grundlage der Hersteller-Empfehlung im Benutzerhandbuch des Plasmagerätes. Die Stufe 4 entspricht hierbei einer hohen Intensität und verspricht intensive Keimreduktion und starke Gewebestimulation. Laut Hersteller ist diese Stufe besonders geeignet für die Behandlung bakterieller Hautinfektionen und dient der Keimreduktion sowie Verbesserung der Wundheilung. Mit der Auswahl der Intensitätsstufe sind die Anwendungs-Vorbereitungen abgeschlossen.

3.11.3 Anwendung

Um die Kaltplasmatherapie zu beginnen, hält der Behandelnde die Spitze der, sich im Konverter befindenden, Instrumentensonde an die zu behandelnde Wundfläche. Somit in Gruppe 1 an die Haut der frisch angelegten Tracheostomata, in Gruppe 2 über dem Vollhauttransplantat am Unterarm mit besonders beanspruchter Stielregion. Ein Abstand von ca. 2 mm zwischen Haut und Sondenspitze sollte hierbei weder unter- noch überschritten werden. Der Patient hält während des gesamten Behandlungszeitraums die Patientensonde in der Hand. Durch die Hand des Patienten werden leichte Stromimpulse zum Energie-Steuerzentrum

geschickt. Die Patientensonde stellt somit während der Behandlung Kontakt zum Energie-Steuerzentrum her. In diesem wird die Indikationsstellung kontrolliert. Sollten während der Behandlung Veränderungen der Stromimpulse stattfinden, schaltet sich das Gerät nach wenigen Sekunden ab und die grüne LED-Anzeige erlischt. Veränderungen der Stromimpulse treten z.B. auf, wenn der Patient die Patientensonde aus der Hand legt oder sie nicht richtig hält. Auch ein inadäquater Abstand zwischen Wundfläche und Instrumentensonde führt zu Stromimpulsveränderungen. Der Behandelnde kann nach Selbstabschaltung der Plasmaquelle reagieren und z.B. den Patienten bitten, die Sonde richtig in der Hand zu halten oder den Abstand zwischen Sondenspitze und Wundfläche korrigieren. Die Kontrolle durch die Patientensonde dient der Sicherheit von Patient und Anwender.

3.11.4 Entstehung des Kaltplasmas

Die Kaltplasmaquelle Plasma ONE[®] nutzt das bereits in Kapitel 1.1.5 erwähnte sog. Prinzip der Glimmentladung. Wird die Patientensonde regelrecht gehalten, beginnt das Energiesteuerzentrum den Konverter mit Gleichstrom zu versorgen. Dieser Gleichstrom wird im Konverter in Hochfrequenzen umgewandelt und durch die gläserne Instrumentensonde an deren Spitze geleitet. In dem wenige mm großen Spalt zwischen Wundfläche und der Spitze der Instrumentensonde bildet sich ein elektrisches Feld. Dieses elektrische Feld erzeugt die erwähnten Mikro- bzw. Glimmentladungen.

Wie unter Kapitel 1.1.4.2. beschrieben, ist für die Entstehung von Kaltplasma ein Trägergas als Ausgangsmittel notwendig. Plasma ONE[®] nutzt als solches die Umgebungsluft und benötigt keine Zufuhr von bspw. Argongas zur Kaltplasmaherstellung. Des Weiteren erfolgt die Entstehung unter Atmosphärendruck. Das elektrische Feld führt zur Ionisierung der in der Umgebungsluft befindlichen Gase und enthaltenen Atome und Moleküle und somit zur Entstehung von Kaltplasma. Es kommt nur zu minimalem Temperaturanstieg, da an wechselnden Stellen kleinste Entladungskanäle, sog. Streams ausgebildet werden. Durch die zeitliche Limitierung der Anwendung und das Verteilen des Entladungsvolumens auf eine große Anzahl o.g. kleinster Entladungsströme wird ein Temperaturanstieg sehr gering gehalten (max. 36° der plasmiierten Umgebungsluft).

3.12 Datenerhebung und Statistische Auswertung

Bereits vor Durchführung der klinischen Studie erfolgte eine initiale statistische Beratung hinsichtlich des Studienaufbaus sowie der Fallzahlberechnung durch das Institut für Statistik in der Medizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie erfolgte anschließend in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Susanne Weis aus dem statistischen Beratungsbüro des Instituts für Systemische Neurowissenschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Im Rahmen dieser Arbeit zur Überprüfung der Wirksamkeit von Kaltplasma wurden alle Werte derjenigen Patienten einbezogen, bei denen mindestens fünfmalig die digitale Fotodokumentation durchgeführt wurde, bzw. die zusätzlich mindestens 5 Mal mit Kaltplasma behandelt wurden. Somit gingen, wie bereits kurz angeschnitten, die Daten von 56 Patienten in die statistische Auswertung mit ein.

Die Datenerhebung erfolgte mittels Microsoft EXCEL (Microsoft Office 2016) auf einem Sony Vaio (Windows 7) gesammelt. Die statistischen Auswertungen erfolgte mittels SPSS für Windows (Version 26.0). Mittelwert und Median wurden zur Abbildung metrischer Variablen gewählt. Streumaße wurden als Standardabweichungen (SD) und Quartile, kategorisierte bzw. nominale Daten als absolute und relative Häufigkeit angegeben.

In Gruppe 1 wurde zur Untersuchung des Zielkriteriums „Ausbreitung der Rötung“ der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Im Zuge der Stengel-Blatt-Analyse wurde durch SPSS ein Ausreißer identifiziert und entfernt. Das Zielkriterium „Intensität der Rötung“ bediente sich dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Auch hier wurde ein Ausreißer identifiziert und entfernt. Hinsichtlich des Zielkriteriums „Auftreten von Wundheilungsstörungen“ lagen lediglich in 2 Fällen Veränderungen vor. Es lagen somit zu wenige Daten für eine statistische Analyse bzw. Testung vor.

In Gruppe 2 erfolgte aufgrund zu kleiner Datenmenge ebenfalls keine statistische Testung der Zielkriterien. Hinsichtlich des Zielkriteriums „Erfolg der Transplantateinheilung“ konnten weder in Interventions- noch Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf Verbesserungen der Wundheilung ermittelt werden. In der

Interventionsgruppe wurde in zwei Fällen eine positive Beeinflussung durch die Kaltplasmatherapie, bezogen auf das Zielkriterium „Auftreten von Wundheilungsstörungen“ evaluiert.

Bei allen der vorliegenden Tests erfolgte eine sogenannte zweiseitige Signifikanzüberprüfung. Statistisch signifikant war ein p-Wert $< 0,05$.

Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung wurden in Form von Boxplots-Graphiken dargestellt. Diese wurden mit SPSS durchgeführt. Die Graphiken bieten eine übersichtliche Darstellung der Werteverteilung, ermöglichen den Vergleich der Verteilung der Stichproben und zeigen Ausreißer. Ausreißer sind durch kleine Sterne dargestellt. Die Boxen entsprechen den 50 % mittleren Werten, d.h. die Werte zwischen dem 25 %- und dem 75 %-Perzentil. Der Median und somit das 50%-Perzentil wird durch den schwarzen horizontalen Strich innerhalb der Box ausgedrückt. Der Kleinste und größte Wert wird durch den horizontalen Strich über bzw. unterhalb der Box ausgedrückt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Insgesamt wurden 60 Patienten mit chirurgischer Resektion eines malignen Kopf-Hals-Tumors in die prospektive klinische Interventionsstudie eingeschlossen. Eine Übersicht über die wichtigsten Patienteninformationen ist in Tabelle 1 (S. 28) abgebildet.

Bei 37 der 60 Patienten erfolgte die chirurgische Neuanlage eines Tracheostomas. 23 der Patienten erhielten zur Defektrekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich ein Radialis-Transplantat, dessen Wundbett anschließend mit Vollhaut der Leistenregion gedeckt wurde. 15, der in die klinische Studie eingeschlossenen Patienten, erhielten sowohl eine Tracheostoma-Anlage, als auch die Versorgung mittels eines Radialis-Transplantates. Das Patientenalter lag in dem Bereich zwischen 44 und 81 Jahren, der Mittelwert bei 65,88 (Standardabweichung 8,83 Jahre). 43 Patienten waren männlich (71,67 %), 17 Patienten waren weiblich (28,33 %) (Vgl. Abb. 19).

Die in die vorliegende Studie eingeschlossenen 60 Patienten litten alle an einem malignen Tumor des Kopf- und Halsbereiches. Die verschiedenen Tumorentitäten sind in Abb. 20 dargestellt. Das Pharynx-CA stellte mit 70 % die häufigste Tumorentität dar. Genauer waren 62 % an einem Oropharynx-CA bspw. der Tonsille oder Zunge, sowie 6,67 % an einem Hypopharynx-CA erkrankt. Bei 23,33 % der Patienten wurde die Diagnose Larynx-CA gestellt. 6,67 % der Patienten litten an einem grenzüberschreitenden kombinierten (Hypo-)Pharynx-Larynx-CA.

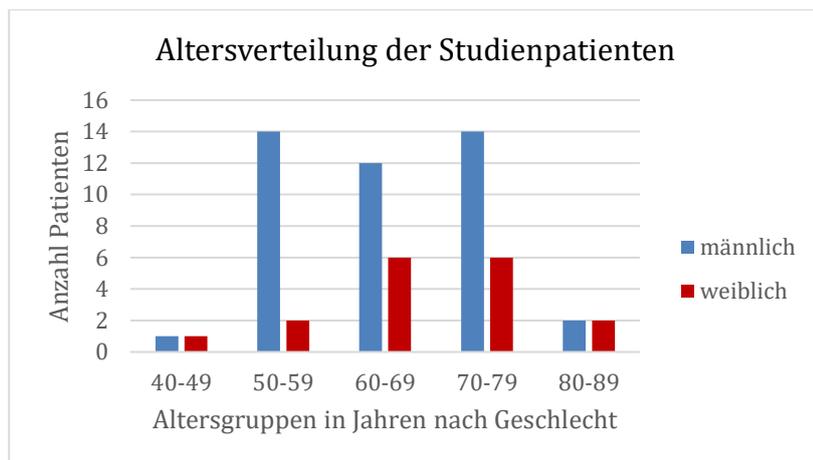


Abbildung 19: Altersverteilung der Studienpatienten in Jahren nach Geschlecht (Sziegoleit 2019)

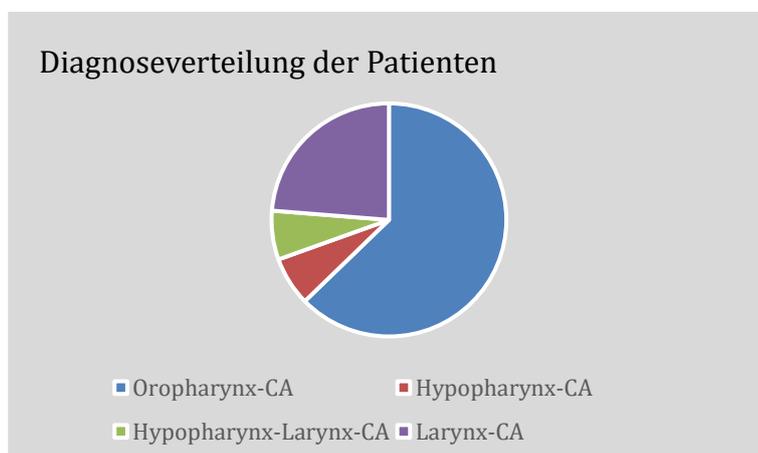


Abbildung 20: Verteilung der einzelnen Diagnosen der Patienten (Sziegoleit 2019)

Zusätzlich wurden einige Nebenkriterien als relevant erachtet und erhoben (Vgl. Tab. 1). Dazu zählten u.a. das Geschlecht Frau (n=17, 28,3 %) bzw. das Geschlecht Mann (n=43, 71,6 %). Auch eine positive Noxenanamnese bezüglich Nikotin (n=23, 38,3%), Alkohol (n=4, 6,67 %), bzw. Nikotin und Alkohol (n=18, 30 %) wurde ermittelt.

Alle der 60 Patienten erhielten je nach Studiengruppe die gleiche Standardtherapie der postoperativen Wundversorgung (Vgl. Kapitel 3.6). 13, der insgesamt 37 Patienten der Gruppe 1 (Patienten mit Neuanlage eines Tracheostomas), erhielten zusätzlich zur regulären Standardtherapie die Kaltplasmatherapie. Bei 11, der insgesamt 23 Patienten der Gruppe 2 (Patienten mit Deckung der Entnahmestelle eines Radialis-Transplantates mit Vollhaut der Leistenregion), erfolgte zusätzlich zur Standardtherapie die Applikation von Kaltplasma in zweitägigem Rhythmus.

Tabelle 1: Patienteninformationen zu Studienbeginn (Sziegoleit 2019)

Patienteninformationen zu Studienbeginn		n = 60 (100 %)
OP		
Tracheostoma		37 (61,67 %)
Radialis-Transplantat		23 (38,33 %)
Tracheostoma und Radialis-Transplantat		15 (35,00 %)
Kaltplasmatherapie		
Tracheostoma		13 (21,67 %)
Entnahmestelle Radialis-Transplantat		11 (18,33 %)
Tracheostoma und Radialis-Transplantat		6 (10,00 %)
Alter		
Durchschnitt (SD)		65,88
Streubreite		44-81
Geschlecht		
Männlich		43 (71,60 %)
Weiblich		17 (28,30 %)
Hauptdiagnose		
Pharynx-CA		41 (68,33 %)
- Oropharynx-CA		- 37 (61,67 %)
- Hypopharynx-CA		- 4 (6,67 %)
Larynx-CA		14 (23,33 %)
Pharynx-Larynx-CA		4 (6,67 %)
Noxen		
Gesamt		45 (75,00 %)
- Nikotin		- 23 (38,30 %)
- Alkohol		- 4 (6,67 %)
- Nikotin und Alkohol		- 18 (30,00 %)

4.2 Therapie

In Gruppe 1A, der Interventionsgruppe der Patienten mit frisch angelegtem Tracheostoma, wurden durchschnittlich 7,92 Behandlungen mit Kaltplasmatherapie durchgeführt. Insgesamt wurden 103 Kaltplasmabehandlungen an den Tracheostomata angewandt. Pro Patient lag die Spannweite an Applikationen zwischen 5 und 11 Behandlungen. In der Interventionsgruppe 2B, Patienten mit Radialis-Transplantat und Deckung der Entnahmestelle mit Vollhaut der Leistenregion wurden durchschnittlich 6,09 Behandlungen mit Kaltplasma durchgeführt. Insgesamt wurden 67 Kaltplasma-Applikationen durchgeführt. Die Spannweite lag hier bei 4-8 Kaltplasma-Applikationen pro Patient. Die Auswertung der Ergebnisse erbrachte hinsichtlich der einzelnen Zielkriterien in den beiden Gruppen folgende Ergebnisse:

Gruppe 1

Zielkriterium: Ausbreitung der Rötung

Vor der ersten Kaltplasmabehandlung lag der durchschnittliche Wert für die Ausbreitung der Rötung in der Interventionsgruppe 1A bei 2,7. Nach der 5.-7. Kaltplasmaapplikation lag der Wert durchschnittlich bei 1,89. In der Kontrollgruppe 1B lag der Wert nach dem 1. Kanülenwechsel (KW) bei 2,46. Nach dem 5.-7. KW lag der Wert für die Ausbreitung der Rötung des frisch angelegten Tracheostomas auf das umgebende Hautareal durchschnittlich bei 2,12.

Zwischen der mittleren Reduktion der Rötungsausbreitung von 0,891 in der Interventions- sowie 0,483 in der Kontrollgruppe war statistisch mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben ein signifikanter Unterschied zu errechnen. ($p < 0,05$, 95% CI: [0,0692;0,9548]).

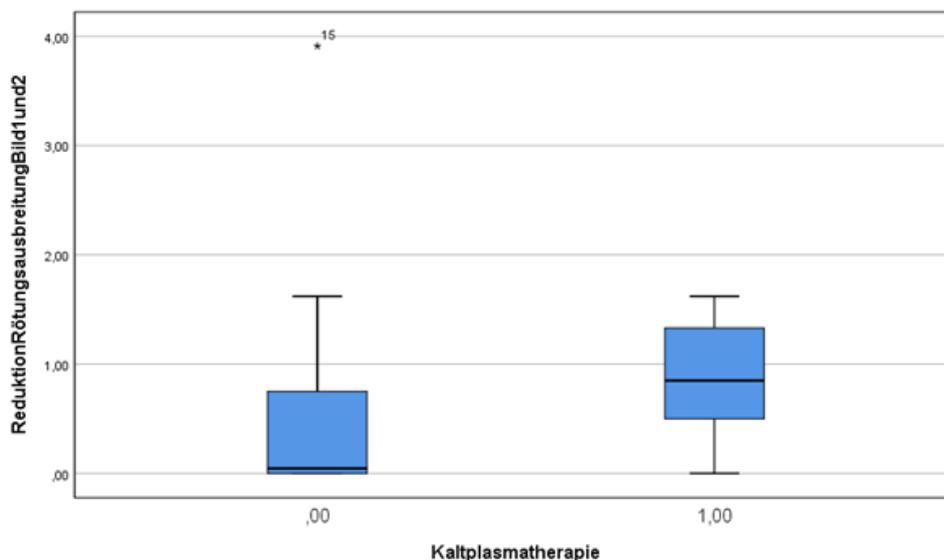


Abbildung 21: Die Reduktion der Rötungsausbreitung um das frisch angelegte Tracheostoma aufgetragen gegen die beiden Gruppen: ohne (Kontrollgruppe 1B; Kaltplasmatherapie = 0) und mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie (Interventionsgruppe 1A; Kaltplasmatherapie = 1). Die Auswertung erfolgte anhand der digitalen Wunddokumentation im Rahmen des 1. (Bild 1), sowie des 5.-7. postoperativen Kanülenwechsels. In der Interventionsgruppe war eine statistisch signifikante Reduktion der Rötungsausbreitung festzustellen.

Tabelle 2: Mann-Whitney-U-Test des Zielkriteriums Ausbreitung der Rötung

Reduktion der Rötungsausbreitung	
Mann-Whitney-U	59,000
Wilcoxon-W	249,000
Z	-2,543
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,011
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,013 ^b

Zielkriterium: Intensität der Rötung

Zu Beginn der Kaltplasmabehandlung lag der Wert für die Intensität der Rötung in der Interventionsgruppe 1A durchschnittlich bei 3. Nach der 5.-7- Kaltplasmaapplikation lag der Wert durchschnittlich bei 2,23.

In der Kontrollgruppe 1B lag der Wert für die Ausprägung der Rötung nach dem 1. KW bei 2,2. Nach dem 5.-7- KW lag der Wert bei 3.

Zwischen der mittleren Reduktion der Rötungsintensität von 0,846 in der Interventions- sowie von - 0,05 in der Kontrollgruppe war statistisch mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ein signifikanter Unterschied zu errechnen ($p < 0,05$; 95% CI: [-0,0579; 0,1632]).

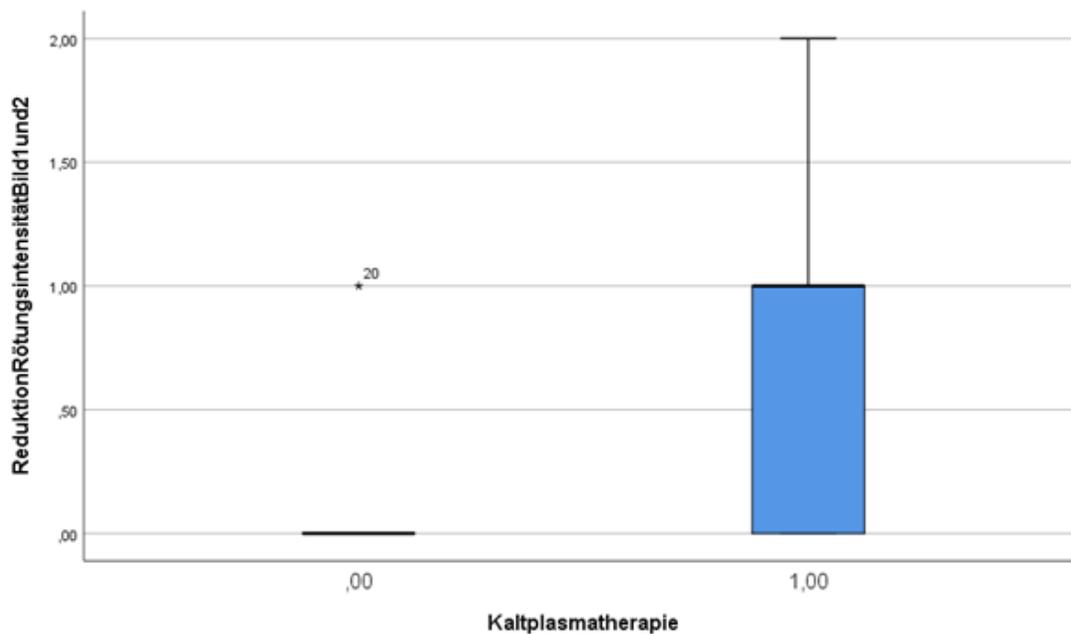


Abbildung 22: Die Reduktion Rötungsintensität des frisch angelegte Tracheostomas aufgetragen gegen die beiden Gruppen: ohne (Kontrollgruppe 1B; Kaltplasmatherapie = 0) und mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie (Interventionsgruppe 1A; Kaltplasmatherapie = 1). Die Auswertung erfolgte anhand der digitalen Wunddokumentation im Rahmen der 1. (Bild 1), sowie der 5.-7. Postoperativen Kanülenwechsels. In der Interventionsgruppe wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Rötungsintensität festzustellen.

Tabelle 3: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest des Zielkriteriums Rötungsintensität

		Reduktion der Rötungsintensität
N		32
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	,3438
	Std.-Abweichung	,60158
Extremste Differenzen	Absolut	,435
	Positiv	,435
	Negativ	-,284
Statistik für Test		,435
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000

Zielkriterium: Wundheilungsstörung:

Zu Beginn der ersten Kaltplasmabehandlung lag der Wert für das Vorhandensein einer Wundheilungsstörung wie bspw. einer Dehiszenz in der Interventionsgruppe 1A durchschnittlich bei 0,54. Nach der 5.-7-Kaltplasmaapplikation lag der Wert durchschnittlich bei 0,62. In der Kontrollgruppe 1B lag der Wert für das Auftreten einer Wundheilungsstörung nach dem 1. KW bei 0,35. Nach dem 5.-7- KW lag der Wert durchschnittlich bei 0,95.

Lediglich in 2 Fällen konnten im Zuge der klinischen Studie Veränderungen festgestellt werden. Beide Male war es eine Verbesserung der Wundsituation, bzw. Reduktion des Auftretens von Wundheilungsstörungen in der Gruppe der Patienten mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie.

Gruppe 2

Zielkriterium: Erfolg der Transplantateinheilung

Zu Beginn der ersten Kaltplasmabehandlung lag der Wert für den Einheilungserfolg des Vollhauttransplantates in der Interventionsgruppe 2A bei durchschnittlich 0,97. Nach der 5.-7-Kaltplasmaapplikation lag der Wert bei 0,88.

In der Kontrollgruppe 2B lag der Wert für das zeitgerechte Einheilen des Vollhauttransplantates nach Abnahme des Vakuum-Verbands im Rahmen des 1.VWs bei 0,97. Nach dem 5.-7- VW lag der Wert durchschnittlich bei 0,6.

In keiner der beiden Gruppen kam es zu einer Zunahme des Erfolgs der Transplantateinheilung (Mittelwerte in beiden Gruppen: 0).

Zielkriterium: Wundheilungsstörung

Zu Beginn der ersten Kaltplasmabehandlung lag der Wert für das Vorhandensein einer Wundheilungsstörung wie bspw. einer Nekrose an der Entnahmestelle des Radialis-Transplantates in der Interventionsgruppe 2A durchschnittlich bei 0,27. Nach der 5.-7- Kaltplasmaapplikation lag der Wert bei 0,36.

In der Kontrollgruppe 2B lag der Wert für das Auftreten einer Wundheilungsstörung nach Vakuum-Verband-Abnahme im Rahmen des 1. VWs bei 0,5. Nach dem 5.-7.VW lag der Wert durchschnittlich bei 1,42.

Lediglich in 2 Fällen konnten im Zuge der klinischen Studie Veränderungen festgestellt werden. Beide Male war es eine Verbesserung der Wundsituation, bzw. Reduktion des Auftretens von Wundheilungsstörungen in der Gruppe der Patienten mit Kaltplasmatherapie.

4.3 Tolerabilität und Verträglichkeit

Die Sicherheit der durchgeführten klinischen Interventionsstudie ließ sich aufgrund der Auswertung von rund 60 Patientendaten beurteilen. Während der Studiendauer von Januar 2017 bis Mai 2018 sind im Rahmen der Studie keine unerwünschten Nebenwirkungen aufgetreten. 9 der Patienten erfuhren ein mildes Ereignis. Zu diesen zählten ein leichtes Kribbeln (7 Patienten) oder ein leichtes Wärmegefühl an der Haut (4 Patienten). 5 Behandlungen der insgesamt 14 Kaltplasmabehandlungen am Tracheostoma sowie 4 Behandlungen der insgesamt 9 Behandlungen am volaren Unterarm waren von diesen Ereignissen betroffen. Die etablierte Therapie wurde von allen Patienten sehr gut toleriert und vertragen. Kein Patient wünschte von sich aus die Studie abzubrechen. Zusammengefasst war die Sicherheit und Tolerabilität der Kaltplasmabehandlung voll gewährleistet und mit der Kontrollgruppe vergleichbar.

4.4 Klinischer Verlauf

Wie bereits erwähnt, war die klinische Besserung des Hautbefundes bzw. der Wundheilung im Zeitverlauf das Hauptzielkriterium im Rahmen der vorliegenden Studie. Jede einzelne Kaltplasmabehandlung der Interventionsgruppen, sowie jeder planmäßige Kanülen- bzw. Verbandwechsel (KW, VW) der Kontrollgruppen wurde fotodokumentiert. Im Folgenden soll anhand ausgewählter Patienten der klinische Verlauf und die Wundheilung der frisch angelegten Tracheostomata und Entnahmestelle der Radialis-Transplantate im Studienverlauf beispielhaft demonstriert werden (siehe Abb. 23-25)

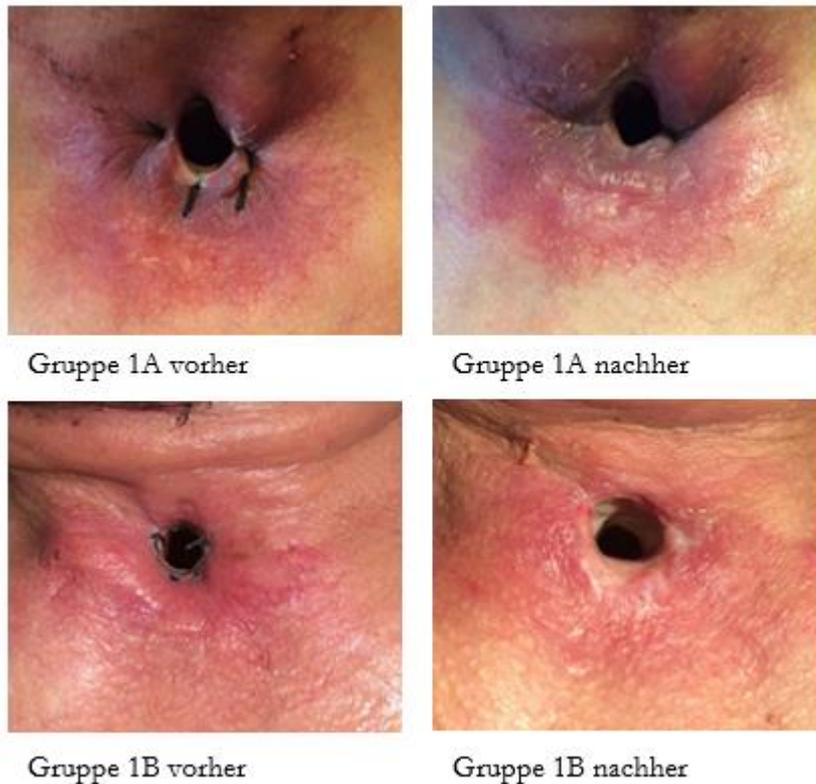


Abbildung 23: Vergleich der Entwicklung der Ausbreitung der Rötung des Tracheostomas in Gruppe 1A und 1B

Die Abbildungen zeigen den Hautbefund der frisch angelegten Tracheostomata im Rahmen des 1. postoperativen Kanülenwechsels am 5. postoperative Tag sowie im Rahmen des 5. Kanülenwechsels. In der oberen Reihe ist die Kontrollgruppe mit alleiniger Standardtherapie abgebildet. In der unteren Reihe ist ein Hautbefund aus der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie abgebildet. Klinisch zeigte sich im Verlauf eine Besserungstendenz des Hautbefundes hinsichtlich der **Ausbreitung der Rötung** in der Interventionsgruppe. Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte eine signifikante Besserung ermittelt werden.



Gruppe 1A vorher



Gruppe 1A nachher



Gruppe 1B vorher



Gruppe 1B nachher

Abbildung 24: Vergleich der Entwicklung der Intensität der Rötung des Tracheostomas in Gruppe 1A und 1B

Die Abbildungen zeigen den Hautbefund der frisch angelegten Tracheostomata im Rahmen des 1. postoperativen Kanülenwechsels am 5. postoperative Tag sowie im Rahmen des 5. postoperativen Kanülenwechsels. In der oberen Reihe ist die Kontrollgruppe mit alleiniger Standardtherapie abgebildet. In der unteren Reihe ist ein Hautbefund aus der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie abgebildet. Klinisch zeigte sich eine Besserungstendenz des Hautbefundes hinsichtlich der **Rötungsintensität** in der Interventionsgruppe. Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte eine signifikante Besserung ermittelt werden.



Gruppe 1A vorher



Gruppe 1A nachher



Gruppe 1B vorher



Gruppe 1B nachher

Abbildung 25: Vergleich der Entwicklung des Auftretens von Wundheilungsstörungen Gruppe 1A und 1B

Die Abbildungen zeigen den Hautbefund der frisch angelegten Tracheostomata im Rahmen des 1. postoperativen Kanülenwechsel am 5. postoperativen Tag sowie im Rahmen des 5. postoperativen Kanülenwechsels. In der oberen Reihe ist die Kontrollgruppe mit alleiniger Standardtherapie abgebildet. In der unteren Reihe ist ein Hautbefund aus der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie abgebildet. Klinisch zeigte sich bei zwei Patienten eine deutliche Besserungstendenz des Hautbefundes hinsichtlich des **Auftretens von Wundheilungsstörungen** in der Interventionsgruppe. Für die statistische Auswertung waren die Daten nicht ausreichend.



Abbildung 26: Vergleich der Entwicklung des erfolgreichen Einheilens des Vollhauttransplantates des Unterarms Gruppe 2A und 2B

Die Abbildungen zeigen den Hautbefund einer Transplantation von Vollhaut aus der Leistenregion auf die Entnahmestelle eines Radialis-Transplantates am volaren Unterarm. Die Bilder zeigen die Wunde im Zuge des 1. postoperativen Verbandwechsels mit Abnahme des Vakuum-Verbandes sowie den Wundzustand im Rahmen des 4. Verbandwechsels. In der oberen Reihe ist die Kontrollgruppe mit alleiniger Standardtherapie abgebildet. In der unteren Reihe ist ein Hautbefund aus der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie abgebildet. Klinisch zeigte sich bei zwei Patienten eine leichte Besserung des Hautbefundes hinsichtlich des **Erfolgs der Transplantateinheilung** in der Interventionsgruppe.



Abbildung 27: Vergleich der Entwicklung des Auftretens von Wundheilungsstörungen in Gruppe 2A und 2B

Die Abbildungen zeigen den Hautbefund einer Transplantation von Vollhaut aus der Leistenregion auf die Entnahmestelle eines Radialis-Transplantates am volaren Unterarm. Die Bilder zeigen die Wunde im Zuge des 1. postoperativen Verbandwechsels mit Abnahme des Vakuum-Verbandes sowie den Wundzustand im Rahmen des 4. Verbandwechsels. In der oberen Reihe ist die Kontrollgruppe mit alleiniger Standardtherapie abgebildet. In der unteren Reihe ist ein Hautbefund aus der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie abgebildet. Klinisch zeigte sich in keiner der beiden Gruppen eine Besserung des Hautbefundes hinsichtlich des **Auftretens von Wundheilungsstörungen**.

5 Diskussion

Die Anwendung von Kaltplasma im medizinischen Sektor stellt als neues, interdisziplinäres Therapie- und Forschungsgebiet einen vielversprechenden Lösungsansatz für die Problematik postoperativer Wundversorgung dar und verspricht sich zukünftig immer mehr als Therapieverfahren mit großem Potential zu etablieren. Insbesondere in den letzten Jahren gelang die Wirkung von Kaltplasma zunehmend in den Fokus des medizinischen Interesses und fand u.a. im Fachgebiet der Dermatologie, zur Therapie chronischer Hautkrankheiten oder chronischer Wunden bereits erfolgreich Anwendung (Isbary 2010). Dabei scheint es v.a. das synergistische Zusammenwirken der einzelnen Kaltplasma-Komponenten in Form eines, von Metelmann als Plasma- „Cocktail“ bezeichneten Gas-Gemisches zu sein, welches den antimikrobiellen und wundheilungsfördernden Wirkungen von Kaltplasma zu Grunde liegt (Metelmann 2016).

Vor diesem Hintergrund entwickelte sich die hier vorliegende, weltweit erste, randomisierte, klinisch-prospektive Interventionsstudie. Sie diente der Überprüfung der Wirksamkeit von Kaltplasma als neue Therapiemethode zur Verbesserung der postoperativen Wundheilung im Fachgebiet der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf-und-Halschirurgie. In diesem Zuge wurde das Augenmerk auf die Behandlung an frisch angelegten Tracheostomata, mit neu geschaffenem Übergang von dermalen zu respiratorischen Flimmerepithel gelegt. Des Weiteren war die Applikation an der im Rahmen einer autologen Transplantation mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestellen von Radialis-Transplantaten Gegenstand des Interesses. Diese beiden genannten iatrogenen Wunden, welche im Rahmen der chirurgischen Resektion maligner Kopf- Hals- Tumore entstehen, wurden ausgewählt, da ihre postoperative Wundversorgung Behandelnde im klinischen Alltag vor immer wiederkehrende Herausforderungen stellt. Protrahierte Verläufe der Wundheilung, beispielsweise durch das Auftreten von Entzündungen oder Wundheilungsstörungen, oder gar die Entstehung chronischer Wunden, bilden keine Seltenheit und stehen den Bestrebungen eines schnellen und zufriedenstellenden Therapieerfolges entgegen. Es besteht somit steter Optimierungsbedarf der Wundversorgung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde evaluiert, inwieweit eine Optimierung diesbezüglich durch Kaltplasma-Therapie erzielt werden konnte.

Die vorliegende Studie gliederte sich bezüglich der beiden genannten Wundbilder jeweils in eine Interventionsgruppe, welche zusätzlich zur regulären Standardtherapie Kaltplasmatherapie erhielt sowie in eine Kontrollgruppe, welche lediglich die etablierte Standardtherapie erhielt. Der Wundheilungsverlauf wurde anhand einer digitalen Wunddokumentation festgehalten und anschließend anhand dieser verblindet ausgewertet. Insgesamt liegen aus diesen Untersuchungen für 60 Probanden, im Alter von 44 und 81 Jahren (Durchschnittsalter 65,8 Jahre), welche an einem malignen Kopf-Hals-Tumor erkrankt sind, Daten vor. Dabei handelte es sich um 17 Frauen und 43 Männer. 37 Personen erhielt eine chirurgische Tracheostomaanlage, 23 Personen nach Entnahme eines Radialis-Transplantates zur Defektdeckung im Kopf-Hals-Bereich ein Vollhauttransplantat der Leistenregion auf die Entnahmestelle am volaren Unterarm. Bei 15 Personen erfolgten beide chirurgischen Interventionen.

Im Vorfeld wurden verschiedene Zielkriterien definiert, anhand derer die Wirkung der Kaltplasmatherapie evaluiert werden sollte. In der Tracheostoma-Gruppe waren dies die Ausbreitung der Rötung um das Tracheostoma, die Intensität dieser Rötung sowie das Auftreten von Wundheilungsstörungen, wie bspw. Dehiszenzen. Im Rahmen der statistischen Untersuchung konnte in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der Rötungsausbreitung sowie der Rötungsintensität durch die zusätzlich durchgeführte Kaltplasmatherapie verbucht werden ($p < 0,05$). Festzuhalten ist zudem, dass in der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie in zwei Fällen ein positiver Einfluss der Kaltplasmatherapie in Bezug auf die Reduktion des Auftretens von Wundheilungsstörungen zu verbuchen war. Einer statistischen Auswertung war dieses Ergebnis nicht zugänglich, somit konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Zielkriterien, welche in der Gruppe der Patienten mit Vollhauttransplantation auf die Radialis-Transplantat-Entnahmestelle als interessant erachtet wurden, waren zum einen das Auftreten von Wundheilungsstörungen, wie bspw. Nekrosen, zum anderen der Erfolg der Transplantat-Einheilung. Hinsichtlich des Erfolgs der Transplantat-Einheilung konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse durch die Kaltplasmatherapie ermittelt werden. Bezüglich des Zielkriteriums Reduktion des Auftretens von Wundheilungsstörungen ist jedoch ein stark positiver Effekt bei zwei Patienten der Interventionsgruppe aufgefallen.

Im Folgenden sollen nun Materialien und Methodik sowie die Ergebnisse der durchgeführten Studie diskutiert werden.

Die vorliegende Studie ist bisher einmalig im Fachgebiet der HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie. Es erfolgte der bis dato erstmalige Einsatz von Kaltplasmamedizin in diesem Fachbereich in einem klinischen Studienrahmen.

Bereits vor Beginn der Studie wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt. Diese lieferte eine genaue Aussage darüber, wie viele Patienten für eine aussagekräftige Studie behandelt und miteingeschlossen werden müssen. Gerade bezüglich der Fallzahlberechnung weisen viele andere klinischen Studien im Vergleich Schwächen auf. Fallzahlberechnungen werden nicht oder zu spät durchgeführt und so die Stichprobengrößen dabei oft nicht der Fragestellung angemessen gewählt. Im Rahmen der vorliegenden Studie orientierte sich die Fallzahlberechnung an den in der Literatur bereits beschriebenen relevanten antimikrobiellen und wundheilungsfördernden Erfolgen von Kaltplasmatherapie u.a. im Fachgebiet der Dermatologie. Die Erwartungen an eine positive Beeinflussung der Wundheilung der genannten Wundbilder durch den Einsatz von Kaltplasmatherapie waren vor Studienbeginn somit sehr groß. Der positive Effekt durch Kaltplasma auf die Wundheilung wurde daher wie folgt eingeschätzt: an den Entnahmestellen der Radialis-Transplantate erwartete man eine Verbesserung der Wundheilung von ca. 50%, an den frisch angelegten Tracheostoma von ca. 20%.

Die Studie legt ihren Fokus auf die beiden iatrogenen Wunden frisch angelegter Tracheostomata sowie der mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestellen von Radialis-Transplantaten. Die Wahl dieser beiden Wundbilder beruhte auf klinischer Erfahrung. Postoperative Wundheilungsstörungen stellen Behandelnde im klinischen Alltag immer wieder vor Herausforderungen. Des Weiteren konnte in der Literatur der positive Effekt von Kaltplasma auf verschiedene Wundbilder bereits bewiesen werden und somit resultierend auf das Gebiet der HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie ausgeweitet werden.

An der mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestelle der Radialis-Transplantate kann es postoperativ zu Rötungen, Infektionen, Nekrosen, Entzündungen oder gar Transplantatversagen mit Freilegung der tiefen Armstrukturen kommen. Auch längerfristig ist das Entstehen von chronischen Wunden keine Seltenheit. Hartwig et. al. konnten in ihrer Anwendungsstudie „Treatment of Wound Healing Disorders of Radial Forearm Free Flap Donor Sites Using Cold Atmospheric Plasma: A proof of concept“ (2016) einen beeindruckenden positiven Effekt von Kaltplasma auf die Wundheilung festhalten. 4 Patienten zwischen 44 und 80 Jahren mit chronischen Wundheilungsstörungen nach Entnahme eines Radialis-Transplantates wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10 Wochen zusätzlich zur regelhaften Wundversorgung täglich mit Kaltplasma behandelt. Bei allen Patienten kam es nach dieser Zeit zur vollständigen Wundheilung. Negative Nebeneffekte, wie Entzündungen oder Infektionen blieben dabei aus (Hartwig 2016). Dieses vielversprechende Ergebnis stimmte zuversichtlich, durch präventive Anwendung von Kaltplasma im direkten postoperativen Setting das Auftreten von Wundheilungsstörungen verringern oder sogar ganz vermeiden zu können.

Im Vergleich zu der Studie von Hartwig et. al. sei neben der hier vorliegenden deutlich höheren Fallzahl zu erwähnen, dass im Rahmen unserer Studie eine Kontrollgruppe miteinbezogen wurde. Somit konnte ein direkter Vergleich zwischen dem Erfolg der Anwendung der alleinigen Standardtherapie sowie der zusätzlichen Kaltplasmatherapie erfolgen. Dies sicherte eine hohe Validität der vorliegenden Ergebnisse.

Das zweite Wundbild im Rahmen der vorliegenden Studie sind die frisch angelegten Tracheostomata. Diese neigen aufgrund des Kontakts mit Sekret zu Wundheilungsstörungen. Infektionen können den bereits durch eine oft maligne Grunderkrankung und aufwändige Operationen geschwächten Allgemeinzustand der Patienten und das umliegende Gewebe weiter verschlechtern. Die Ausbreitung der lokalen Entzündung Richtung Trachea kann zu erheblichen Komplikationen führen. Die besondere Herausforderung der Wundversorgung der Tracheostomata liegt an seiner Beschaffenheit, mit Übergang des Hautepithels in respiratorisches Flimmerepithel. Zusätzlich steht zu Beginn die vollständige Epithelialisierung dieser neu geschaffenen Verbindung noch aus. In der Literatur konnte Kaltplasma bereits vielfach mit antimikrobiellen Effekten aufwarten. Maisch et al. gelang bspw. im Rahmen von in vitro Untersuchungen eine erfolgreiche Reduzierung von MRSA sowie S.aureus und E.coli Bakterien auf tierischer Haut durch Kaltplasma („Decolonisation of MRSA, S. aureus and E.coli by Cold-Atmospheric Plasma Using a Porcine Skin Model in vitro“ 2012). Auch Arndt und Kollegen gelang ein erfolgreicher Einsatz von Kaltplasma an menschlichen Haut- und Schleimhautzellen. Bereits eine zweiminütige Anwendung von Kaltplasma konnte die Wundheilung deutlich verbessern und Inflammation reduzieren ohne dabei gesunde Hautzellen zu schädigen, allergische Hautreaktionen hervorzurufen oder Resistenzen gegen die Anwendung von Kaltplasma zu verursachen (Maisch 2015, Welz 2015). Zur Inaktivierung der Bakterien scheinen verschiedene Mechanismen, wie die peroxidative Schädigung von Lipiden, Proteinen und DNA, ein programmierter

Zelltod bei Bakterien oder Veränderungen in den Umweltbedingungen wie dem pH-Wert, zu führen (Lunov 2015, Connor 2017, Isbary 2012). Das genaue Zusammenspiel der Effekte von Kaltplasma ist noch nicht abschließend geklärt. Wichtig ist jedoch festzuhalten, dass sich der Kaltplasmaeffekt abhängig von der verwendeten Plasmaquelle sowie der verwendeten Energie verhält. Auch Daeschlein et. al. untersuchten die antibakterielle Wirkung von Kaltplasma. Bereits nach einmaliger Behandlung gelang eine selektive, zeitlich begrenzte, reversible Reduktion 50 % aller Bakterien sowie 100 % der vorhandenen *S. aureus* Besiedelung. Gleichzeitig wurde die physiologische Hautflora nicht geschädigt (Daeschlein 2015). Im Rahmen der Wundheilungsmechanismen korreliert die Dichte und Breite der bakteriellen Besiedelung mit dem Ausmaß der Hautläsionen. Vereinfacht: je mehr Bakterien, desto mehr Schädigung der natürlichen Hautbarriere und desto wahrscheinlicher Wundheilungsstörungen durch Schwächung des Gewebes. Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte an den Tracheostomata eine 4-minütige, an den volaren Unterarmen eine 6-minütige Applikation mit Kaltplasma. Somit ist von einer deutlichen Reduzierung der Bakterienlast auszugehen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde jedoch der Schwerpunkt der Auswertung auf das optische Erscheinungsbild der Wunden und die Effekte des Kaltplasmas auf die Wundheilung gelegt. Es ließen sich eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich Ausbreitung und Intensität der Rötung der Tracheostomata durch die zusätzliche Kaltplasmatherapie ermitteln. Dies lässt jedoch nur indirekt auf einen Rückgang der Bakterienlast schließen.

Des Weiteren stellt sich die Frage, inwieweit eine Veränderung der Anwendungsdauer und -länge ein besseres outcome im Rahmen der Studie erbracht hätte. In Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte o.g. 4-minütige Anwendung an den frisch angelegten Tracheostomata. Dies geschah i.d.R. im täglichen Rhythmus für insgesamt 10 Anwendungen. An den mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestellen der Radialis-Transplantate wurde für insgesamt 6 Minuten Kaltplasma appliziert. Dies erfolgte i.d.R. im Rahmen des zweitäglichen Verbandswechsels für 7 Anwendungen. Daeschlein et al. schildern in ihrer Studie, eine 48h Reduktion der Bakterienlast durch Kaltplasmatherapie. Es wäre zukünftig interessant, zu untersuchen, inwieweit eine längere bzw. häufigere Behandlung noch besser Erfolge erzielen kann.

Im Rahmen der Applikation von Kaltplasma kommen verschiedene Bestandteile simultan zur Anwendung. Einige der einzelnen Bestandteile, wie bspw. UV-Licht, NO oder elektromagnetische Felder konnten in der Literatur schon positive Effekt auf die Wundheilung erzielen und die vielversprechenden zukünftigen Erfolge von Kaltplasma einläuten.

UV-Licht wird bspw. regelmäßig in der Dermatologie in der Therapie von Dermatitiden eingesetzt. Kronauer et al gelang in ihrer in vitro Studie „Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants“ die positive Wirkung von UV-Licht auf Pruritus, somit auch sekundär auf die Wundheilung, nachzuweisen. Der Erfolg durch die UV-Therapie geht dabei vor allem auf die Initiierung antientzündlicher und antiproliferativer Mechanismen sowie auf die Inhibierung entzündungsfördernder Mechanismen zurück (Kronauer 2003). Zudem weiß man, dass NO, ein weiterer relevanter Kaltplasmabestandteil, effektiv in der Behandlung von dermatologischen Grunderkrankungen wie bspw. Ekzemen wirkt, indem es antiinflammatorische Effekte nach sich zieht und zu einer Inhibition antiinflammatorischer Mediatoren zu führen scheint (Fridmann 2008).

Das hier verwendete Gerät plasma ONE® der Firma plasma medical Systems GmbH induziert bei Anwendung in Umgebungsluft ein vorgefertigtes Kaltplasma mit all seinen „Zutaten“, welches sich durch den Behandelnden nicht verändert lässt. Es wäre zukünftig interessant herauszufinden, inwieweit eine Modulation der „Cocktailzutaten“, genauer der Dosierung der einzelnen Kaltplasmabestandteile, den Erfolg der Kaltplasmatherapie beeinflussen oder ggf. sogar verbessern kann. Es ist vorstellbar, dass eine individuelle Generierung der Kaltplasmazusammensetzung je nach Wundbild und Begleiterkrankungen der Patienten noch bessere Effekte auf die Wundheilung erzielen kann.

Kaltplasma hat die Wundheilung an den Tracheostomata durch Reduktion der Rötung und ihrer Intensität positiv beeinflusst. Es lässt sich diskutieren und kritisch hinterfragen, inwieweit diese signifikante Verbesserung der Wundheilung auf die simultan angewandte Standardtherapie zurückzuführen ist. Wie bereits erwähnt, wurde im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns an keinem der beiden Wundbilder auf die reguläre Standardtherapie verzichtet. Diese bestand aus Reinigung mit einem Hautantiseptikum (Wirkstoff: Polihexanid), sowie Pflege mit einem Hautschutzfilm (an den Tracheostomata: Caviol, an der Entnahmestelle der Radialis-Transplantate: Lavanid). Die Idee, im Rahmen der Studie Kaltplasmatherapie versus keinerlei Therapie zu untersuchen wurde aufgrund evidenter Literatur verworfen und als unethisch erachtet. Martin Klebes untersuchte 2014 in seiner Studie “Combined antibacterial effects of tissue-tolerable plasma and a modern conventional liquid antiseptic on chronic wound treatment” (2014) den

antimikrobiellen Effekt von Plasma im Vergleich zu einem konventionellen Hautantiseptikum (Wirkstoff: Octenidindihydrochlorid) und zu keiner Behandlung. In der genannten Studie konnte ermittelt werden, dass eine alleinige Kaltplasma-, bzw. alleinige Antiseptikumtherapie nicht so effektiv war wie die kombinierte Behandlung. 34 Patienten mit chronischen Ulzerationen der Beine wurden entweder mit Plasma, dem genannten Hautantiseptikum, oder einer Kombination von beidem behandelt. Anschließend wurde die Bakterienkolonisation vor und direkt nach der Behandlung analysiert. Es ergab sich, dass die Kombination von Kaltplasmatherapie und Standardtherapie die mit Abstand effizienteste Keimreduktion erbrachte (Klebes 2014). Der Studienansatz mit Vergleich zu keiner Therapie wurde bereits kurz nach Beginn der Studie wieder verworfen, da die Patientin ohne Therapie einen relevanten Nachteil gehabt hätten, welcher als unethisch erachtet wurde. Daher wurde auch in der vorliegenden Studie auf die Standardtherapie nicht verzichtet. Durch dieses Vorgehen konnten somit sowohl die Anforderungen an eine adäquate Patientenversorgung als auch an ein wissenschaftliches Vorgehen erfüllt werden. Nach Vorgaben der Ethikkommission wurden alle Wunden therapiert. Daher und aufgrund o.g. Ergebnisse bereits vorliegender Studien erhielt auch die Kontrollgruppe im Rahmen der vorliegenden Studie die Standardtherapie, während die Interventionsgruppen zusätzliche Kaltplasmatherapien erhielten.

Hinsichtlich der Bedeutung der Standardtherapie ist ebenso der Einfluss der Rahmenbedingungen der Studie auf das outcome zu diskutieren. Die Wundversorgung erfolgte täglich (Tracheostomata) bzw. zweitäglich (Entnahmestellen der Radialis-Transplantate) im Rahmen des regulären Kanülen- bzw. Verbandwechsels der Patienten. Durchgeführt wurden sowohl die Standardtherapien, als auch die zusätzlichen Kaltplasmatherapien stets durch die Verfasserin der Arbeit. Dies geschah ohne Zeitdruck in einem separaten Behandlungsraum. Somit war gewährleistet, dass die zu Beginn standardisierte Therapie bei jedem Patienten gleich und mit größter Sorgfalt durchgeführt wurde. Es ist davon auszugehen, dass diese Rahmenbedingungen der Wundversorgung positive psychologische Effekte haben, welche die Wundheilung verbesserten. In der Literatur zeigen etliche Erkenntnisse die Bedeutung psychologischer Faktoren, wie bspw. Stress oder Sorge auf das Krankengeschehen. Jessica Walburn fasst bspw. in ihrem Paper „Psychological stress and wound healing in humans: A systematic review and metaanalysis“ 17 Studien zusammen, die eine signifikante Korrelation zwischen Stress und verzögerter bzw. beeinträchtigter Wundheilung nachweisen. Psychischer Stress kann u.a. zu einer Dysregulation von Biomarkern führen und bedingt eine statistisch signifikante negative Beeinflussung mit einem geschätzten Wert von $r=-0.42$ (95% CI=-0.51 to -0.32) ($P<.01$) (Walburn 2009). Es ist davon auszugehen, dass durch die Studie der Stress der Patienten zumindest in Ansätzen gesenkt werden konnte und somit auch das Studiensetting die Wirkung der Kaltplasmatherapie begünstigte.

Neben den geschilderten Aspekten hinsichtlich der psychischen Beeinflussung durch die vorliegende Studie, ist ferner positiv zu erwähnen, dass der gewählte Studienaufbau zudem leicht in den klinischen Alltag der Patienten zu integrieren war. Viele klinische Studien sind stark von der Compliance der Patienten abhängig. Die vorliegende Studie erfolgte während des stationären Aufenthaltes und während der regulären Wundversorgung der Patienten. Es mussten keine zusätzlichen Termine wahrgenommen werden und die Patienten mussten sich nicht länger als nötig im stationären Rahmen des Krankenhauses aufhalten. Auch wurden keine zusätzlichen, mitunter unangenehmen Kanülenwechsel oder Verbandwechsel durchgeführt.

Für Wundheilungserfolg bzw. -misserfolg im Rahmen der vorliegenden Studie sind auch die Begleitmedikation oder Grunderkrankungen der Patienten von Bedeutung. Viele Patienten erhielten zusätzlich zur Lokaltherapie systemisch wirksame Medikamente. Dazu zählten neben der sog. Hausmedikation je nach Bedarf auch Antibiotika. Zusätzlich haben einige der Patienten relevante Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder dermatologische Grunderkrankungen wie Dermatitis oder Neurodermitis. Der Studienaufbau der vorliegenden Anwendungsstudie sah keine Untersuchung dieser Faktoren vor. Es erfolgte kein Vergleich bzw. Ermittlung des Zusammenhanges zwischen Begleitmedikation oder Vor- bzw. Nebenerkrankungen mit den Ergebnissen der Auswertung der vorliegenden Studie. Eine Untersuchung dieser sog. Zwischen-Subjekt-Faktoren ist für eine abschließende Bewertung erforderlich. Zudem wäre es interessant die vorliegende Studie mit einem sog. Halbseitenvergleich durchzuführen, um interindividuelle Unterschiede zwischen den Patienten auszuschließen. Heinlin gelang in ihrer Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Kaltplasma auf Pruritus bei chronischen dermatologischen Erkrankungen aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss der interindividuellen Unterschiede der Patienten. An 46 Patienten mit einer pruriginösen Hauterkrankung wurden jeweils zwei getrennt voneinander liegende Hautareale mit Kaltplasma, bzw. einem Placebo behandelt (Heinlin 2011). Somit existierte pro Patient ein Behandlungs- sowie ein Kontrollareal. Eine intrapersonelle Kontrolle konnte erhalten werden. In Bezug auf

die vorliegende Studie könnte dieser Ansatz ebenfalls interessant sein und ein Aufbau in diesem Sinne wie folgt aussehen. Eine Hälfte des Tracheostomas bzw. des Vollhauttransplantates am volaren Unterarm wird mit Kaltplasma behandelt, die andere Hälfte des Wundbildes erhält lediglich die Standardtherapie. Zukünftig wären auch hier Ansätze für weitere Studien denkbar.

Wie bereits kurz angeschnitten, erfolgte in der Studie von Heinlin der Vergleich von Kaltplasma mit reinem Argon als Placebo (Heinlin 2011). Viele Studien zur Evaluation einer neuen Therapiemethode oder Wirksamkeit eines neuen Medikamentes arbeiten mit einem Placebo. Dabei wird das wirkstoffreiche Verum mit dem wirkstofffreien Placebo verglichen. Anschließend wird die Wirkung und die, durch die Studienleiter oft erwartete, Überlegenheit des Verums untersucht. Dem sog. Placebophänomen kommt seit den 1950er Jahren eine starke Beachtung zu. Vereinfacht formuliert versteht man hierunter einen gesundheitsverbessernden Effekt durch ein wirkstofffreies Präparat. Als „klassische Arbeit“ zum Placeboeffekt (Schindel 1976) wird die Studie von Beecher aus dem Jahre 1955 gezählt, in welcher der Placeboeffekt mit einer Höhe von 15-58 % ermittelt wurde. Es kam bei durchschnittlich 35.2 ± 2.2 % der Patienten zu einer zufriedenstellenden therapeutischen Wirkung (Becher 1955). Als zentrale psychologische Erklärungsansätze haben sich die Theorie der Erwartung und lerntheoretische Modelle, v.a. die Klassische Konditionierung, herauskristallisiert.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wussten alle Patienten der Interventionsgruppen, dass sie zusätzlich zur Standardtherapie mit Kaltplasma behandelt werden. Die Patienten der Kontrollgruppen erhielten keine zusätzliche Therapie, es wurde kein Placebo im Rahmen der Studie verwendet. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Wundheilung hinsichtlich der Ausbreitung und Intensität der Rötung an den Tracheostomata. Es ist kritisch zu diskutieren, dass ein Teil des positiven Einflusses der Kaltplasmatherapie zudem auch auf die Erwartungshaltung der Patienten zurückzuführen ist. Kaltplasmatherapie wurde von vielen Patienten als neuartige, therapeutische Perspektive gesehen und es kam vermutlich in manchen Fällen auch auf Grund der zu erwartenden Besserung zu einem positiven Effekt der Psyche und einer Reduktion der Rötung an den Tracheostomata. Ähnlich wie bei einem Placebo könnte hier die Theorie der Erwartung greifen.

Demgegenüber stehen die neusten Erkenntnisse hinsichtlich einer Vergleichsstudie zwischen Kaltplasma und Placebo aus dem Jahre 2020. Stratmann et al. gelang im Rahmen ihrer Studie „Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial“ eine signifikante Verbesserung der Wundheilung durch Kaltplasma. In ihrer prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten und Patienten-verblindeten Studie wurden 62 diabetische Ulzera von 43 stationären Patienten ergänzend zur Standardtherapie täglich bzw. zweitäglich entweder mit Kaltplasma oder Placebo behandelt. Die Kontrollgruppe erhielt eine Scheinbehandlung mit einem inaktivierten Plasma. Ausgewertet und analysiert wurden die Parameter Reduktion der Wundfläche nach 14 Tagen, Infektionsstatus, mikrobielle Belastung der Wunden, die Zeit bis zu einem zehn-prozentigen Wundverschluss, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung (Meyer 2020, Stratmann 2020). Die Wundoberfläche der Ulcera verringerte sich nach 14 Tagen unter der Kaltplasma-Behandlung signifikant im Mittel auf 30,5 % der ursprünglichen Größe (versus 55,2 % in der Placebogruppe; $p = 0,03$). Somit konnte eine deutliche Überlegenheit der Kaltplasmatherapie zu dem Placebo bewiesen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie ist abschließend die Tolerabilität und Verträglichkeit der Kaltplasmatherapie zu diskutieren. Neun, der mit Kaltplasmatherapie behandelten Patienten gaben an, im Zuge der Behandlung ein leichtes Kribbeln bzw. ein leichtes Wärmegefühl an der Haut zu verspüren. Dabei handelt es sich um bekannte Effekte. Bei den Patienten handelte es sich um 5 Patienten der Tracheostoma-Gruppe, sowie 4 Patienten mit Deckung der Entnahmestelle eines Radialis-Transplantates mit Vollhaut der Leistenregion. Kein Patient äußerte Schmerzen durch die Kaltplasmatherapie. Es kam zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse zu Tolerabilität und Verträglichkeit, die im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnen wurden, stimmen mit in der Literatur bereits gewonnen Erkenntnissen überein. So analysierten bpsw. Isbary et al. in ihrer Studie „A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients“ 291 Kaltplasmabehandlungen an 38 Wunden. Neben einer statistisch signifikanten Reduktion der Bakterienlast (34 %, $P < 10(-6)$) kam es zu keinem einzigen Nebeneffekt und das Kaltplasma wurde gut toleriert und vertragen (Isbary 2010).

Auch Lademann und Ulrich wiesen nach, dass auch im Rahmen der simultanen Wirkung der einzelnen Kaltplasmabestandteile in Form des o.g. Plasma- „Cocktails“ keine Grenzwerte bspw. der UV-Strahlung überschritten werden (Lademann und Ulrich 2013)

Kaltplasmatherapie steht für eine effektive, verträgliche und nebenwirkungsfreie Medizin.

Nach Diskussion der genannten Literatur mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

In der vorliegenden Studie wurde Kaltplasma erstmalig im Fachgebiet der HNO- und Kopf- und Halschirurgie angewandt.

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob Kaltplasmatherapie in diesem Gebiet als neues Therapiekonzept einsetzbar ist.

Diese Thematik wurde durch eine zweiarmige Studie mit jeweils Interventions- und Kontrollgruppe untersucht. Die Auswertung erfolgte verblindet anhand einer digitalen Fotodokumentation.

Bezüglich des Wundbildes der frisch angelegten Tracheostomata konnte eine signifikante Verbesserung der Wundheilung durch eine additive Therapie mit Kaltplasma hinsichtlich der Zielkriterien Ausbreitung der Rötung sowie Intensität der Rötung nachgewiesen werden. Hinsichtlich des Auftretens von Wundheilungsstörungen an den Tracheostomata sowie der mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestellen von Radialis-Transplantaten konnte keine signifikante Verbesserung durch Kaltplasma erzielt werden. Gleiches galt für den Erfolg der Transplantateinheilung.

Nichtsdestotrotz scheint das Potential von Kaltplasmatherapie im Fachbereich der HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie unbestritten groß. Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist davon auszugehen, dass man mit Kaltplasmatherapie die direkte postoperative Wundheilung an Tracheostomata verbessern kann. Hinsichtlich der akuten Verbesserung der Wundheilung an Radialis-Transplantaten kann keine Aussage getroffen werden. Es ist jedoch denkbar, dass im Rahmen von sog. follow-up Untersuchungen bspw. eine Prävention chronischer Wunden des volaren Unterarms erwirkt wurde. Zudem lässt sich vermuten, dass eine modifizierte Kaltplasmazusammensetzung oder eine längere und häufigere Therapiedauer zu abweichenden Ergebnissen führt. Eine Studienlimitierung könnte sein, dass zur Auswertung lediglich Fotodokumentationen erfolgten. Interessant könnte in weiteren Studien eine mikrobiologische Untersuchung der genannten Wundbilder vor und nach der Kaltplasmatherapie sein. Außerdem wäre die Beurteilung eines Erfolgs oder Misserfolgs der Kaltplasmatherapie im Zusammenhang mit einem Placebo interessant gewesen. Zudem wäre es für kommende Studien sinnvoll, intraindividuelle Unterschiede auszuschließen. Auch wäre die Untersuchung mittels einer größeren Stichprobe interessant, da in zwei Fällen positive Veränderungen durch Kaltplasma erzielt werden konnten.

Aussagen die durch diese Studie getroffen werden können:

1. Durch Kaltplasmatherapie verringert sich die Rötungsintensität, sowie Ausbreitung der Rötung an frisch angelegten Tracheostomata.
2. Durch Kaltplasmatherapie konnte in zwei Fällen das Auftreten von Wundheilungsstörungen an frisch angelegten Tracheostomata sowie der Entnahmestelle von Radialis-Transplantaten deutlich vermindert werden.
3. Die kurzfristige Anwendung von Kaltplasmatherapie im direkten postoperativen Verlauf an Radialistransplantaten hat keinen signifikanten Effekt auf das Einheilen des Transplantates und der Wundheilung.
4. Die Anwendung von Kaltplasmatherapie wird gut vertragen.

Es empfiehlt sich, weitere in vivo und in vitro Studien durchzuführen um das Verständnis der Wirkmechanismen von Kaltplasma zu erweitern und zukünftig weitere Anwendungsmöglichkeiten des Kaltplasmas in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie zu etablieren.

6 Zusammenfassung

Die Plasmamedizin stellt ein neues Forschungsfeld der Medizin dar und konnte sich in den letzten Jahren bereits als vielversprechende Therapiemöglichkeit in verschiedenen medizinischen Fachbereichen etablieren. Hierbei steht vor allem das nicht-thermische kalte Plasma (auch: Kaltplasma) mit seiner Wirktemperatur im Bereich der Umgebungstemperatur im Fokus des medizinischen Interesses. Besonderes Augenmerk liegt auf dem Einsatz von Kaltplasma zur Behandlung von Wunden, Wundheilungsstörungen oder Infektionen. Die Basis der Plasmamedizin stellt das kalte atmosphärische Plasma dar, ein ionisiertes Gas, welches auch als 4. Aggregatzustand bezeichnet wird. Die verschiedenen Gaskomponenten (u.a. reaktive Sauerstoffspezies, Ionen, Elektronen, angeregte Atome und UV-Strahlung) wirken in diesem wie ein Gasgemisch zusammen. Durch das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten entsteht u.a. eine bakterizide, antimikrobielle und wundheilungsfördernde Wirkung. Im Fachbereich der Dermatologie gelang mit der Therapie chronischer Hautkrankheiten, sowie chronischer Wunden bereits eine erfolgreiche Anwendung von Kaltplasma. Dies veranlasst die Einsatzmöglichkeiten auch auf das Fachgebiet der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie auszuweiten und führte zur Durchführung der vorliegenden, randomisierten, prospektiven klinischen Interventionsstudie. Hierbei wurde der positive Einfluss von Kaltplasma auf die Wundheilung untersucht. Dies erfolgte nach chirurgischer Resektion eines malignen Kopf- und Hals-Tumors mit Anwendung von Kaltplasma an den iatrogenen Wunden frisch angelegter Tracheostomata sowie der mit Vollhaut der Leistenregion gedeckten Entnahmestelle von Radialis-Transplantaten.

Bei der verwendeten Plasmaquelle handelte es sich um das Gerät Plasma ONE der Firma plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH.

Von Januar 2017 bis Mai 2018 wurde an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie des Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf 60 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren an einem malignen Kopf-Hals-Tumor erkrankt und erhielten eine chirurgische Resektion desselben. 37 Patienten erhielten intraoperativ die Anlage eines protektiven Tracheostomas zur Atemwegssicherung (Gruppe 1). Bei 23 Patienten erfolgte zur Defektdeckung im Kopf-Hals-Bereich die Entnahme eines Radialis-Transplantates. Das entstandene Wundbett am volaren Unterarm wurde anschließend mit einem Vollhauttransplantat der Leistenregion versorgt (Gruppe 2). 13 der Patienten der Gruppe 1, sowie 11 Patienten der Gruppe 2 erhielten zusätzlich zur Standardtherapie Kaltplasmatherapie (Interventionsgruppen 1A und 2A). Die Kaltplasmaapplikation in Gruppe 1A erfolgte ab dem Tag des ersten Kanülenwechsels für 10 Tage jeweils für 4 Minuten. In Gruppe 2 wurde die Entnahmestelle der Radialis-Transplantate ab dem ersten Verbandwechsel alle zwei Tage für insgesamt 4 Anwendungen jeweils 6 Minuten mit Kaltplasma behandelt. In den Kontrollgruppen erfolgte keine Kaltplasmaanwendung. Es wurde bei allen Patienten eine tägliche (Gruppe 1) bzw. zweitägige (Gruppe 2) digitale Wunddokumentation durchgeführt.

Die Auswertung des Bildmaterials erfolgte verblindet 6 Monate nach Studienende durch eine medizinische Fachperson. Eine Zuordnung der Bilder zu Patienten aus Kontrollgruppe- oder Interventionsgruppe war dabei der auswertenden Person nicht möglich. Somit konnte eine Objektivität bei der Bewertung der Zielparameter gewährleistet werden. Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests sowie des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests durchgeführt. Die Durchführung der statistischen Tests erfolgte zweiseitig (mit einer Alternativhypothese verknüpft). Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant erachtet. Hinsichtlich des Zielkriteriums Ausbreitung der Rötung konnte in Gruppe 1 ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reduktion der Rötungsausbreitung (Mittlerer Unterschied der Reduktion der Rötungsausbreitung Kaltplasma: 0,891, Standardtherapie 0,483; $p < 0,05$; 95 % CI [0,0692;0,9548] gezeigt werden. Die Auswertung des Zielkriteriums Rötungsintensität konnte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied in der Reduktion der Rötungsintensität zwischen den Patienten mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie und den Patienten mit alleiniger Standardtherapie liefern (Mittlerer Unterschied der Reduktion der Rötungsintensität Kaltplasma: 0,846, Standardtherapie 0,05; $p < 0,05$, 95 % CI [-0,0579;0,1632]). Die Auswertung des Zielkriteriums Auftreten von Wundheilungsstörungen zeigte nur in 2 Fällen Veränderungen. Beide Fälle traten in der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie auf und zeigten eine Reduktion der Wundheilungsstörungen durch Kaltplasmatherapie. Die Datenmenge war für eine statistische Auswertung nicht ausreichend. In Gruppe 2, Patienten mit Entnahme eines Radialis-Transplantates und Defektdeckung der Entnahmestellen mittels Vollhauttransplantaten aus der Leistenregion wurden zwei Zielkriterien hinsichtlich ihrer statistischen Relevanz untersucht. Die Auswertung des Zielkriteriums Auftreten von Wundheilungsstörungen zeigte nur in zwei Fällen Veränderungen. Diese lagen in der Interventionsgruppe mit zusätzlicher Kaltplasmatherapie und verwiesen auf eine positive Beeinflussung der Wundheilung durch Kaltplasma. Die Datenmenge war für eine statistische Auswertung

nicht ausreichend. In Bezug auf den Erfolg der Einheilung des Vollhauttransplantates konnten keine Veränderungen in beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich durch die vorliegende klinisch prospektive Interventionsstudie festhalten, dass sich durch die zusätzliche Applikation von Kaltplasma an frisch angelegten Tracheostomata eine signifikante Verbesserung der perioperativen Hautrötung im Vergleich zur reinen Standardtherapie, erzielen ließ.

Die vorliegende Arbeit konnte jedoch nicht in allen untersuchten Aspekten die Überlegenheit von Kaltplasma, hergestellt durch Plasma One [®], gegenüber der alleinigen Standardtherapie zeigen. Angewandt an der Entnahmestelle der Radialis-Transplantate zeigte sich hinsichtlich der Reduktion der Rötung keine Veränderung durch Kaltplasmatherapie. Das Zielkriterium Reduktion des Auftretens von Wundheilungsstörungen zeigte in beiden Gruppen lediglich eine Veränderung in 2 Fällen. Für eine statistische Testung lagen nicht genug Daten vor. Es ist jedoch festzuhalten, dass die Veränderungen jeweils in der Interventionsgruppe zu eruieren waren und es zu einer punktuell positiven Beeinflussung der Wundheilung durch die Kaltplasmatherapie kam.

Die vorliegenden Ergebnisse der durchgeführten klinischen Studie sind somit ein weiterer Hinweis für die vielversprechenden Therapiemöglichkeiten von Kaltplasmatherapie und stimmen zukünftig hoffnungsvoll mit dem Einsatz von Kaltplasma als medizinische Therapiemöglichkeit ein neues Behandlungskonzept für herausfordernde Wunden im klinischen Alltag verfügbar zu haben. Es empfiehlt sich, sowohl die Grundlagenforschung zu vertiefen, als auch weitere pro- und retrospektive Studien durchzuführen, um die noch immer nicht abschließenden Wirkmechanismen von Kaltplasma besser zu verstehen. Dies könnte dazu führen, Kaltplasma als Therapiekonzept weiter zu etablieren, seine medizinischen Anwendungsgebiete auszuweiten und ggf. neue Anwendungsbereiche zu finden. Besondere Bedeutung haben hierbei Plasmaquellen, applizierte Energie, Anwendungsdauer und -bereiche. Ungeachtet der nachgewiesenen, positiven Plasmawirkungen führen deren Einzelparameter zu völlig unterschiedlichen Effekten und Ergebnissen. Daher sind definierte Standardbedingungen für die Bewertung von großer Bedeutung.

7 Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, J. L.; Abbruzzese, M. C.; Hess, K. R.; Raber, M. N.; Lenzi, R.; Frost, P. (1994): Unknown primary carcinoma. Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 12 (6), S. 1272–1280. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.6.1272.
- Ahlendorf, W. et. al. (1992): Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. [41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Würzburg] ; 70 Tabellen. Hg. v. Norbert Schwenzer. Stuttgart u.a.: Thieme (Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, 37).
- Alkawareek, M.; Algwari, Q.; Gorman, S. et al. (2012): Application of atmospheric pressure nonthermal plasma for the in vitro eradication of bacterial biofilms. In: *FEMS Immunol ed Microbiol* (65), S. 381–384.
- Al-Saadi, H.; Potapova, I.; Rochford, E.T.; Moriarty, T.; Messmer, P. (2016): Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing *Staphylococcus aureus* in vitro: a potential irrigant for infected wounds. In: *Int Wound J* (13), S. 936–942.
- Ang, K.; Harris, J.; Wheeler, R.; Weber, R.; Rosenthal, D.I.; Nguyen-Tân, P.F. et al. (2010): Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. In: *The New England journal of medicine* 363 (1), S. 24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
- Bardsley, A.F.; Soutar, D.S.; Elliot, D.; Batchelor, A.G. (1990): Reducing morbidity in the radial forearm flap donor site. In: *Plast Reconstr Surg* (86), S. 287–292.
- Bergmann, M et. al. (2004): Schülerduden Physik. 5., neu bearb. Aufl. Mannheim: Dudenverl. (Duden).
- Bertz, J.; Giersiepen, K.; Haberland, J. (2006): Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends. 5. Auflage. Saarbrücken.
- Betz, C. S.; Zhorzel, S.; Schachenmayr, H.; Stepp, H.; Havel, M.; Siedek, V. et al. (2009): Endoscopic measurements of free-flap perfusion in the head and neck region using red-excited Indocyanine Green. Preliminary results. In: *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 62 (12), S. 1602–1608. DOI: 10.1016/j.bjps.2008.07.042.
- Boetz, F. et. al. (2000): Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkund, Kopf- und Hals-Chirurgie: Springer
- Bozec, A. et al. (2008): Free-flap head and neck reconstruction and quality of life: a 2-year prospective study. In: *Laryngoscope* (118), S. 874–880.
- Brouwer, J. et. al. (2005): Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: what is the current clinical practice? In: *Clin Otolaryngol* (30), S. 438–443.
- Brown, M.T.; Cheney, M.L.; Gliklich, R.L.; Sheffler, L.R.; Varvares, M.A. (1996): Assessment of functional morbidity in the radial forearm free flap donor site. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (122), S. 991–994.
- Buselmaier, W. et. al. (2007): Biologie für Mediziner. 10. Auflage. Heidelberg: Springer.

- Chaturvedi, A.; Anderson, W. F.; Lortet-Tieulent, J.; Curado, M.; Ferlay, J.; Franceschi, S. et al. (2013): Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (36), S. 4550–4559. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
- Chen, M.C. et. al. (2011): Second primary esophageal or lung cancer in patients with head and neck carcinoma in Taiwan: incidence and risk in relation to primary tumor site. In: *J Cancer Res Clin Oncol* (173), S. 115–123.
- Cohen, J. et. al. (2015): Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. In: *Curr Top Microbiol Immunol* (390), S. 241–265.
- Cooper, D.S.; Doherty, G.; Haugen, B.; Hauger, B.; Kloos, R.; Lee, S. et al. (2009): Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. In: *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 19 (11), S. 1167–1214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110.
- Cooper, J.; Porter, K.; Mallin, K.; Hoffman, H.; Weber, R.; Ang, K. et al. (2009): National Cancer Database report on cancer of the head and neck. 10-year update. In: *Head & neck* 31 (6), S. 748–758. DOI: 10.1002/hed.21022.
- Daeschlein G.; Scholz S.; Ahmed R.; Weltmann K.D.; Junger M. (2012): Cold plasma is well- tolerated and does not disturb skin barrier or reduce skin moisture. In: *J Dtsch Dermatol Ges* (10), S. 509–515.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information DMDI (2016): ICD-10. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision, WHO-Ausgabe.
- Dietl B.; Marienhagen J, Kühnel T, Schreyer A, Kölbl O (2008): The impact of FDG-PET/CT on the management of head and neck tumours: the radiotherapist's perspective. In: *Oral oncol* (44), S. 504–508.
- Economopoulou, P.; Mountzios, G.; Pavlidis, N.; Pentheroudakis, G. (2015): Cancer of Unknown Primary origin in the genomic era. Elucidating the dark box of cancer. In: *Cancer treatment reviews* 41 (7), S. 598–604. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.05.010.
- Ehlbeck, J. et. al. (2011): Erzeugung und Steuerung von Mikroplasma in engen Lumina. Im Verbundprojekt: Inaktivierende Mikroplasma zur Sterilisierung im Lumen von medizinischen Instrumenten (ENDOPLAS); Abschlussbericht zum Teilvorhaben; Laufzeit des Vorhabens und Berichtszeitraum: 1.12.2007 - 30.03.2011. Greifswald.
- e-learning Universität Bern (2018): Wundversorgung: Intrinsic-plus-Stellung, Web: <http://e-learning.studmed.unibe.ch/wundversorgung/html/ruhigstellung.htm?0> | soundisoff, zuletzt aktualisiert am 08.05.2018.

- El-Husseiny, G.; Kandil, A.; Jamshed, A.; Khafaga, Y.; Saleem, M.; Allam, A. et al. (2000): Squamous cell carcinoma of the oral tongue. An analysis of prognostic factors. In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 38 (3), S. 193–199. DOI: 10.1054/bjom.1999.0235.
- Evans, G.R., Schustermann, M.A.; Kroll, S. et al. (1994): The radial forearm free flap for head and neck reconstruction: a review. In: *Am J Surg* (168), S. 446–450.
- Ferlay, J. et. al. (1997): CI5VII. Electronic database of cancer incidence in five continents vol. VII. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer (IARC CancerBase, 2).
- Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M. et al. (2015): Cancer incidence and mortality worldwide. Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. In: *International journal of cancer* 136 (5), E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- Fridman, G.; Friedman, G.; Gutsol, A.; Shekhter, A.; Vasilets, V.; Fridman, A. (2008): Applied Plasma Medicine. In: *Plasma Process. Polym.* 5 (6), S. 503–533. DOI: 10.1002/ppap.200700154.
- Gerstner, A. et. al. (2008): Early detection in head and neck cancer – current state and future perspectives. In: *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery* 7.
- Gillison, M. et al. (2000): Evidence for a causal Association between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. In: *Journal of the National Cancer Institute* (92).
- Gillison, M.L.; Alemany, L.; Snijders, P.; Chaturvedi, A.; Steinberg, B.M.; Schwartz, S.; Castellsagué, X. (2012): Human papillomavirus and diseases of the upper airway. Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. In: *Vaccine* 30 Suppl 5, F34-54. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.070.
- Gindsberg, G.; Barkun, A.N., Bosco, J., Burdick, H.S., Isenberg, G.A. et. al. (2002): Ther argon plasma coagulator. In: *Gastrointest Endosc* (55), S. 807–810.
- Giraldi, L.; Leoncini, E.; Pastorino, R.; Wunsch-Filho, V.; Carvalho, M. de; Lopez, R. et al. (2017): Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer. A pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (11), S. 2843–2851. DOI: 10.1093/annonc/mdx486.
- Goldston, R. J.; Rutherford, P. H. (1998): *Plasmaphysik. Eine Einführung.* Braunschweig: Vieweg.
- Grey, J. E.; Chantelau, E. A. (2008): *Ärztliche Wundversorgung. ABC der Wundheilung.* 1. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3117083&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Haddad, R. I.; Shin, D. M. (2008): Recent advances in head and neck cancer. In: *The New England journal of medicine* 359 (11), S. 1143–1154. DOI: 10.1056/NEJMra0707975.
- Hadzic, B. et al. (1998): Morphologic manifestations of human papillomavirus infection in the vulvar and anogenital region. In: *Med Pregl.* (51), S. 265–270.

Harréus, U.; Iro, H. et al. (2010): Rekonstruktive Chirurgie in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. In: *Journal Onkologie*.

Hartwig, S.; Doll, C.; Voss, J.; Hertel, M.; Preissner, S.; Raguse, J. (2016): Treatment of Wound Healing Disorders of Radial Forearm Free Flap Donor Sites Using Cold Atmospheric Plasma: A Proof of concept. In: *J Oral Maxillofac Surg*.

Hashibe, M.; Brennan, P.; Benhamou, S.; Castellsague, X.; Chen, C.; Curado, M. P. et al. (2007): Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer. Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. In: *Journal of the National Cancer Institute* 99 (10), S. 777–789. DOI: 10.1093/jnci/djk179.

Hashibe, M.; Brennan, P.; Chuang, S.; Boccia, S.; Castellsague, X.; Chen, C. et al. (2009): Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer. Pooled analysis in the INHANCE consortium. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (2), S. 541–550. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.

Heinlin, J. (2011): Niedertemperatur-Argon-Plasma unter Atmosphärendruck zur in-vivo-Behandlung von Pruritus. Dissertation. In: Universität Regensburg.

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

Heinrich, P. C., Müller und Graeve, I. (2014): *Löffler/ Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9. Auflage. Heidelberg: Springer.

Helmke, A.; Hoffmeister, D.; Mertens, N.; Emmert, S.; Schuette, J.; Viöl, W. (2009): The acidification of lipid film surfaces by non-thermal DBD at atmospheric pressure in air. In: *New Journal of Physics* (11).

Ho, T.; Couch, M.; Carson, K.; Schimberg, A.; Manley, K.; Byrne, P.J. (2006): Radial forearm free flap donor site outcomes comparison by closure methods. In: *Otolaryngol Head and Neck Surg* (134), S. 309–315.

Hong, Y.F.; Kang, J.G.; Lee, H.Q.; Uhm, H.S.; Moon, E.; Park, Y.H. (2009): Sterilization effect of atmospheric plasma on *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* endospores. In: *Letters in applied microbiology* (48), S. 33–37.

Houghton, D.J. et al. (1998): Chest computerized tomography scanning in patients presenting with head and neck cancer. In: *Clin Otolaryngol Allied Sci* (23), S. 348–350.

Hury, V.; Desor, A.; Pelletier, B.; Lagarde, V. (1998): A parametric study of the destruction efficiency of *Bacillus* spores in low pressure oxygen-based plasmas. In: *Lett Appl Microbiol* 26 (6), S. 417–421. DOI: 10.1046/j.1472-765X.1998.00365.x.

Iglesias Docampo, L. C.; Arrazubi Arrula, V.; Baste Rotllan, N.; Carral Maseda, A.; Cirauqui Cirauqui, B.; Escobar, Y. et al. (2017): SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). In: *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. DOI: 10.1007/s12094-017-1776-1.

International Society for Plasma Medicine (2018): Plasma medicine. Web: www.plasmamedizin.com.

Isbary, G.; Morfill, G.; Schmidt, H.U.; Georgi, M.; Ramrath, K.; Heinlin, J.; Karrer, S.; Landthaler, M.; Shimizu, T.; Steffes, B.; Bunk, W. et al. (2010): A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. In: *Br J Dermatol.* (163), S. 78–82.

Isbary, G.; Morfill, G.; Zimmermann, J.; Shimizu, T.; Stolz, W. (2011): Cold atmospheric plasma: a successful treatment of lesions in Hailey-Hailey disease. In: *Archives of dermatology* (147), S. 388–390.

Issing, P.R.; Kempf, H.G.; Heppt, W.; Schnemark, M.; Lenarz, T. (1996): Reconstructive surgery in the head-neck area with regional and free tissue transfer. In: *Laryngorhinootologie* (75), S. 476–482.

Janzen, G. et al. (1992): *Plasmatechnik. Grundlagen, Anwendungen, Diagnostik*. Heidelberg: Hüthig (Technische Physik, 3).

Jeng, S.F.; Kuo, Y.R.; Wei, F.; An, P.; Su, C; Chien, C. et al. (2002): Free radial forearm flap with adipofascial tissue extension for reconstruction of oral cancer defect. In: *Annals of plastic surgery* (49), S. 151–155.

Joaquin, J.C.; Kwan, C.; Abramzon, N.; Vandervoort, K.; Brelles-Marino, G. (2009): Is gas-discharge plasma a new solution to the old problem of biofilm inactivation? In: *Microbiology* (15), S. 724–732.

Jungersted, J. M.; Hellgren, L. I.; Jemec, G. B. E.; Agner, T. (2008): Lipids and skin barrier funktion - a clinical perspective. In: *Contact Dermatitis* (58), S. 255–262.

Kalghati, Su. U.; Firdman, G.; Cooper, M.; Nagaraj, G.; Peddinghaus, M.; Balasubramannian, M.; Vasilets, V.; Gutsol, A. F.; Fridman, A.; Friedman, G. (2007): Mechanism of blood coagulation by nonthermal atmospheric pressure dielectric barrier discharge plasma. In: *Transaction on Plasma Science* (35).

Kamposioras, K.; Pentheroudakis, G.; Pavlidis, N. (2013): Exploring the biology of cancer of unknown primary. Breakthroughs and drawbacks. In: *European journal of clinical investigation* 43 (5), S. 491–500. DOI: 10.1111/eci.12062.

Kim, J.H.; Lee, M.A.; Han, G.J.; Cho, B.H. (2014): Plasma in dentistry: a review of basic concepts and applications in dentistry. In: *Acta Odontol Scand.* (72 (1)), S. 1–12.

Kisch, T.; Helmke, A.; Schleusser, S.; Song, J.; Liadaki, E.; Stang, F.H.; Mailaender, P.; Kremer, R. (2016): Improvement of cutaneous microcirculation by cold atmospheric plasma (CAP): Results of a controlled, prospective cohort study. In: *Microvasc Res* (104), S. 55–62.

Klinge, R.; Papa, H.-C.; Silbernagl, S. (2005): *Physiologie*: Thieme.

- Kong, M.G.; Kroesen, J.; Morfill, G.; Nosenko, T.; Shimizu, T.; van Dijk, J.; Zimmermann, J.L.; (2009): Plasma medicine: an introductory review. In: *New Journal of Physics* 2009 (11).
- Kreimer, A.R. et. al. (2005): Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005.
- Kurzweil, P.; Scheipers, P. (2010): *Chemie. Grundlagen, Aufbauwissen, Anwendungen und Experimente*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden.
- Lademann, J.; Richter, H.; Alborova, A.; Humme, D.; Patzelt, A.; Kramer, A.; Weltmann, K.D. (2009): Risk assessment of the application of a plasma jet in dermatology. In: *J Biomed Opt.* (14).
- Lamberty, B.G.; Cormack, G. C. (1982): The forearm angiotomes. In: *British Journal of Plastic Surgery* (35), S. 420–429.
- Langmuir, I. et. al. (1928): Oscillations in Ionized Gases. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 14 (8), S. 627–637. DOI: 10.1073/pnas.14.8.627.
- Laroussi, M. et. al. (2009): Low-Temperature Plasmas for Medicine? In: *IEEE Trans. Plasma Sci.* 37 (6), S. 714–725. DOI: 10.1109/TPS.2009.2017267.
- Laroussi, M.; Kong, M. G.; Morfill, G.; Stolz, W. (2012): *Plasma Medicine. Applications of Low-Temperature Gas Plasmas in Medicine and Biology*. Cambridge: Cambridge University Press. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=907135>.
- Laroussi, M. et. al. (1996): Sterilization of Contaminated Matter with an Atmospheric Pressure Plasma. In: *IEEE Trans. Plasma Sci.* (24), S. 1188–1191.
- Lee, H.W.; Kim, G.J.; Kim, J.M., Park, J.K.; Lee, J.K.; Kim, G.C. (2009): Tooth bleaching with nonthermal atmospheric pressure plasma. In: *Journal of endodontic* (35), S. 587–591.
- Lenarz, T.; Boenninghaus, H.-G. (2012): *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 14., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-21131-7>.
- Lonneux, M.; Hamoir, M.; Reyckler, H.; Maingon, P.; Duvillard, C.; Calais, G. et al. (2010): Positron emission tomography with ¹⁸Ffluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma. A multicenter prospective study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (7), S. 1190–1195. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.6298.
- Lu, K.H.; Zhong, D.C.; Chen, B.; Luo, J.W. (1982): Ther clinical application of the reverse forearm island flap. *Clin J Surg* 20: 695-697
- Lvoff, G.; O'Brien, C.J.; Cope, C.; Lee, K.K. (1998): Sensory recovery in noninnervated radial forearm free flaps in oral and oropharyngeal reconstruction. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (124), S. 1206–1208.

- Lybak, S. et al. (2005): Ultrasound of the abdomen and total bone scintigraphy in patients with cancer of the head and neck. In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* (262), S. 887–889.
- Maan, Z. N.; Legrand, A.; Long, C.; Chang, J. C. (2017): Reverse Radial Forearm Flap. In: *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 5 (4). DOI: 10.1097/GOX.0000000000001287.
- Macfarlane, G. J.; McCredie, M.; Coates, M. (1994): Patterns of oral and pharyngeal cancer incidence in New South Wales, Australia. In: *J Oral Pathol Med*.
- Maier, H. et al. (1999): Construction workers as an extreme risk group for head and neck cancer. In: *HNO* 1999.
- Maier, H.; Weidauer, H. (1991): *Krebsrisiken im Kopf-Hals-Bereich*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-76036-5>.
- Maisch, T.; Shimizu, T.; Li, Y.-F.; Heinlin, J.; Karrer, S.; Morfill, G.; Zimmermann, J. L. (2012): Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by Cold-Atmospheric Plasma Using a Porcine Skin Model In Vitro. In: *PLoS ONE* 7 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0034610.
- Maisch, T.; Shimizu, T.; Isbary, G.; Heinlin, J.; Karrer, S. et al. (2012): Contact-free inactivation of *Candida albicans* biofilms by cold atmospheric air plasma. In: *Applied and environmental microbiology* (78), S. 4242–4247.
- Marron, M.; Boffetta, P.; Zhang, Z.-F.; Zaridze, D.; Wunsch-Filho, V.; Winn, D. M. et al. (2010): Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. In: *International Journal of Epidemiology* 39 (1), S. 182–196. DOI: 10.1093/ije/dyp291.
- Marshall, J. R. et al. (1992): Smokin, alcohol dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. In: *Eur J Cancer Oral Oncol* (28), S. 9–15.
- Marur, S.; D'Souza, G.; Westra, W. H.; Forastiere, A. A. (2010): HPV-associated head and neck cancer. A virus-related cancer epidemic. In: *The Lancet. Oncology* 11 (8), S. 781–789. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6.
- McGrath, J. A.; Eady, R. A. J.; Pope, F. M. (2004): *Anatomy and Organization of Human Skin*. In: *Rook's Textbook of Dermatology* (7th Edition).
- Metelmann, H.-R. (2016): *Plasmamedizin. Kaltplasma in der medizinischen Anwendung*. Berlin u.a.: Springer.
- Meyer, R. et al. (2020): Diabetischer Fuß: Kaltplasma beschleunigt die Abheilung von infizierten Ulzera; *Deutsches Ärzteblatt* 2020; 117 (35-36): A-1624 / B-1389
- Moisan, M.; Barbeau, J.; Moreau, S.; Pelletier, J.; Tabrizian, M.; Yahia, L.H. (2001): Low-temperature sterilization using gas plasmas: a review of experiments and an analysis of the inactivation mechanisms. In: *International journal of pharmaceutics* (226), S. 1–21.

Monsa, U.; Gredner, T.; Behrens, G.; Stock, C.; Brenner, H. (2018): Cancer due to smoking and high alcohol consumption- estimation of the attributable cancer burden in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 571-7. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0571

Mörl, M. et. al. (1986): Die endoskopisch-biopsische Untersuchung. Indikationen u. Kontraindikationen, Risiken u. Grenzen d. Methode. Erlangen: perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft.

Morrison, J et. al. (1977): Electrosurgical method and apparatus for initiating an electrical discharge in an inert gas flow. In: US Patent 1977 (4).

Muhlbauer, W.; Herndl, E.; Stock, W. (1982): The forearm flap. In: *Plastic & Reconstructive Surgery* (70), S. 336–344.

Nam, S.; Lee, H.; Cho, S.; Lee, J.; Jeon, Y.; Kim, G. (2013): High-efficiency tooth bleaching using non-thermal atmospheric pressure plasma with low concentration of hydrogen peroxide. In: *Journal of Applied Oral Science* 21 (3), S. 265–270. DOI: 10.1590/1679-775720130016.

Napier, S. S.; Speight, P. M. (2008): Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions. An overview of the literature. In: *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 37 (1), S. 1–10. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x.

Ndiaye, C.; Mena, M.; Alemany, L.; Arbyn, M.; Castellsagué, X.; Laporte, L. et al. (2014): HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers. A systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet Oncology* 15 (12), S. 1319–1331. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70471-1.

Nosenko, T.; Shimizu, T.; Morfill, G.E. (2009): Designing plasmas for chronic wound disinfection. In: *New Journal of Physics* (11).

Osman, T.A.; Satti, A. A.; Boe, O. E.; Yang, Y.; Ibrahim, S.O.; Suleiman, A. M. (2010): Pattern of malignant tumors registered at a referral oral and maxillofacial hospital in Sudan during 2006 and 2007. In: *Journal of cancer research and therapeutics* 6 (4), S. 473–477. DOI: 10.4103/0973-1482.77112.

Parkin, D. M. et. al. (1998): Epidemiology of cancer. Global patterns and trends. In: *Toxicology letters* 102-103, S. 227–234.

Parkin, D. M.; Bray, F.; Ferlay, J.; Pisani, P. (2005): Global cancer statistics, 2002. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 55 (2), S. 74–108.

Perkins, T.M.; Perkins, I. (2001): Chronic Alcoholism: a common risk factor in oral cancer and alcoholic cirrhosis. In: *Compend Contin Educ Dent* (22), S. 49–51.

Pezzuto, F.; Buonaguro, L.; Caponigro, F.; Ionna, F.; Starita, N.; Annunziata, C. et al. (2015): Update on Head and Neck Cancer. Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. In: *Oncology* 89 (3), S. 125–136. DOI: 10.1159/000381717.

plasma medical systems (2018): Plasmagerät plasma ONE. In: instruction manual plasma ONE.

Plewig, G.; Landthaler, M.; Burgdorf, W.; Hertl, M.; Ruzicka, T. (2018): Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Mit 341 Tabellen. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage, einbändige Sonderausgabe. Berlin: Springer.

Pontén, J. et. al. (1998): Precancer of the human cervix. In: *Cancer Surv.* (32), S. 201–229.

Potter, M. J.; Harrison, R.; Ramsden, A.; Bryan, B.; Andrews, P.; Gault, D. (2007): Facial acne and fine lines: transforming patient outcomes with plasma skin regeneration. In: *Annals of plastic surgery* (58), S. 608–613.

Rácz, E.; Prens, E. P. (2017): Phototherapy of Psoriasis, a Chronic Inflammatory Skin Disease. In: *Adv Exp Med Biol* (996), S. 287–294.

Reiser, M.; Kuhn, F.-P.; Debus, J. (2017): Radiologie. Unter Mitarbeit von Peter Bartenstein. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Das duale Lehrbuch).

Riedel, F. et. al. (2004): Alcohol related diseases of the head and neck. In: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 17, Issue 4, August 2003, Pages 543-555

Riediger, D. et. al. (2000): Microsurgical soft tissue transplantation. In: *Mund Kiefer Gesichtschirurgie* (4), S. 278–285.

Robbins, K.T. et. al. (1991): Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (117), S. 601–605.

Robert Koch Institut (2015): Krebs in Deutschland 2011/12. Mundhöhle und Rachen. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* (10. Ausgabe).

Robert Koch Institut (2015): Krebs in Deutschland 2011/12. Kehlkopf. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* (10. Ausgabe).

Sabatini, M.E.; Chiocca, S. (2000): Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *Br J Cancer*. 2020 Feb; 122 (2): 306-314.doi: 10.1038/s41416-019-0602-7. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31708575; PMCID:PMC7000688

Santamaria, E.; Granados, M.; Barrera-Franco, J. (2000): Radial forearm free tissue transfer for head and neck reconstruction: versatility and reliability of a single donor site. In: *Microsurgery* (20), S. 195–201.

Schmezer, P.; Plass, C. (2008): Epigenetische Aspekte bei Karzinomen der Kopf-Hals-Region. In: *HNO* 56 (6), S. 594–602. DOI: 10.1007/s00106-008-1720-3.

Schroer, D. et. al. (1994): Chemie der Phasengrenze Metall-Polymer. Dissertation im Fachbereich der Chemie.

Sladek, R.; Stoffels, E. (2005): Deactivation of *Escherichia coli* by the plasma needle. In: *Journal of Physics D: Applied Physics* (38), S. 1716.

Song, X.-M.; Yuan, Y.; Tao, Z.-J.; Wu, H.-M.; Yuan, H.; Wu, Y.-N. (2007): Application of lateral arm free flap in oral and maxillofacial reconstruction following tumor surgery. In: *Medical principles and practice* :

international journal of the Kuwait University, Health Science Centre 16 (5), S. 394–398. DOI: 10.1159/000104815.

Stratmann, B. et al.: Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers A Randomized clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (7): e 2010411

Sturgis, E. M. et. al. (2002): Genetic Susceptibility- olear epidemiology of head and neck cancer. In: *Current opinion in Oncology*.

Suarez, C. et. al. (2006): Tumours of familial origin in the head and neck. In: *Oral oncol.*

Talamini, R.; Bosetti, C. et al. (2002): Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. In: *Cancer Causes Control* (13), S. 957–964.

Tonini, G. et. al. (2013): New molecular insights in tobacco-induced lung cancer. In: *Future Onkol.*

Tornesello, M.; Perri, F.; Buonaguro, L.; Ionna, F.; Buonaguro, F.M.; Caponigro, F. (2014): HPV-related oropharyngeal cancers. From pathogenesis to new therapeutic approaches. In: *Cancer letters* 351 (2), S. 198–205. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.06.003.

Tsao, S.W. et al. (2017): Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* (19), S. 372.

Tumban, E. et. al. (2019): A Current Update on Human Papillomavirus-associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019 October 9; 11(10):922. Doi: 10.3390/v11100922.PMID: 31600915; PMCID: PMC6833051

Van Aken, H.; Reinhart, K.; Welte, T.; Weigand, M. (2014): *Intensivmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Vaughan, E.D. et. al. (1990): The radial forearm free flap in orofacial reconstruction. Personal experience in 120 consecutive cases. In: *J Craniomaxillofac Surg* (18), S. 2–7.

Venezia, R.; Orrico, M.; Houston, E.; Yin, S.M.; Naumova, Y. (2009): Lethal activity of nonthermal plasma sterilization against microorganisms. *Infection control and hospital epidemiology*. In: the official journal of the society of hospital epidemiologists of America (29), S. 430–436.

Viau, F.; Lededente, A.; Le Tinier, J.Y. (1988): Complications of tracheotomy. In: *Rev Pneumol Clin* (44), S. 24–32.

Vicente, J. C. de; Villalaín, L. de; Torre, A.; Peña, I. (2008): Microvascular free tissue transfer for tongue reconstruction after hemiglossectomy. A functional assessment of radial forearm versus anterolateral thigh flap. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 66 (11), S. 2270–2275. DOI: 10.1016/j.joms.2008.01.018.

Villaret, A.B.; Cappiello, J.; Piazza, C.; Pedruzzi, B.; Nicolai, P. (2008): Quality of life in patients treated for cancer of the oral cavity requiring reconstruction: a prospective study. In: *Acta Otorhinolaryngologica italica* (28), S. 120–125.

Vokes, E. E.; Weichselbaum, R. R.; Lippman, S. M.; Hong, W. K. (1993): Head and neck cancer. In: The New England journal of medicine 328 (3), S. 184–194. DOI: 10.1056/NEJM199301213280306.

Weitz, B. (1998): Atlas der Anatomie. München: Weltbild Verlag.

Welz, C.; Emmert, S.; Canis, M.; Becker, S.; Baumeister, P.; Shimizu, T. et al. (2015): Cold Atmospheric Plasma: A Promising Complementary Therapy for Squamous Head and Neck Cancer. PLoS ONE 10 (11): e0141827. Doi: 10.1371/journal.pone.0141827

Wittekind, C.; Meyer, H.J. (2013): TNM. 1. Aufl. s.l.: Wiley-VCH. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1162078>.

Woedtke, T. von; Reuter, S.; Masur, K.; Weltmann, K.D. (2013): Plasmas for medicine. In: Physics Reports 530. DOI: 10.1016/j.physrep.2013.05.005.

Xiaoqiang, Z. et al. (2017): Clinical Application of a Pedicled Forearm Flap in the Reconstruction after Oral Cancer Resection. In: J Craniofac Surg (28), e222-e225.

Yang, G.; Chen, B.; Gao, Y. (1981): Free transfer of forearm flap. Report of 56 cases. National Med J China 61 (3): 139- 142

Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut (RKI): Krebs in Deutschland. Mundhöhle und Rachen 2011/12 (10. Ausgabe).

Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut (RKI) (2016): Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen – Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.

Zimmermann, J.; Dumler, K.; Shimizu, T.; Morfill, G.; Wolf, A.; Boxhammer, V.; Schlegel, J. et. al. (2011): Effects of cold atmospheric plasma on adenoviruses in solution. In: Journals of Physics D: Applied Physics (44).

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die vier Aggregatzustände der Physik	9
Abbildung 2: Relevante Komponenten der Plasmazusammensetzung	10
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des Entladungsmechanismus der Glimmentladung	11
Abbildung 4: Anatomische Darstellung des oberen Aerodigestivtraktes in der Sagittalebene	13
Abbildung 5: Geschätzte Zahl neuer Krebsfälle bei Frauen und Männern weltweit; pro 100.000; in 2012..	14
Abbildung 6: Altersstandardisierte Sterberaten für maligne KHT nach alten/neuen Bundesländern, Altersgruppen und Geschlecht	14
Abbildung 7: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für maligne KHT nach Lokalisation und Geschlecht	14
Abbildung 8: Operationsablauf mit Resektion eines malignen KHTs (A,B), Hebung und Anschluss des Radialis-Transplantates an die Kopf-Hals-Region (C-E), sowie Defektdeckung des Entnahmebettes mittels Vollhaut aus der Leiste	17
Abbildung 9: Konventionell-chirurgisches Vorgehen der Tracheostoma-Analage	18
Abbildung 10: Aufbau der Haut	19
Abbildung 11: Fallzahlberechnung anhand einer vereinfachten Formel.....	23
Abbildung 12: Schematische Übersicht zum Studienaufbau.....	24
Abbildung 13: Einteilung des Tracheostomas für die Kaltplasmatherapie in zwei Hälften (a und b.....	25
Abbildung 14: Einteilung der Entnahmestelle des Radialis-Transplantates für die Kaltplasmatherapie in verschiedene Bereiche; a: Stielregion mit Übergang von Vollhauttransplantat in primär verschlossene Naht, b und c: Vollhaut-Transplantat-Hälften	26
Abbildung 15: Intrinsic-plus-Stellung	27
Abbildung 16: Farbskala zur Beurteilung der Intensität der Rötung	28
Abbildung 17: Plasmaquelle Plasma ONE.....	30
Abbildung 18: Plasma One Medical Set mit gemeinsamer, portabler Transportbox, Energie-Steuerzentrum (1), Netzteil (2), Patientensonde (3), Konverter (4) und Instrumentensonden (5).....	30
Abbildung 19: Altersverteilung der Studienpatienten in Jahren nach Geschlecht.....	33
Abbildung 20: Verteilung der einzelnen Diagnosen der Patienten	33
Abbildung 21: Graphische Darstellung der Ergebnisse des Zielkriteriums Ausbreitung der Rötung	35
Abbildung 22: Graphische Darstellung der Ergebnisse des Zielkriteriums Intensität der Rötung	36
Abbildung 23: Vergleich der Entwicklung der Ausbreitung der Rötung des Tracheostomas in Gruppe 1.1 und 1.2.....	38
Abbildung 24: Vergleich der Entwicklung der Intensität der Rötung des Tracheostomas in Gruppe 1.1 und 1.2.....	39
Abbildung 25: Vergleich der Entwicklung des Auftretens von Wundheilungsstörungen Gruppe 1.1 und 1.2	40
Abbildung 26: Vergleich der Entwicklung des erfolgreichen Einheilens des Vollhauttransplantates der Leistenregion Gruppe 2.1 und 2.2.....	41
Abbildung 27: Vergleich der Entwicklung des Auftretens von Wundheilungsstörungen in Gruppe 2.1 und 2.2.....	41

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienteninformationen zu Studienbeginn.....	34
Tabelle 2: Mann-Whitney-U-Test des Zielkriteriums Ausbreitung der Rötung.....	35
Tabelle 3: Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstest des Zielkriteriums Intensität der Rötung	36

10 Abkürzungsverzeichnis

A.	ARTERIE
ABB.	ABBILDUNG
BSPW.	BEISPIELSWEISE
CA	KARZINOM
CAP	COLD ATMOSPHERIC PRESSURE PLASMA
CUP	CANCER OF UNKNOWN PRIMARY
D	TAG
EBV	EPSTEIN BARR VIRUS
ET. AL.	UND ANDERE
H	STUNDE
HPV	HUMANES PAPILLOMAVIRUS
HNO	HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE
ICD	INTERNATIONALE KLASSIFIKATION DER KRANKHEITEN
KHT	KOPF-UND HALSTUMORE
KW	KANÜLENWECHSEL
LMU	LUDWIGS-MAXILIAN-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
N	BENÖTIGTE FALLZAHL
P	SIGNIFIKANZWERT
SCCHN	SQUAMOUS CELL CANCER OF HEAD AND NECK
SD	STANDARDABWEICHUNG
SEC	SEKUNDEN
SOG.	SOGENANNTTE
S.O.	SIEHE OBEN
SOP	STANDARD OPERATING PROCEDURE
S.U.	SIEHE UNTEN
U.A.	UNTER ANDEREM
V.	VENA
V.A.	VOR ALLEM
VGL.	VERGLEICH
VW	VERBANDSWECHSEL
WHO	WELTGESUNDHEITSORGANISATION
WHS	WUNDHEILUNGSSTÖRUNG
Z.B.	ZUM BEISPIEL
>	GRÖßER
<	KLEINER
±	PLUSMINUS
®	„REGISTERED“, EINGETRAGENE MARKE

11 Anlagen

Anlage 1 Patienteninformationsschrift Gruppe 1

Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-und Halschirurgie
Chefarzt Prof. Dr. med. Ulrich Harréus
Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf
Telefon: 0211/919-1305
hno@evk-duesseldorf.de



Patienteninformation *Kaltplasmatherapie in der medizinischen Wundversorgung*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat Sie aufgrund Ihres geplanten medizinischen Eingriffs (Anlage eines Tracheostomas) eingeladen, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Funktion und Auswirkung des sogenannten Kalten Atmosphärischen Plasmas (engl.: „Cold Atmospheric Plasma“, kurz: CAP) teilzunehmen.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Derzeitiger Forschungsstand:

Unter dem Begriff Plasma versteht man in erster Linie ein vollständig oder teilweise ionisiertes Gas. Plasma wird auch als „vierter Aggregatzustand“ bezeichnet, da es sich von Gasen, Flüssigkeiten und festen Körpern deutlich unterscheidet. Plasmen besitzen antimikrobielle Eigenschaften, d.h. sie können Keime abtöten.

Im Rahmen dieser Studie geht es um das sogenannte Kalte atmosphärische Plasma oder auch Cold Atmospheric Plasma (CAP). Kaltes Plasma wird bei Raumtemperatur betrieben.

Die im Plasma entstehenden Verbindungen führen über bestimmte Reaktionen schließlich zur Zerstörung von Bakterien, Viren und Pilzen. Für das menschliche Gewebe ist das Kalte Plasma ungefährlich.

Studienziel:

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive (vorrusschauende) klinische Studie.

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit des Kalten Plasmas, genauer, seiner Keimreduktion und Wundheilung, darzustellen.

In diesem Zusammenhang erhält die Hälfte der Patienten zusätzlich zur Standardtherapie eine Behandlung mit dem Kalten Plasma. Die andere Hälfte der Patienten erhält die normale Standardtherapie. Anschließend sollen die Therapieergebnisse beider Gruppen miteinander verglichen werden.

Für Sie ist in dem Zusammenhang die Teilnahme in der Patientengruppe _____ Kaltplasmatherapie angedacht.

Ausschlusskriterien:

- Tragen eines aktiven Implantates
- Neurologische Funktionsstörungen
- Hypersensible Reaktionen auf elektrische Impulse
- Schwangerschaft
- Hyperthyreose
- Fehlende Bereitschaft und Fähigkeit an der Studie teilzunehmen

Wenn Sie Ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erteilt haben und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, beginnt entweder die CAP-Therapie oder Ihre Teilhabe in der Vergleichsgruppe.

Studienbedingte Maßnahmen:

Die Behandlung mit dem Kalten Plasma beginnt am Tag des ersten Kanülenwechsels, dies ist in der Regel der 4. postoperative Tag. Anschließend erfolgt eine tägliche Anwendung im Rahmen der routinemäßigen Wundversorgung für ca. 10 Tage.

CAP-Therapie:

Das CAP-Gerät besteht aus einem Energie-Steuerzentrum, einem Konverter mit Instrumentensonde sowie einer Patientensonde. Die Patientensonde wird vom Patienten in der Hand gehalten. Der Behandelnde bedient den Konverter mit Instrumentensonde. Im Rahmen der Behandlung wird in dem ca. 2 mm großen Spalt zwischen der Haut und der Instrumentensonde Umgebungsluft ionisiert und somit das kalte Plasma erzeugt.

Risiko-Nutzen-Abwägung:

Das Therapiegerät mit dem die Anwendung im Rahmen dieser Studie erfolgt ist Plasma ONE [®] der Firma *plasma medical systems GmbH*. Das Gerät ist durch das Medizinproduktgesetz freigegeben und verursacht keinerlei Schäden an der menschlichen Haut. Somit sind Risiken ausgeschlossen.

Durch die Teilnahme an dieser Studie in der Kalten-Plasma Gruppe haben Sie unter Umständen einen direkten Nutzen, da sie auf die Bestätigung der erwarteten antimikrobiellen und wundheilungsfördernden Wirkung des Kalten Plasmas abzielt. Des Weiteren helfen Sie durch Ihre Teilnahme die Forschung rund um das *Kalte Atmosphärische Plasma* voranzubringen und somit dies als neue Therapiemethode im Fachbereich HNO zu etablieren.

Auch als Patient der Kontrollgruppe unterstützen Sie die Wissenschaft, indem Sie u.a. der Dokumentation der therapeutischen Ergebnisse der Standardtherapie ohne CAP-Therapie, zustimmen.

Andere Behandlungsmöglichkeiten:

Die Standardbehandlung erhalten Sie in jedem Falle. Bei tracheostomierten Patienten erfolgt bis zur Entlassung eine tägliche Kontrolle sowie Wundversorgung mit Kanülenwechsel.

Datenverarbeitung und Datenschutz:

Im Rahmen der Studie werden Ihre Daten/Krankheitsdaten pseudonymisiert ohne Namensnennung (d.h. verschlüsselt durch eine Probanden-Nr. dokumentiert). Die erhobenen Daten und medizinischen Befunde werden von einem elektronischen Datensystem erfasst und statistisch ausgewertet. Nach Beendigung der Studie werden alle Daten nach den derzeit gültigen Richtlinien entsprechend gespeichert und archiviert. Sie haben das Recht, Einsicht in

Ihre Daten, die während der Studie erhoben werden, zu nehmen. Sollten Sie dabei Fehler in Ihren Daten feststellen, so haben Sie das Recht, diese durch den Prüfarzt korrigieren zu lassen. Eine Weiterverwendung Ihrer Daten erfolgt ausschließlich pseudonymisiert. Im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Im Falle eines Widerrufs Ihrer Einwilligung zur Teilnahme werden alle Daten sofort gelöscht.

Datenschutzpassus:

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und pseudonymisiert (verschlüsselt), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Prof. Dr. med. Uli Harréus und cand. med. Melanie Esther Sziegoleit. Die Unterlagen werden für fünf Jahre im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf (Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie) aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Freiwilligkeit der Studie:

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sie haben jederzeit das Recht, die Studie ohne Angabe von Gründen vorzeitig zu beenden. Der Widerruf kann mündlich erfolgen und bedarf ausdrücklich nicht der schriftlichen Form. Sofern Sie sich entscheiden, nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, führt dies zu keiner nachteiligen Behandlung.

Versicherung:

Es wurde keine gesonderte Probandenversicherung für diese Studie abgeschlossen. Im Falle von unverschuldet auftretenden Schäden sind Sie nicht versichert. Bei einem Unfall auf dem Weg zum oder vom Prüfzentrum sind Sie nicht versichert.

Ausgaben/Aufwandsentschädigung:

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Bei weiteren Fragen:

Prof. Dr. med. Ulrich Harréus
Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie
Evangelisches Klinikum Düsseldorf
Kirchfeldstraße 20 | 40217 Düsseldorf

Telefon: 0211/919-1305
hno@evk-duesseldorf.de

Anlage 2 Patienteninformationsschrift Gruppe 2

Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-und Halschirurgie
Chefarzt Prof. Dr. med. Ulrich Harréus
Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf
Telefon: 0211/919-1305
hno@evk-duesseldorf.de



Patienteninformation

Kaltplasmatherapie in der medizinischen Wundversorgung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat Sie aufgrund Ihres geplanten medizinischen Eingriffs (Defektdeckung mittels eines Radialstransplantates) eingeladen, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Funktion und Auswirkung des sogenannten Kalten Atmosphärischen Plasmas (engl.: „Cold Atmospheric Plasma“, kurz: CAP) teilzunehmen.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Derzeitiger Forschungsstand:

Unter dem Begriff Plasma versteht man in erster Linie ein vollständig oder teilweise ionisiertes Gas. Plasma wird auch als „vierter Aggregatzustand“ bezeichnet, da es sich von Gasen, Flüssigkeiten und festen Körpern deutlich unterscheidet. Plasmen besitzen antimikrobielle Eigenschaften, d.h. sie können Keime abtöten.

Im Rahmen dieser Studie geht es um das sogenannte Kalte atmosphärische Plasma oder auch Cold Atmospheric Plasma (CAP). Das Kalte Plasma wird bei Raumtemperatur betrieben.

Die im Plasma entstehenden Verbindungen führen über bestimmte Reaktionen schließlich zur Zerstörung von Bakterien, Viren und Pilze. Für das menschliche Gewebe ist das Kalte Plasma ungefährlich.

Studienziel:

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive (vorrusschauende) klinische Studie.

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit des Kalten Plasmas, genauer, seiner Keimreduktion und Wundheilung, darzustellen.

In diesem Zusammenhang erhält die Hälfte der teilnehmenden Patienten zusätzlich zur Standardtherapie eine Behandlung mit dem Kalten Plasma. Die andere Hälfte der Patienten erhält die normale Standardtherapie. Anschließend sollen die Therapieergebnisse beider Gruppen miteinander verglichen werden. Für Sie ist in dem Zusammenhang die Teilnahme in der Patientengruppe _____ zusätzlicher Kaltplasmatherapie angedacht.

Ausschlusskriterien:

- Tragen eines aktiven Implantates
- Neurologische Funktionsstörungen
- Hypersensible Reaktionen auf elektrische Impulse

- Schwangerschaft
- Hyperthyreose
- Fehlende Bereitschaft und Fähigkeit an der Studie teilzunehmen

Wenn Sie Ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erteilt haben und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, beginnt entweder die CAP-Therapie oder Ihre Teilhabe in der Vergleichsgruppe.

Studienbedingte Maßnahmen:

Die Behandlung mit dem Kalten Plasma beginnt am Tag der Abnahme des Vacuum-Verbandes, dies ist in der Regel der 7. postoperative Tag. Anschließend erfolgt eine tägliche Anwendung im Rahmen des routinemäßigen Verbandwechsels mit Wundversorgung für ca. 7 Tage.

CAP-Therapie:

Das CAP-Gerät besteht aus einem Energie-Steuerzentrum, einem Konverter mit Instrumentensonde sowie einer Patientensonde. Die Patientensonde wird vom Patienten in der Hand gehalten. Der Behandelnde bedient den Konverter mit Instrumentensonde. Im Rahmen der Behandlung wird in dem ca. 2 mm großen Spalt zwischen der Haut und der Instrumentensonde Umgebungsluft ionisiert und somit das kalte Plasma erzeugt.

Risiko-Nutzen-Abwägung:

Das Therapiegerät mit dem die Anwendung im Rahmen dieser Studie erfolgt ist Plasma ONE[®] der Firma *plasma medical systems GmbH*. Das Gerät ist durch das Medizinproduktgesetz freigegeben und verursacht keinerlei Schäden an der menschlichen Haut. Somit sind Risiken in der Regel ausgeschlossen.

Durch die Teilnahme an dieser Studie in der Kalten-Plasma Gruppe haben Sie unter Umständen einen direkten Nutzen, da sie auf die Bestätigung der erwarteten antimikrobiellen und wundheilungsfördernden Wirkung des Kalten Plasmas abzielt. Des Weiteren helfen Sie durch Ihre Teilnahme die Forschung rund um das *Kalte Atmosphärische Plasma* voranzubringen und somit dies als neue Therapiemethode im Fachbereich HNO zu etablieren.

Auch als Patient der Kontrollgruppe unterstützen Sie die Wissenschaft, indem Sie u.a. der Dokumentation der therapeutischen Ergebnisse der Standardtherapie ohne CAP-Therapie, zustimmen.

Andere Behandlungsmöglichkeiten:

Die Standardbehandlung erhalten Sie in jedem Falle. Bei Patienten mit einem Radialistransplantat erfolgt nach Abnahme des Vacuum-Verbandes am 7. Postoperativen Tag bis zur Entlassung eine tägliche Kontrolle, welche Verbandswechsel sowie Wundversorgung beinhaltet.

Datenverarbeitung und Datenschutz:

Im Rahmen der Studie werden Ihre Daten/Krankheitsdaten pseudonymisiert ohne Namensnennung (d.h. verschlüsselt durch eine Probanden-Nr. dokumentiert). Die erhobenen Daten und medizinischen Befunde werden von einem elektronischen Datensystem erfasst und statistisch ausgewertet. Nach Beendigung der Studie werden alle Daten nach den derzeit gültigen Richtlinien entsprechend gespeichert und archiviert. Sie haben das Recht, Einsicht in Ihre Daten, die während der Studie erhoben werden, zu nehmen. Sollten Sie dabei Fehler in Ihren Daten feststellen, so haben Sie das Recht, diese durch den Prüfarzt korrigieren zu lassen.

Eine Weiterverwendung Ihrer Daten erfolgt ausschließlich pseudonymisiert. Im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

Im Falle eines Widerrufs Ihrer Einwilligung zur Teilnahme werden alle Daten sofort gelöscht.

Datenschutzpassus:

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und pseudonymisiert (verschlüsselt), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Prof. Dr. med. Uli Harréus und cand. med. Melanie Esther Sziegoleit. Die Unterlagen werden für fünf Jahre im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf (Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie) aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Freiwilligkeit der Studie:

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sie haben jederzeit das Recht, die Studie ohne Angabe von Gründen vorzeitig zu beenden. Der Widerruf kann mündlich erfolgen und bedarf ausdrücklich nicht der schriftlichen Form. Sofern Sie sich entscheiden, nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, führt dies zu keiner nachteiligen Behandlung.

Versicherung:

Es wurde keine gesonderte Probandenversicherung für diese Studie abgeschlossen. Im Falle von unverschuldet auftretenden Schäden sind Sie nicht versichert. Bei einem Unfall auf dem Weg zum oder vom Prüfzentrum sind Sie nicht versichert.

Ausgaben/Aufwandsentschädigung:

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Bei weiteren Fragen:

Prof. Dr. med. Ulrich Harréus
Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie
Evangelisches Klinikum Düsseldorf
Kirchfeldstraße 20 | 40217 Düsseldorf
Telefon: 0211/919-1305
hno@evk-duesseldorf.de

Anlage 2: Einwilligungserklärung

Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-und Halschirurgie
Chefarzt Prof. Dr. med. Ulrich Harréus
Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf
Telefon: 0211/919-1305
hno@evk-duesseldorf.de



Einwilligungserklärung
Kaltplasmatherapie in der klinischen Wunderversorgung

Name des Patienten: _____
Geburtsdatum: _____
Prüfarzt: _____

Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus die Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie und die Untersuchungen zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen. Im Falle eines Widerrufs werden meine Daten umgehend vernichtet und dauerhaft gelöscht.

Ein Exemplar der Probandeninformation und –einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

Ort und Datum

Unterschrift der Patientin/des Patienten

Unterschrift des Prüfarztes

Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-und Halschirurgie
Chefarzt Prof. Dr. med. Ulrich Harréus
Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf
Telefon: 0211/919-1305
hno@evk-duesseldorf.de



Datenschutzerklärung
Kaltplasmatherapie in der klinischen Wundversorgung

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende, freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

- ❖ Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform, sowie auf elektronischen Datenträgern im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf (Klinik für HNO-Heilkunde und Gesichts- und Halschirurgie) aufgezeichnet werden. Die erhobenen Daten dürfen pseudonymisiert (verschlüsselt) an die Ludwigs Maximilian Universität München zur weiteren Analyse weitergegeben werden.
- ❖ Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Studie beenden kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.
- ❖ Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens 5 Jahre im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf (Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-und Halschirurgie) aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ort und Datum

Unterschrift der Patientin/des Patienten

Anlage 4 Dokumentationsbögen Kontrollgruppe

Therapie-Verlaufsbogen: Kaltplasma- Studie

Name des Patienten: _____ Patientenaufkleber:
 Kohorte: Tracheostomierte Patienten

Tägliche Fotodokumentation:

Tag	Datum	Uhrzeit	Unterschrift	Anmerkungen
1				Tag des ersten postop. Kanülenwechsels (i.d.R. 4./5.Tag)
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Therapie-Verlaufsbogen: Kaltplasma- Studie

Name des Patienten: _____ Patientenaufkleber:
 Kohorte: Patienten mit Radialis-Transplantat

Tägliche Fotodokumentation:

Tag	Datum	Uhrzeit	Unterschrift	Anmerkungen
1				Tag des ersten postop. Kanülenwechsels (i.d.R. 4./5.Tag)
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Anlage 5: Dokumentationsbögen Interventionsgruppe

Therapie-Verlaufsbogen: Kaltplasma- Studie

Name des Patienten: _____

Patientenaufkleber:

Kohorte: Tracheostomierte Patienten

Tägliche CAP-Therapie:

Tag	Datum	Uhrzeit	Behandlungsdauer	Unterschrift	Anmerkungen
1			240 s (120 s pro Seite)		Tag des ersten postop. Kanülenwechsels (i.d.R. 4./5.Tag)
2			240 s (120 s pro Seite)		
3			240 s (120 s pro Seite)		
4			240 s (120 s pro Seite)		
5			240 s (120 s pro Seite)		
6			240 s (120 s pro Seite)		
7			240 s (120 s pro Seite)		
8			240 s (120 s pro Seite)		
9			240 s (120 s pro Seite)		
10			240 s (120 s pro Seite)		

Therapie-Verlaufsbogen: Kaltplasma-Studie

Name des Patienten: _____

Patientenaufkleber:

Kohorte: Patienten mit Radialistransplantat

Tägliche CAP-Therapie:

Tag	Datum	Uhrzeit	Behandlungsdauer	Unterschrift	Anmerkungen
1			Vollhaut: 240 s + Stielregion: 120 s		Tag der Vac-Verbandabnahme (i.d.R. 7. Postoperativer Tag)
2			Vollhaut: 240 s + Stielregion: 120 s		
3			Vollhaut: 240 s + Stielregion: 120 s		
4			Vollhaut: 240 s + Stielregion: 120 s		
5			Vollhaut: 240 s + Stielregion: 120 s		
6			Vollhaut: 240 s + Stielregion: 120 s		
7			Vollhaut: 240 s + Stielregion: 120 s		



EG-Konformitätserklärung

Hiermit bestätigt
plasma MEDICAL SYSTEMS GmbH, Viktoriaallee 1, 56130 BAD EMS/Germany,
in alleiniger Verantwortung, dass das von ihr hergestellte Medizinprodukt
allen Sicherheitsbestimmungen der EG-Richtlinie 93/42/EWG,
insbesondere Anhang I und Anhang V, entspricht.

Produktart	Medizinisch-elektrisches Gerät zur Niedertemperatur-Niederdruckplasma-Therapie
Modell	plasma ONE
UMDNS-Code	[11-503]
Klassifizierung	Klasse IIa
Kennnummer	LL 0535 Bericht Nr.: SM07865484 Zertifikat Nr.: CE 589248
Benannte Stelle	BSI Group Deutschland GmbH Hanauer Landstraße 115 60314 Frankfurt am Main
Angewandte, harmonisierende Normen, Geltungsbereiche	DIN EN ISO 9001 : 2008 Bericht Nr.: SM07865483 Zertifikat Nr.: FM 589243 Forschung, Entwicklung, Herstellung und Vertrieb von Geräten zur Plasmatherapie DIN EN ISO 13485 : 2012 (EN ISO 13485 : 2012 + AC : 2012) Bericht Nr.: SM07865482 Zertifikat Nr.: MD 589245 IEC 60601 1, 3rd Edition IEC 60601 2

Diese Erklärung ist gültig bis 22. Juli 2018, Bad Ems, den 23. Juli 2013
für folgende Seriennummer 32205015-0555
31204806-0538



Dr. Univ. Zagreb Susanne Pavusic
Geschäftsführende Gesellschafterin

12 Publikation

Postervorstellung im Rahmen der 88. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn, 24.- 27.05.2017, CongressCenter der Messe Erfurt
Titel: Kaltplasmatherapie in der klinischen Wundversorgung: Beobachtungsstudie zur Anwendung von Kaltplasmatherapie an der Entnahme-Stelle von Radialis-Transplantaten und frisch angelegten Tracheostomata

Autorenschaft: Melanie Sziegoleit, I. Zweyer, M. Kapsreiter, J. J.-H. Park, U. Harreus., Düsseldorf

13 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Harréus für die Überlassung des überaus interessanten Themas der vorliegenden Arbeit, die großartige Unterstützung und ausgezeichnete Betreuung. Er hatte stets ein offenes Ohr und stand mir bei allen Fragen und Problemen mit Rat und Tat zur Seite.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Iris Zweyer, für ihre überdurchschnittliche Motivation, hilfreichen Ratschläge, sowie die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Team der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf- und Halschirurgie des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf für seine tatkräftige Unterstützung bedanken.

Frau PD Dr. Susanne Weis danke ich für ihre geduldige Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertungen.

Abschließend gebührt mein ganz besonderer Dank meinen beiden Eltern für die Liebe und grenzenlose Unterstützung, die mir nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit entgegengebracht wurden. Ohne sie wären viele Dinge auf meinem bisherigen Lebenswegs nicht möglich gewesen. Ich danke ihnen für alles.