

Aus der
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Martin Canis)

**Innovative Möglichkeiten des Lasereinsatzes
in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
unter besonderer Berücksichtigung präklinischer Aspekte**



zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde vorgelegt
von Dr. med. Florian Albert Johann Schrözlmaier
(2025)

Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Nutzung des Ho:YAG-Lasers zur intraduktalen Lithotripsie von Speichelsteinen	3
2.1. Klinik und Therapie der Sialolithiasis	3
2.2. Grundlagen der intraduktalen Laserlithotripsie	5
2.3. <i>Ex-vivo</i> -Untersuchungen	8
2.3.1. Laserlithotripsie mit Hilfe des Ho:YAG-Lasers	8
2.3.2. Optische Charakteristika von Speichelsteinen	11
2.3.3. Computertomographische Charakteristika von Speichelsteinen	18
3. Nutzung verschiedener Laser zur Fixation einer Stapesprothese mit Formgedächtniseffekt bei der Chirurgie der Otosklerose	22
3.1. Klinik und Therapie der Otosklerose	22
3.2. Einsatz von Stapesprothesen mit Formgedächtniseffekt	23
3.3. <i>Ex-vivo</i> -Untersuchungen	27
3.3.1. Materialeigenschaften von Nitinol	27
3.3.2. Abhängigkeit des Prothesenschlusses von Laserparametern	30
3.3.3. Besonderheiten des laserinduzierten Prothesenschlusses	34
3.3.4. Besonderheiten bei Nutzung eines CO ₂ -Lasers	37
3.4. Klinische Untersuchungen	41
4. Literaturverzeichnis	45
4.1. Verzeichnis der der Habilitationsschrift zu Grunde liegenden Publikationen	45
4.2. Verzeichnis der sonstigen zitierten Literatur	45
5. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	52
5.1. Abbildungsverzeichnis	52
5.2. Tabellenverzeichnis	53
6. Danksagung	54

2. Nutzung des Ho:YAG-Lasers zur intraduktalen Lithotripsie von Speichelsteinen

Zugeordnete Publikationen:

Schrötzlmair *et al.*, 2015: Laser lithotripsy of salivary stones: Correlation with physical and radiological parameters.

Sroka *et al.*, 2016. Laser-lithotripsy of salivary stones.

2.1. Klinik und Therapie der Sialolithiasis

Obstruktive Speicheldrüsenerkrankungen manifestieren sich in der Regel durch essensabhängige Schwellungen der betroffenen Speicheldrüse. Ein wesentlicher Anteil rezidivierender Speicheldrüsenschwellungen ist auf das Vorliegen von Speichelsteinen in der betroffenen Drüse bzw. in deren Ausführungsgang zurückzuführen, wobei eine Inzidenz zwischen 7,3 und 14,1 Fällen auf 100000 Personen pro Jahr dokumentiert werden konnte (Schrøder *et al.*, 2017). In etwa 80 bis 90% der Fälle sind die *Glandula* oder der *Ductus submandibularis* betroffen, nur rund 10 bis 20 % der Speichelsteine finden sich in der *Glandula* oder dem *Ductus parotideus*, Speichelsteine in den kleinen Speicheldrüsen sind eine Rarität. In der *Glandula sublingualis* und den kleinen Speicheldrüsen lassen sich nur in Einzelfällen Speichelsteine detektieren (Sigismund *et al.*, 2015). Auch wenn die Ätiopathogenese der Sialolithiasis nach wie vor nicht definitiv geklärt ist, dürfte die beschriebene Verteilung insbesondere darauf zurückzuführen sein, dass die Unterkieferspeicheldrüse als seromuköse Drüse visköseren Speichel produziert als die anderen großen Kopfspeicheldrüsen. Dies begünstigt – ebenso wie eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr und die Einnahme von anticholinergen Medikamenten (z. B. diverse Antihypertonika oder Antidepressiva) – die Ablagerung von eingedicktem Speichel, sekundäre Infektionen und die Präzipitation von Kalziumverbindungen. Auch andere obstruktive Speicheldrüsenerkrankungen wie Gangstenosen scheinen der Entstehung eines Speichelsteinleidens Vorschub zu leisten (Harrison, 2009).

Zur Therapie der Sialolithiasis existiert eine unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. erstellte Leitlinie, publiziert im Jahre 2013 und zuletzt aktualisiert im Jahre 2019 (https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-025l_S2k_Obstruktive_Sialadenitis_2020-05_1.pdf). Hieraus geht hervor, dass die primäre Therapie der Sialolithiasis in Abhängigkeit von Größe, Lage und Mobilität eines Konkrements sowie der Anzahl an Konkrementen stark

variiert. Grundsätzlich steht bei Steinen im Bereich des *Ductus submandibularis* eine chirurgische Steinextraktion mit Schlitzung des Ganges direkt über dem Stein bzw. von der Gangmündung nach aboral mit anschließender Marsupialisation des Ganges im Vordergrund. Für intraglanduläre submandibuläre Konkreme kommen primär die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) sowie bei Steinen größer 1 cm Durchmesser oder mehreren Steinen in der Drüse die Drüsenentfernung in Frage. Bei Steinen im Bereich der *Glandula parotidea* sollte größenunabhängig zunächst eine ESWL durchgeführt und nur bei frustraner ESWL-Therapie eine partielle Parotidektomie oder zur Symptomkontrolle auch eine intraglanduläre Botulinumtoxin-Therapie erwogen werden. Konkreme im Ausführungsgang der Ohrspeicheldrüse können ebenfalls mittels ESWL behandelt werden, sind jedoch auch einem 2-Wege-Verfahren zugänglich. Hierbei wird der Stein von enoral her über ein Sialendoskop dargestellt und dann unter Monitoring des *Nervus facialis* transkutan von außen auf den Stein präpariert. Grundsätzlich stellt die Sialendoskopie bei Steinen im Ausführungsgang aller großen Kopfspeicheldrüsen eine therapeutische Alternative zur offenchirurgischen Sialolithotomie dar. Hierbei wird ein Sialendoskop von der Mundhöhle her retrograd den jeweiligen Ausführungsgang entlang bis zum Konkrement vorgeschoben, dieses mit geeigneten miniaturisierten Instrumenten (Fangkörbchen, Zängelchen etc.) fixiert und anschließend über den Gang extrahiert (Marchal *et al.*, 2015). Allerdings können nur Konkreme bis zu einem Querdurchmesser von 0,3 bis 0,5 cm endoskopisch geborgen werden, da größere Konkreme sowohl den Durchmesser eines Speicheldrüsenausführungsgangs als auch denjenigen handelsüblicher Extraktionskörbchen überschreiten. In diesen Fällen ist eine intraduktale Fragmentierung eines Speichelsteins wünschenswert, um nach Zerkleinerung des Konkrements die einzelnen Fragmente endoskopisch zu extrahieren. Hierfür steht neben über das Endoskop vorschiebbaren Miniinstrumenten grundsätzlich auch die intrakorporale Stoßwellenlithotripsie zur Verfügung, wie sie seit etwa drei Jahrzehnten im urologischen Bereich bei der intraluminalen Zerkleinerung von Harnsteinen angewandt wird (Alexander *et al.*, 2015). Bei der letzten Neufassung der Leitlinie zur Behandlung obstruktiver Speicheldrüsenerkrankungen wurde erstmalig auch dieses Therapieverfahren als Therapieoption erwähnt.

2.2. Grundlagen der intraduktalen Laserlithotripsie

Der Beginn des endoskopisch kontrollierten Einsatzes von Lasern in Hohlorganen bzw. Gangstrukturen reicht in der Medizin bis in die 1970er Jahre zurück. Federführend in der Entwicklung dieses Therapiekonzepts waren urologische Fachvertreter, die bereits 1978 erste *Ex-vivo*-Versuche zur laserassistierten Zertrümmerung von Harnsteinen durchführten (Fair, 1978) und 1986 erste *In-vivo*-Ergebnisse publizierten (Watson *et al.*, 1986). Mittlerweile stellt die intraduktale Laserlithotripsie einen festen Bestandteil der urologischen Steintherapie dar (Proietti *et al.*, 2016). Seit den 1990er Jahren wird auch im Bereich der Speichelsteinbehandlung auf den Einsatz von Lasern zurückgegriffen (Königsberger *et al.*, 1990). Seit dieser Zeit kam in der HNO eine große Bandbreite an verschiedenen Lasern zur Anwendung (u. a. CO₂, Excimer, Pulsed Dye, Nd:YAG, Er:YAG, Ho:YAG, Tm:YAG), deren Einsatz physikalisch und technisch *prima vista* unterschiedlich plausibel erscheint.

Verschiedene Hindernisse standen der flächendeckenden Verbreitung der Laserlithotripsie von Speichelsteinen bislang im Wege. So limitieren die geringeren Durchmesser von Speicheldrüsenausführungsgängen den Einsatz dickerer Endoskope, wie sie für die Laserlithotripsie angesichts des hierfür notwendigen ausreichend dicken Lumens des Arbeitskanals für die Laserfaser mit Durchmessern von mindestens 200 bis 250 µm benötigt werden. Zudem muss ein Behandler während einer Sialendoskopie mit deutlich weniger Spülflüssigkeit auskommen als im Bereich der ableitenden Harnwege, was naturgemäß das Ausspülen von Staub und kleinen Steinfragmenten behindert. Und drittens sind Speichelsteine in ihrer Inzidenz deutlich seltener als Harnsteine, was die Häufigkeit sialendoskopischer Laserlithotripsien *per se* reduziert, so dass es nur wenige Fachärzte mit ausreichender Expertise für diese Therapiemodalität gibt und es zudem für viele HNO-Ärzte bzw. auch HNO-Kliniken angesichts der geringen Auslastung schlichtweg nicht lohnend erscheint, das notwendige Instrumentarium zu erwerben. Auch in der gegenwärtig gültigen Leitlinienfassung wird die Laserlithotripsie nur am Rande erwähnt.

Bei der intraduktalen Laserlithotripsie wird unmittelbar vor einen endoskopisch visualisierten Speichelstein die Spitze einer über das Endoskop eingeführten Laserfaser positioniert und gezielt Laserlicht abgegeben. Dessen Absorption in Flüssigkeit, im Falle von Harnsteinen also im Urin bzw. bei Speichelsteinen im Speichel, führt zur Ausbildung einer

Wasserdampfblase direkt vor dem Konkrement, bei deren Implosion es zur einer auf den Stein einwirkenden Druckwelle kommt, die zunächst mikroskopische Brüche im Konkrement induziert und in Summe letztlich zu dessen Desintegration führt (Chan *et al.*, 1999). Zudem kommt es je nach angewandten Laserparametern, unmittelbar nachdem die Gavitationsblase implodiert ist, auch zum sog. Moses-Effekt, also einer Kanalbildung in der Flüssigkeit, die eine direkte Lasereinwirkung am Konkrement erlaubt. Bei direkter Einwirkung von Laserstrahlung auf das Konkrement kommt es zur Absorption von Energie durch Steinmoleküle und im Stein eingeschlossene Wassermoleküle mit sukzessiver Erhitzung und Verdampfung des Wassers, so dass der Stein auch durch Kraftentwicklung in seinem Inneren zerstört wird (Ventimiglia *et al.*, 2019). Die Effektivität der Zertrümmerung hängt zum einen von der chemischen Zusammensetzung des Konkrements bzw. dessen Kristallstruktur ab, da besonders dicht gepackte Konkremente mit geringer Tenazität eine größere Widerstandskraft gegenüber mechanischen Wellen haben, während weniger dichte Konkremente poröser und hierdurch selbstredend leichter desintegrierbar sind (Molina *et al.*, 2014). Zum anderen steht die Zertrümmerbarkeit eines Steins in direktem Zusammenhang mit der Energie und der Wellenlänge des emittierten Laserlichts sowie der Laserpulsrepetitionsrate. Weil etwa Speichel zu 99,5 % aus Wasser besteht, wird die Effizienz der Laserlithotripsie also in den Fällen besonders groß sein, in denen Laser verwendet werden, deren emittiertes Licht eine hohe Absorption in Wasser aufweist.

Betrachtet man Abbildung 1, so überrascht es nicht, dass *in vitro* und *in vivo* für die Zertrümmerung von in wasserähnlichen Flüssigkeiten wie Urin oder Speichel gelegenen Konkrementen primär Laser zum Einsatz kommen, deren emittiertes Licht eine hohe Absorption in Wasser aufweist (z. B. Ho:YAG-, Er:YAG- oder CO₂-Laser). Im urologischen Bereich hat sich über viele Jahre *in vivo* der Ho:YAG-Laser durchgesetzt, da für Er:YAG- und CO₂-Laser keine qualitativ hochwertigen Lichtleiter verfügbar waren, wie sie für eine endoskopische Nutzbarkeit unabdingbar sind. Gegenwärtig verbreitet sich auch zunehmend der Thulium-Faserlaser (TmFL), der Licht der Wellenlänge $\lambda = 1940 \text{ nm}$ emittiert, einhergehend mit einer höheren Absorptionsrate in Wasser (Kronenberg *et al.*, 2021).

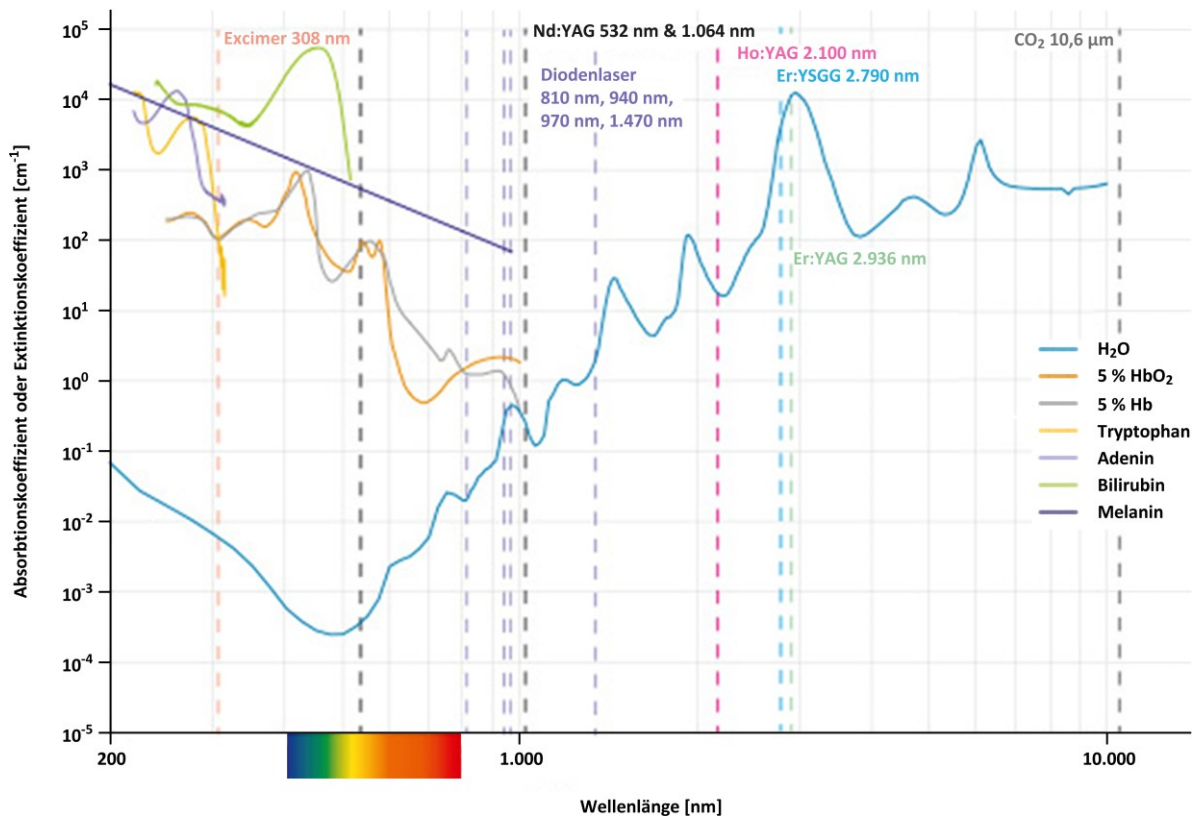


Abbildung 1: Wellenlängen-abhängige Absorptionskoeffizienten (entnommen aus: Stock, 2017)

Bei der Therapie von Speichelsteinen ergibt sich kein derart eindeutiges Bild. Zwar findet der Ho:YAG-Laser auch hier Anwendung, neben ihm wurden aber auch zahlreiche andere Laser erfolgreich getestet, deren emittiertes Licht nur zu einem geringen Teil von Wasser absorbiert wird (z. B. Excimer-Laser mit $\lambda = 308$ nm oder Pulsed Dye mit $\lambda = 504$ nm). Es ist letztlich also bislang nicht geklärt, welcher Lasertyp und v. a. welche Laserparameter für die sialendoskopisch gestützte Laserlithotripsie besonders geeignet sind. Völlig unklar ist auch nach wie vor, ob präinterventionell ein Kollektiv von Patienten identifiziert werden kann, das von einer Laserlithotripsie profitiert, ähnlich wie dies bei der Differentialdiagnostik von Harnsteinen mittels Bildgebung vorgeschlagen wurde (Nakasato *et al.*, 2015). Es wurde deshalb untersucht, welche Parameter auf Seiten des Lasers als sinnvoll erscheinen, um die Lithotripsie von Speichelsteinen mit einem im urologischen Bereich für die endoluminale Laserlithotripsie von Harnsteinen weit verbreitetem Lasertyp, nämlich dem Holmium-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Ho:YAG-Laser), durchzuführen, und ob es Abhängigkeiten von optischen und computertomographischen Eigenschaften der Speichelsteine gibt.

2.3. Ex-vivo-Untersuchungen

2.3.1. Laserlithotripsie mit Hilfe des Ho:YAG-Lasers

Zur *Ex-vivo*-Simulation der Steinertrümmerung wurde auf einen Versuchsaufbau zurückgegriffen, bei dem der zu lithotripsierende Speichelstein in ein gebogenes Drahtnetz von 1,5 mm Maschenweite gelegt und unter Wasser getaucht wird, um ihn anschließend mit dem Laser zu bearbeiten (Siedek *et al.*, 2008). Auf Grund der sehr hohen Absorption des vom Ho:YAG-Laser emittierten Lichts von 2100 nm Wellenlänge in Wasser beträgt die optische Eindringtiefe in diesem Medium nur etwa 0,5 mm. Hierdurch beschränkt sich der Effekt der Laserpulse auf die unmittelbare Umgebung der Spitze des Lichtwellenleiters, so dass die Behandlung nahezu in Kontakt zum Konkrement erfolgen muss (Chan *et al.*, 1999). Der verwendete Laser (Holmium:YAG Laser Medilas H20, Dornier MedTech Europe GmbH, Weßling) kann im gepulsten Modus mit Energien von 500 bis 2500 mJ pro Puls bei einer Repetitionsrate von 3 bis 12 Hz betrieben werden. Die insgesamt 47 Speichelsteine von Patienten der Universitäts-HNO-Klinik München und der HNO-Klinik des Krankenhauses Martha-Maria München wurden mengenmäßig in drei annähernd gleich große Gruppen aufgeteilt und mit Energien von 500, 1000 und 1500 mJ pro Puls bei einer Repetitionsfrequenz von 3 Hz lithotripsiert. Zuvor wurde durch experimentelle Dichtebestimmung ausgeschlossen, dass sich die Dichte der in den einzelnen Gruppen befindlichen Konkremeunte unterscheidet, da dieser Parameter mit der Effizienz der Lithotripsie interferieren dürfte. Es wurden jeweils solange Laserpulse auf das Konkrement abgegeben, bis alle Fragmente das Drahtgewebe vollständig passiert hatten, mithin ein Fragmentdurchmesser von maximal 1,5 mm erreicht war.

Es zeigte sich, dass mit dem gewählten Laser die vollständige Zertrümmerung sämtlicher Konkremeunte bei allen gewählten Energien pro Puls möglich war, die Energie also oberhalb der Zertrümmerungsschwelle lag. Durchschnittlich waren hierfür im Mittel 1199 Pulse notwendig, was einer Laserlaufzeit von 6,7 Minuten entspricht, wobei beide Werte natürlich stark von der Größe der Konkremeunte abhängen. Aussagekräftiger ist deshalb die Ablationsrate pro Puls, also die Masse an Material, die pro appliziertem Laserpuls im Mittel vom Stein abgesprengt wird (*Abbildung 2*). Die Ablationsrate pro Puls war bei 1000 mJ/Puls etwa doppelt so groß wie bei 500 mJ/Puls ($p = 0,030$), während zwischen 1000 mJ/Puls und 1500 mJ/Puls nur eine statistisch nicht-signifikante Zunahme von rund 15 % bestand ($p = 0,600$).

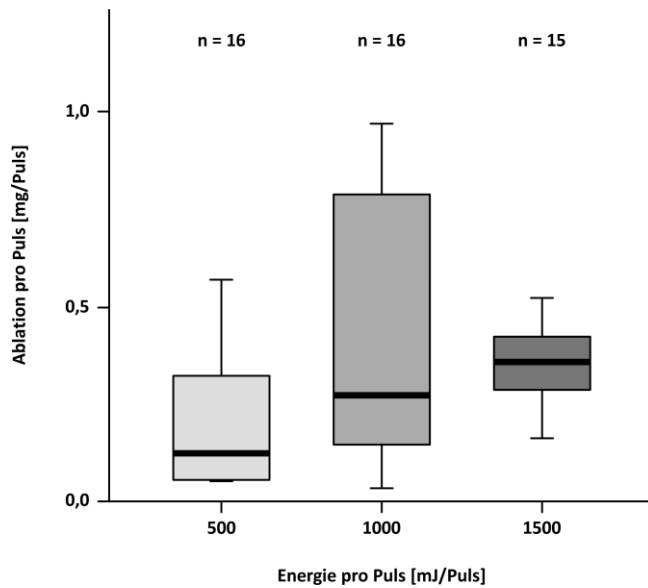


Abbildung 2: Pro appliziertem Laserpuls ablatierte Konkrementmasse [mg/Puls]

Auffallend bei der Lithotripsie war, dass mit zunehmender Energie eine starke Zunahme der Repulsion der Konkremente zu beobachten war (Abbildung 3). War diese bei einer Energie von 500 mJ pro Puls nur in rund 40 % der Fälle zu bemerken, trat sie bei 1500 mJ pro Puls in etwa doppelt so vielen Fällen auf.

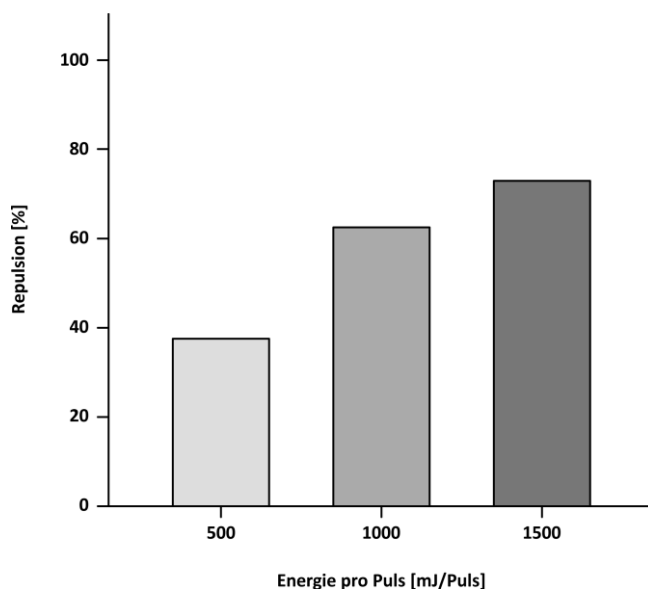


Abbildung 3: Anteil der Laserlichtapplikationen mit Konkrementrepulsion bei den angewandten Energien pro Puls

Die Beobachtung, dass bei zunehmender Energie pro Puls das Auftreten einer Repulsion von Konkrementen zunimmt, ist in Übereinstimmung mit Versuchen an artifiziellen Steinen (Lee *et al.*, 2003; Sroka *et al.*, 2012). Die Repulsion ganzer Konkreme, also die Bewegung des gesamten Konkrements in Richtung oder, falls räumlich nicht möglich, auch entgegengesetzt zur Richtung der auf das Konkrement einwirkenden Schallwelle, gilt als eine wesentliche Ursache für die bei gewissen Energien und Pulsdauern ineffizientere Zertrümmerung von Harnsteinen. Dies liegt daran, dass durch die Gesamtbewegung des Konkrements wesentliche Anteile kinetischer Energie, die für die eigentliche Lithotripsie benötigt werden, verloren gehen. Bei Speichelsteinen wurde dieses Phänomen bislang noch nicht experimentell untersucht, es ist jedoch auf Grund der hohen Analogie zu Harnsteinen naheliegend, dass die starke Zunahme des Auftretens einer Repulsion die relativ geringe Zunahme der Ablationsrate zwischen 1000 mJ/Puls und 1500 mJ/Puls und damit die trotz höherer Energie nicht mehr relevante Effizienz der Lithotripsie erklärt.

Zusammenfassend erscheint eine Lithotripsie von Speichelsteinen unter Anwendung des Ho:YAG-Lasers in Energiebereichen von rund 1000 mJ pro Puls als besonders zielführend. Zumindest *in vitro* lassen sich hiermit 100 % der Speichelsteine vollständig zertrümmern. Niedrigere Energiebeträge reduzieren die Ablationseffizienz, höhere Energiebeträge gehen nicht mit einer nennenswerten Zunahme der Ablation einher. Dass der genannte Energiebetrag auch für die Anwendung *in vivo* geeignet zu sein scheint, geht aus einer Publikation zum klinischen Einsatz hervor (Koch *et al.*, 2019) und entspricht auch der persönlichen Erfahrung des Habilitanden. In diesem Zusammenhang sei auf die Beobachtung verwiesen, dass die Behandlung mit höheren Energien pro Puls zu einer starken Zunahme der Staubentwicklung, dem sog. *dusting*, führt. Grundsätzlich ist eine möglichst feinkörnige Zertrümmerung von Steinen zwar wünschenswert, jedoch muss der in der Flüssigkeit gelöste Staub bei einer Behandlung *in vivo* immer erst wieder herausgespült werden, ehe die Sicht auf das Konkrement und damit die weitere Zertrümmerung wieder möglich sind. Dies ist auch der Hauptgrund, weswegen bei klinischer Anwendung die intraduktale Laserlithotripsie von Speichelsteinen wesentlich längere Zeit in Anspruch nimmt als die *in vitro* ermittelten 6,7 Minuten im Durchschnitt (Wang *et al.*, 2021). Perspektivisch ist deshalb an die Nutzung von Lasern zu denken, bei denen sich der durch Lithotripsie entstehende Konkrementstaub möglichst schnell und rückstandslos ausspülen lässt. Angesichts des relativ geringen Lumens von Speicheldrüsengängen wäre zudem eine weitere Miniaturisierung der Sialendoskope

wünschenswert, was allerdings dünnere Laserfasern notwendig macht, um sie durch den dann auch schmälere Arbeitskanal einführen zu können. Im Hinblick auf potentielle Kollateralschäden an Speichelgängen durch nicht fokussierte Beleuchtung mit Laserlicht wäre auch die Reduktion der pro Puls abgegebenen Energie erwägenswert, zumal die niedrigste beim Ho:YAG-Laser einstellbare Energie eindeutig über der Ablationsschwelle für Speichelsteine liegt. Auch eine Verminderung der Retropulsionsrate würde die Effizienz der Lithotripsie steigern. Nach bisherigem Kenntnisstand aus der Behandlung von Harnsteinen scheinen all diese Bedingungen auf den Thulium-Faserlaser (TmFL) zuzutreffen (Kronenberg *et al.*, 2021), der bislang in der Behandlung von Speichelsteinen jedoch noch nicht evaluiert wurde.

2.3.2. Optische Charakteristika von Speichelsteinen

Unter Fluoreszenz versteht man die spontane Emission von Licht direkt nach Anregung des fluoreszierenden Stoffes durch Licht. Ist ein Stoff von sich aus fluoreszierend, so spricht man von Autofluoreszenz bzw. endogener Fluoreszenz. Substituierte Fluoreszenz liegt hingegen vor, wenn die Fluoreszenz des Stoffes erst nach Zugabe von Photosensibilisatoren wie z. B. Porphyrinen auftritt. Bislang wurden nur sehr wenige Untersuchungen durchgeführt, die sich mit den optischen Eigenschaften von Speichelsteinen oder Harnsteinen befassen. Immerhin konnte bei Harnsteinen Autofluoreszenz sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden, welche auf die in Harnsteinen vorhandenen organischen Bestandteile zurückgeführt wurde (Eisel *et al.*, 2018; Lange *et al.*, 2015; Schlager *et al.*, 2019). Bei Speichelsteinen existiert lediglich eine einzige *In-vitro*-Untersuchung an einem einzigen Speichelstein, bei der Autofluoreszenz nach Anregung mit Licht von 280 bis 635 nm detektiert werden konnte, wobei die Fluoreszenz auch in diesem Fall auf organischem Material zurückgeführt wurde (Jayasree *et al.*, 2008). Ob die Zusammensetzung der Speichelsteine durch die Autofluoreszenz widerspiegelt wird und somit Rückschlüsse auf die Desintegrierbarkeit gezogen werden können, ist jedoch genauso unklar wie bei Harnsteinen. Sollte dies so sein, so wäre dies natürlich deshalb von Vorteil, als fluoreszenzgestützte Diagnostik- und Therapieverfahren insbesondere im urologischen Bereich auch bei endoluminaler Anwendung und gleichzeitigem Lasereinsatz weit verbreitet sind (Lotan, 2015) und somit leicht verfügbar wären.

Zur Beurteilung eines etwaigen Zusammenhangs zwischen Fluoreszenz und Zertrümmerbarkeit von Speichelsteinen wurde deshalb das Fluoreszenzverhalten von Speichelsteinen *in vitro* untersucht. Insgesamt konnten 47 Speichelsteine von Patienten der Universitäts-HNO-Klinik München und der HNO-Klinik des Krankenhauses Martha-Maria München in die Studie eingeschlossen werden. Die Konkremente wurden in einem lichtabgeschirmten, schwarz ausgekleidetem Karton mit Licht der Anregungswellenlänge 405 nm bestrahlt und zugleich fotografiert, wobei die Kamera zur Unterdrückung des Anregungslichts mit einem Langpassfilter versehen war, der lediglich für Wellenlängen > 435 nm durchlässig ist. Wegen dieses Filters lässt sich das bei der Fluoreszenz emittierte schwache Licht detektieren, da dessen Wellenlänge nach der Stokes-Regel grundsätzlich zu längeren Wellenlängen hin verschoben ist und nicht vom Anregungslicht überstrahlt wird (Wedler *et al.*, 2011). Rein fotografisch ließ sich bei 28 % der Konkremente eine grünliche Fluoreszenz detektieren, bei den übrigen 72 % eine rötliche (Abbildung 4).

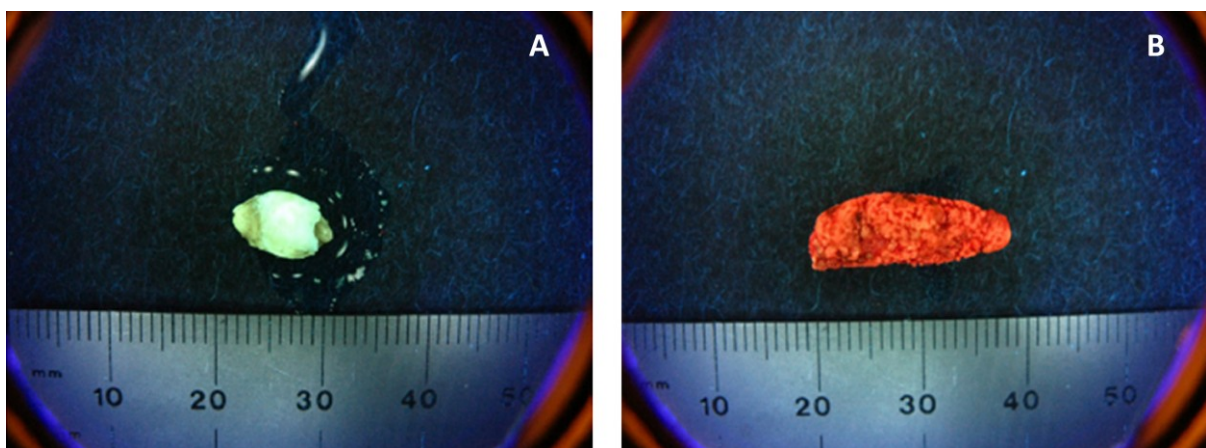


Abbildung 4: Fotografie der bei Speichelsteinen induzierbaren Fluoreszenz (A: grünliche Fluoreszenz; B: rötliche Fluoreszenz)

Zur weiteren Fluoreszenz-spektroskopischen Analyse wurden die Speichelsteine mit Anregungslicht der Wellenlängen zwischen 400 und 450 nm bei einer Schrittweite von 10 nm beleuchtet, das durch diese Anregung von den Konkrementen erzeugte und emittierte Fluoreszenzlicht wurde detektiert und hieraus Anregungs-Emissions-Matrizen (*excitation emission matrices*, EEM) erstellt. Bei den bei 405-nm-Anregung grünlich fluoreszierenden Konkrementen zeigte sich ein kontinuierlicher Abfall der Emission zwischen 480 und 580 nm. Die bei 405-nm-Anregung rötlich fluoreszierenden Konkremente wiesen hingegen deutliche Fluoreszenzemissionsstrukturen zwischen 640 und 700 nm (Abbildung 5).

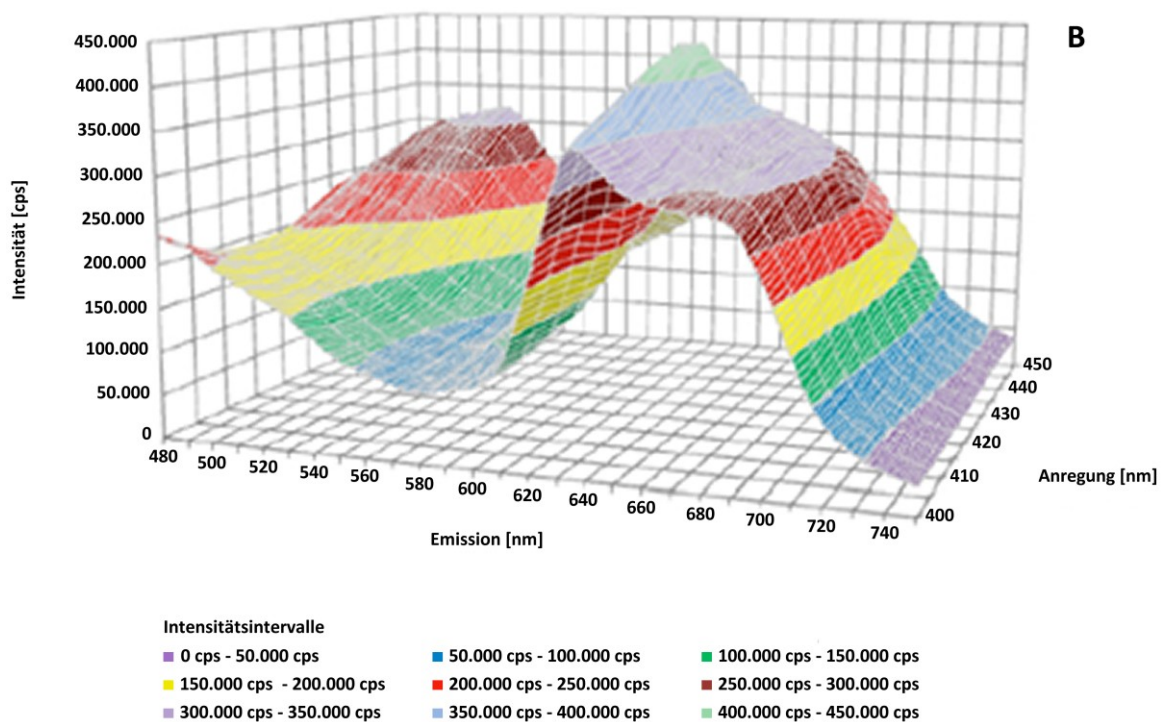
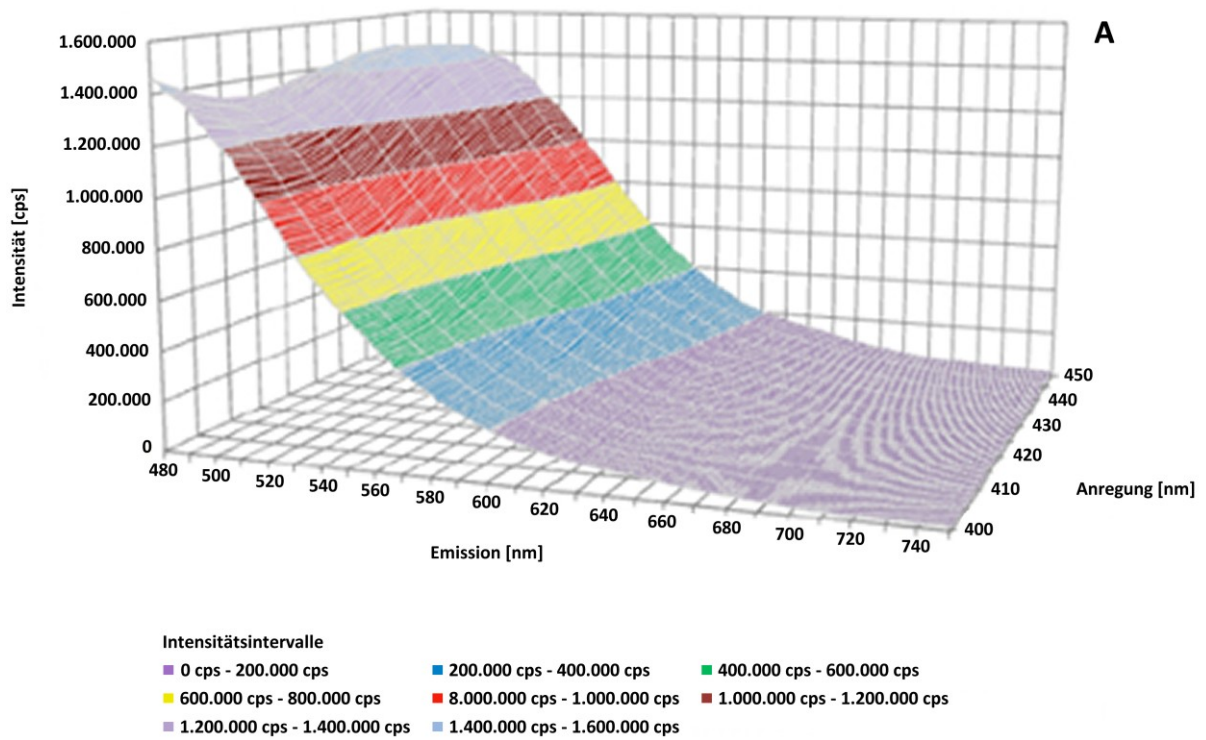


Abbildung 5: EEM der bei Speichelsteinen induzierbaren Fluoreszenz (A: bei 405 nm grünlich fluoreszierendes Konkrement; B: bei 405 nm rötlich fluoreszierendes Konkrement)

Die zunächst naheliegende Vermutung, dass die unterschiedlich fluoreszierenden Speichelsteine mineralogisch unterschiedlich kompakt gebaut waren, konnte durch Dichtemessung experimentell ausgeschlossen werden. Um die Ursache der unterschiedlichen Fluoreszenz weiter abzuklären, wurde mit Hilfe zweier verschiedener spektroskopischer Verfahren versucht, Rückschlüsse auf die chemische Zusammensetzung der untersuchten Speichelsteine zu ziehen.

Zunächst wurden die Speichelsteine einer Fourier-transformierten Raman-Spektroskopie unterzogen. Diese Untersuchungsmethode erlaubt etwa bei Harnsteinen Rückschlüsse auf deren chemische Zusammensetzung. Physikalisch beruht die Raman-Spektroskopie darauf, dass bei Bestrahlung einer Substanz mit monochromatischem Licht ein kleiner Anteil des einfallenden Lichts unelastisch gestreut wird (Raman-Streuung). Die Wellenlänge der Streustrahlung ist dabei charakteristisch für die untersuchte Substanz und kann durch Datenbankabgleich zugeordnet werden (Hesse *et al.*, 2002). Alle untersuchten Speichelsteine wiesen ein Raman-Spektrum auf, wie es für Calciumcarbonatapatit ($\text{Ca}_5[\text{OH}](\text{PO}_4, \text{CO}_3\text{OH})_3$) typisch ist, wobei durch semiquantitative Analyse auf Relativkonzentrationen zwischen 40 und 89 % bei einer mittleren Konzentration von 73 % rückgeschlossen werden konnte (*Abbildung 6*). Bei getrennter Betrachtung der bei 405-nm-Anregung grünlich bzw. rötlich fluoreszierenden Steine zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Relativkonzentration von Calciumcarbonatapatit mit einer längerwelligen Fluoreszenz bei höherem Anteil an Calciumcarbonatapatit ($c_{\text{grünlich}} = 0,64 \pm 0,24 \%$ vs. $c_{\text{rötlich}} = 0,82 \pm 0,07 \%$, $p = 0,020$).

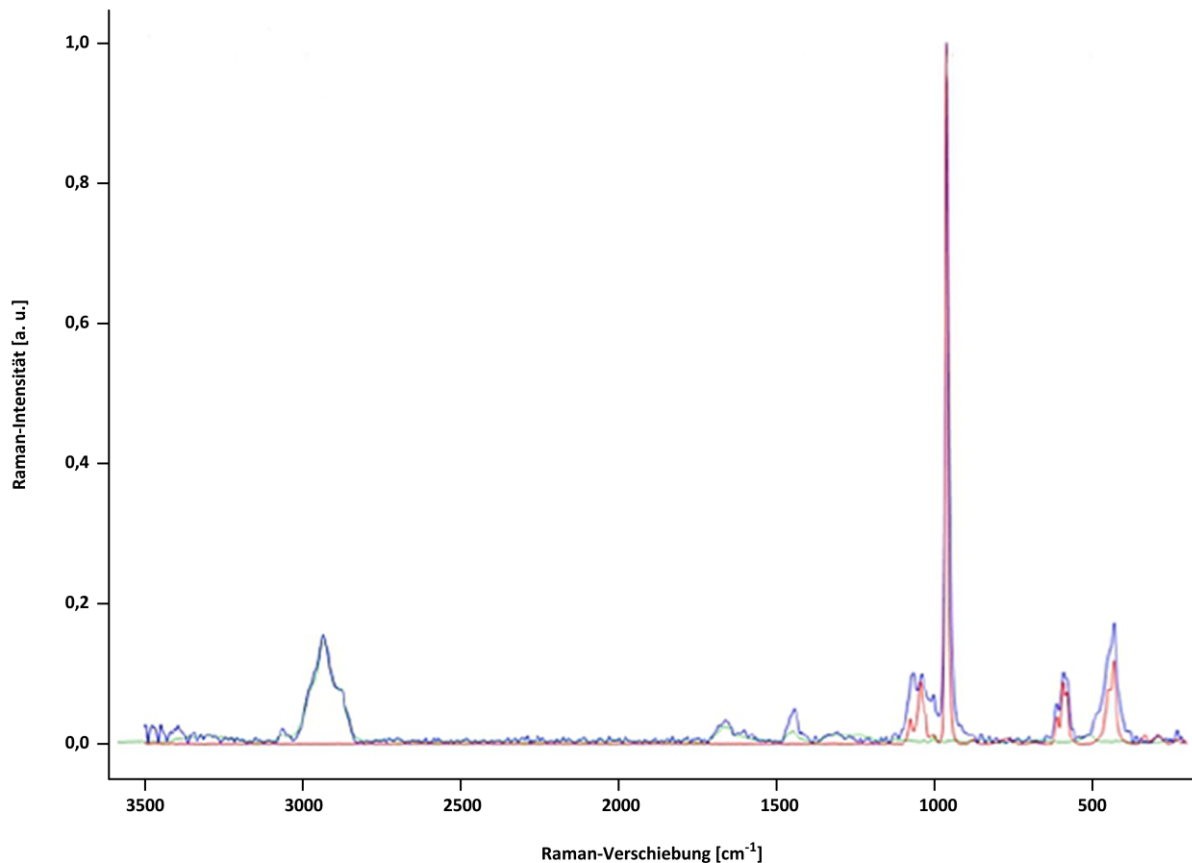


Abbildung 6: Überlagerung der Raman-Spektren von Calciumcarbonatapatit (rot) mit einem an einem Speichelstein gemessenen Spektrum (blau)

Zur weiteren Abklärung wurden die Speichelsteine einer Fourier-transformierten Infrarot-Spektroskopie (FTIR) unterzogen. Diese beruht auf der Absorption von Licht aus dem Spektrum einer Infrarot-Lichtquelle, wobei die absorbierten Wellenlängen charakteristisch für die untersuchte Substanz sind (Hesse *et al.*, 2002). Bei Konkrementen aus mehreren Komponenten können Bestandteile mit einem Relativanteil von mindestens 5 % nachgewiesen werden, wobei die Auswertung durch Vergleichsanalysen mit bekannten Referenzspektren erfolgt. Im Falle der untersuchten Speichelsteine konnte Calciumcarbonatapatit mit Konzentrationen zwischen 75 und 95 % nachgewiesen werden mit Additivanteilen von Weddellit ($\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4) \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) und Struvit ($(\text{NH}_4)\text{Mg}[\text{PO}_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (Abbildung 7). Die Zusammensetzung aus den genannten Komponenten ist in Übereinstimmung mit früheren Studienergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe (Kraaij *et al.*, 2018).

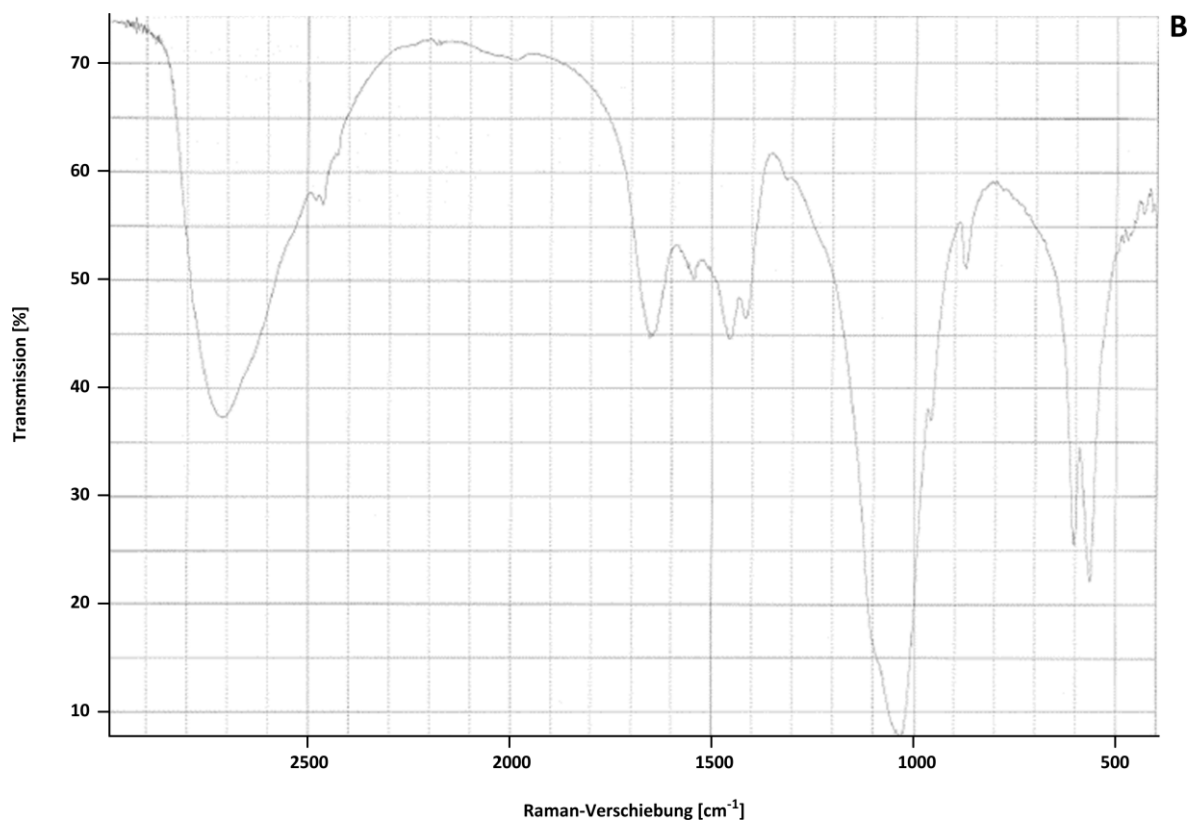
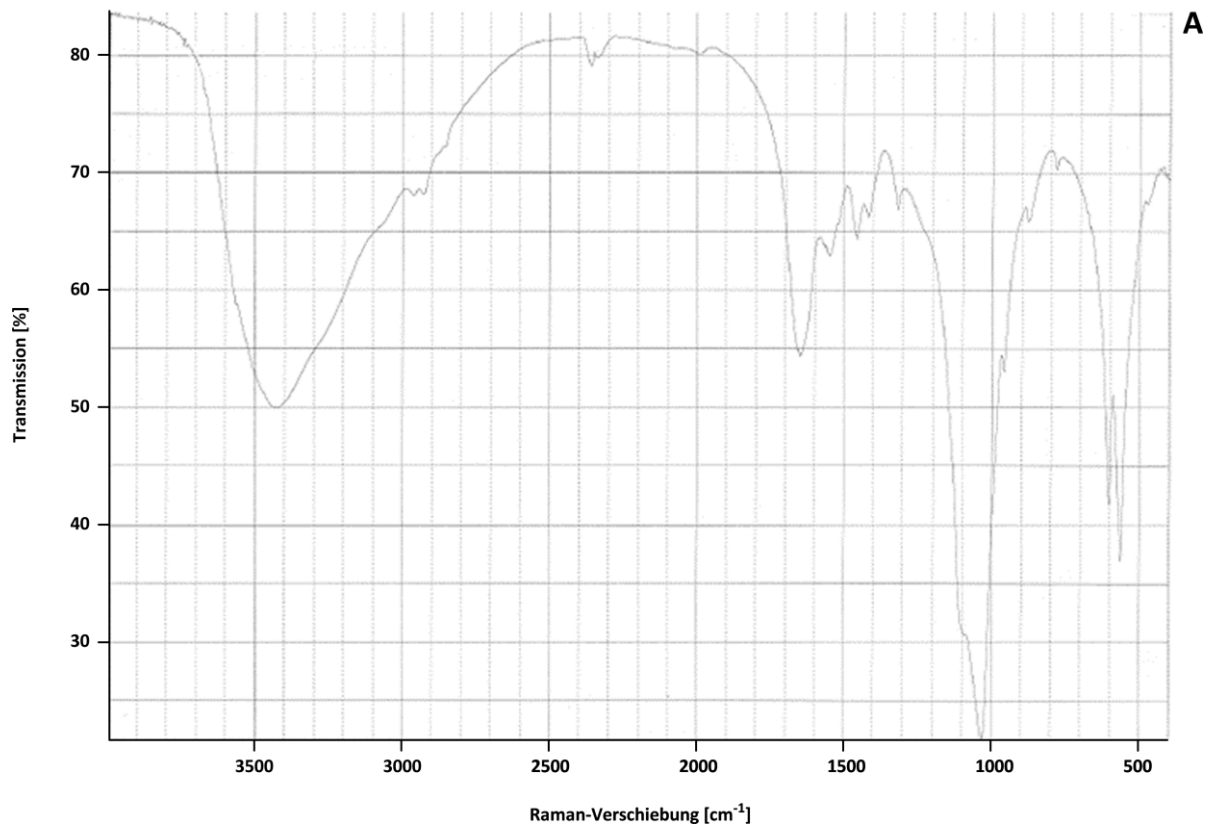


Abbildung 7: FTIR-Spektren eines Konkrements mit Zusammensetzung überwiegend aus Calciumcarbonatapatit und Weddellit (A) sowie Calciumcarbonatapatit und Struvit (B)

Das Fluoreszenzverhalten der Speichelsteine unterschied sich jedoch nicht in Abhängigkeit von den Relativkonzentrationen der genannten anorganischen Substanzen, so dass der Verdacht naheliegt, dass die Fluoreszenz durch organische Bestandteile wie im Speichel enthaltenen Proteine oder Kohlehydrate oder auch bakterielle Stoffwechselprodukte hervorgerufen wird. Diese Vermutung wird durch Untersuchungen an humanem Dentin untermauert, wie sie bei der Kariesdiagnostik auch Eingang in die klinische Routine gefunden haben. Regt man gesundes Dentin mit Licht von 405 nm Wellenlänge an, so kann analog zu Speichelsteinen eine grünliche Fluoreszenz detektiert werden, wohingegen bei kariösem Dentin eine rote Fluoreszenz beobachtet werden kann (Lennon *et al.*, 2006). Als ursächlich hierfür gelten durch Mundhöhlenbakterien produzierte Porphyrine (Fyrestam *et al.*, 2015), wie sie angesichts des sehr ähnlichen Erregerspektrums bei Sialadenitiden auch auf Speichelsteinen in eitrig veränderten Drüsen zu finden sein dürften. Die Tatsache, dass alle Speichelsteine unter UV-Licht Autofluoreszenz zeigten, könnte der Entwicklung einer teilautomatisierten intraduktalen Lithotripsie Vorschub leisten, wie sie bei der Zertrümmerung von Harnsteinen aktuell erprobt wird, um Kollateralschäden an den ableitenden Harnwegen bei Laseranwendung ohne präzise Lichtaussendung auf den Stein, sondern an diesem vorbei zu vermeiden (Eisel *et al.*, 2018; Schlager *et al.*, 2019).

Interessanterweise wies bei den Lithotripsieexperimenten mit dem Ho:YAG-Laser die Ablationsrate einen Zusammenhang zur Fluoreszenz der Speichelsteine bei 405-nm-Anregung auf, wobei der Vergleich der beiden Gruppen das Signifikanzniveau knapp nicht erreichte ($A_{\text{grünlich}} = 0,4 \pm 0,3 \text{ mg/J}$ vs. $A_{\text{rötlich}} = 0,2 \pm 0,2 \text{ mg/J}$, $p = 0,055$). Da kein Zusammenhang zwischen der Ablationsrate und den mittels FTIR- bzw. Raman-Spektroskopie bestimmten Zusammensetzungen der Konkreme aus anorganischen Substanzen bestand, dürfte die tendenziell bessere Zertrümmerbarkeit der grünlich fluoreszierenden Steine auf deren höheren Anteil an organischer Bestandteilen zurückzuführen sein. Da sich analog zu Harnsteinen (Wiener *et al.*, 2012) auch Speichelsteine jedweder chemischer Zusammensetzung problemlos mit dem Ho:YAG-Laser zertrümmern lassen, ist die Klärung dieser Hypothese jedoch nur dann von klinischer Relevanz, wenn sich in Abhängigkeit von der Fluoreszenz die pro Puls applizierte Energie und somit etwaige unerwünschte Nebeneffekte reduzieren ließen.

2.3.3. Computertomographische Charakteristika von Speichelsteinen

Bei der Behandlung von Harnsteinen ist seit Langem bekannt, dass die Effizienz zumindest der extrakorporalen Lithotripsie von der chemischen Zusammensetzung der Harnsteine abhängig ist. So können etwa Cystin- und Calciumoxalatmonohydrat-Steine kaum durch Zertrümmerung beseitigt werden (Zanetti, 2011). Zudem gibt es eine Gruppe von Steinen, nämlich in erster Linie Urat-Steine, die sich primär medikamentös behandeln lassen, ohne dass ein interventionelles Verfahren von Nöten ist (Caramia *et al.*, 2004). Im vergangenen Jahrzehnt hat sich die *Dual-energy-Computertomographie* (DECT) als Verfahren etabliert, mit dessen Hilfe sich prätherapeutisch Harnsteine hinsichtlich ihrer Dichte klassifizieren lassen und in Abhängigkeit hiervon dem Patienten zu einer Stoßwellentherapie, einer ureterskopischen Intervention oder einer medikamentösen Therapie geraten wird (Spek *et al.*, 2016). Während bei einer konventionellen CT die totale Schwächung eines Spektrums von Röntgenstrahlen durch ein Objekt oder Gewebe gemessen wird, wird bei der DECT die Schwächung von hoch- und niederenergetischen Photonen weitgehend unabhängig voneinander gemessen. Dies lässt sich technisch z. B. dadurch erreichen, dass zwei orthogonal zueinander ausgerichtete, mit unterschiedlicher Röhrenspannung betriebene Röntgenröhren verwendet werden (*dual-source DECT*). Da die Energie hoch- und niederenergetischer Photonen von Objekten oder Geweben unterschiedlich stark absorbiert wird, lassen sich so Rückschlüsse auf physikalische und chemische Eigenschaften untersuchter Stoffe ziehen (Große Hokamp *et al.*, 2018). Grundsätzlich ist die Schwächung der Röntgenstrahlung in hohem Maße abhängig von der sog. effektiven Ordnungszahl des bestrahlten Stoffes. So schwächen Stoffe mit einem hohen Anteil an Elementen relativ gesehen höherer Ordnungszahl wie z. B. Calcium die Röntgenstrahlung stärker als Stoffe mit einem hohen Anteil an Elementen niedriger Ordnungszahl wie Wasserstoff oder Kohlenstoff (Johnson, 2011). Durch Bestimmung der jeweiligen Hounsfield-Einheiten bei den unterschiedlichen Röhrenspannungen lässt sich ein *dual energy index* (DEI) errechnen, der bei Wasser 0 und z. B. bei Harnsteinen im Schnitt 0,1345 beträgt (Graser *et al.*, 2008). Zum Zeitpunkt der Untersuchung gab es noch keinerlei Erkenntnisse über die DECT-Charakteristika von Speichelsteinen und etwaige Zusammenhänge mit der Lithotripsierbarkeit von Speichelsteinen.

Es wurde deshalb an 47 Speichelsteinen von Patienten der Universitäts-HNO-Klinik München und der HNO-Klinik des Krankenhauses Martha-Maria München in Analogie zum Protokoll bei der Analyse von Harnsteinen eine DECT-Untersuchung mit Röhrensparnungen von 80 und 140 kV durchgeführt. Die hierbei ermittelten Hounsfield-Einheiten sowie der berechnete DEI lagen höher als bei Harnsteinen (*Abbildung 8*).

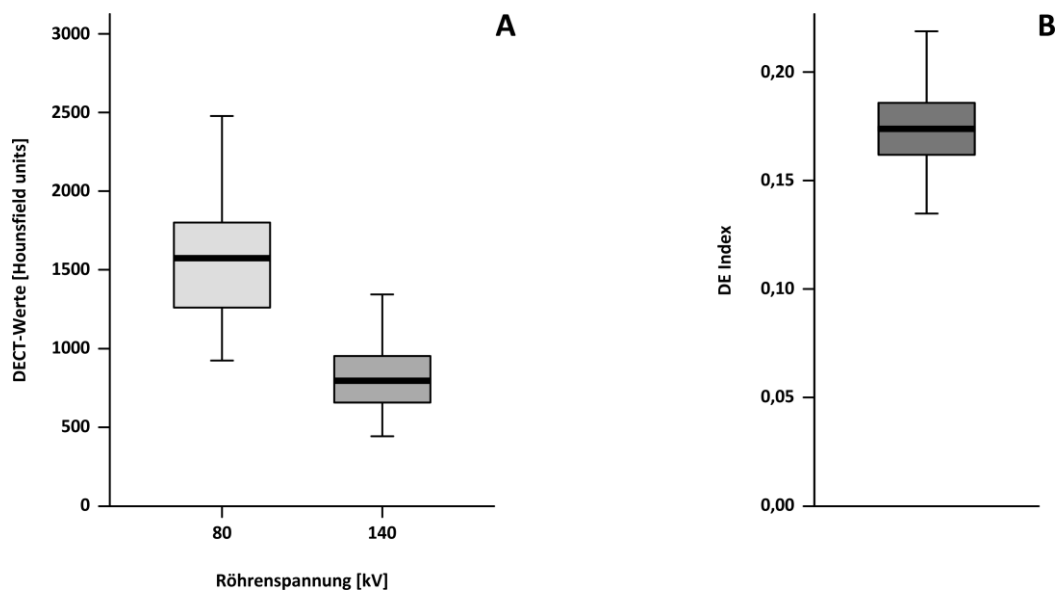


Abbildung 8: DECT-Dichtewerte bei den Röhrensparnungen 80 bzw. 140 kV (A) sowie DEI (B) der untersuchten Speichelsteine

Der mittlere DEI von $0,1726 \pm 0,0217$ lässt auf einen hohen Gehalt an Elementen mit relativ hoher Ordnungszahl, näherungsweise also auf einen hohen Calciumgehalt rückschließen. Zwei von anderen Arbeitsgruppen nach den hier beschriebenen Analysen durchgeführte DECT-Untersuchungen an Speichelsteinen bestätigen die auf hohe Calciumkonzentrationen hinweisende Schwächung der Röntgenstrahlung und lieferten zudem Hinweise dafür, dass sich im Vergleich zu konventionellen CT-Untersuchungen die Genauigkeit der Detektion kleinerer Speichelsteine bei zugleich geringerer Strahlendosis erhöhen lässt (Beland *et al.*, 2019; Pulickal *et al.*, 2019). Der auf einen hohen Calciumgehalt hinweisende DEI ist zudem im Einklang mit den zuvor dargestellten Raman- und FTIR-Spektroskopien der Speichelsteine, die ebenfalls einen sehr hohen Anteil an calciumhaltigen Substanzen dokumentierten.

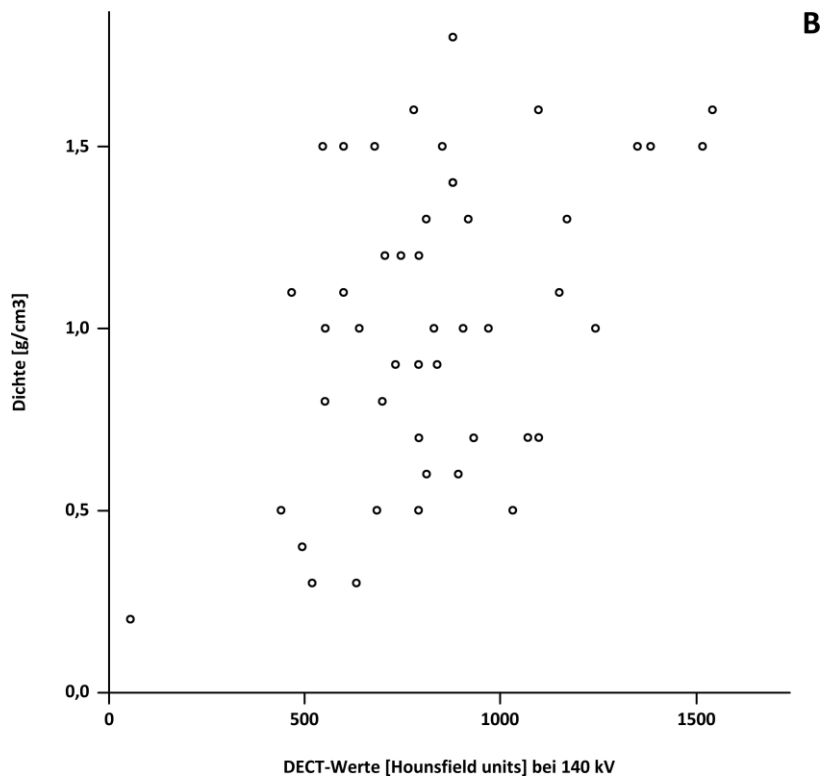
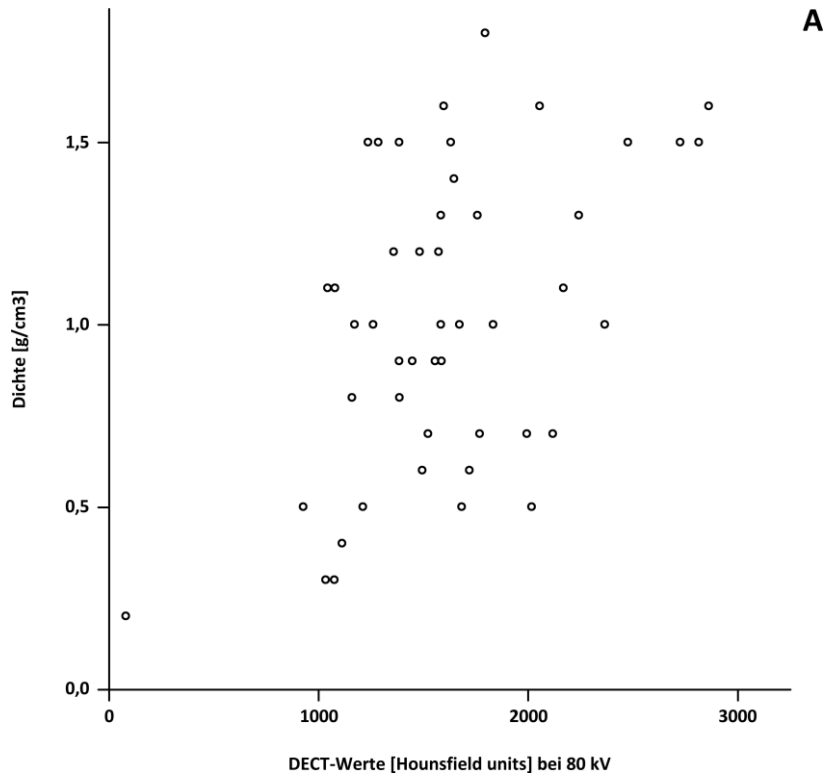


Abbildung 9: Korrelation zwischen der experimentell ermittelten Dichte der Speichelsteine mit den DECT-Dichtewerte bei den Röhrensparnungen 80 kV (A) bzw. 140 kV (B)

Zwischen den in der FTIR-Spektroskopie ermittelten Gruppen Calciumcarbonatapatit mit Weddellit und Calciumcarbonatapatit mit Struvit ließen sich keine signifikant unterschiedlichen DEI ermitteln. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass sich die genannten Gruppen hinsichtlich ihrer effektiven Ordnungszahl anders als etwa calciumhaltige von urathaltigen Harnsteinen kaum unterscheiden. Hochsignifikant korrelieren jedoch die DECT-Dichtewerte mit der experimentell ermittelten Dichte der Speichelsteine ($r_{80\text{ kV}} = 0,490$, $r_{140\text{ kV}} = 0,455$, $p_{80\text{ kV}} < 0,001$, $p_{140\text{ kV}} = 0,001$) (Abbildung 9).

Prima vista ist es naheliegend, dass die Dichte eines Konkrements mit seiner Zertrümmerbarkeit korreliert. Statistisch konnte jedoch weder zwischen der Ablationsrate und der experimentell ermittelten Dichte, noch zwischen der Ablationsrate und der bei 80 bzw. 140 kV Röhrenspannung über DECT ermittelten Dichte eine Korrelation ermittelt werden. Dies widerspricht nicht der Annahme, dass zur Zertrümmerung von Steinen mit einer größeren Dichte, also näherungsweise „härteren“ Steine, mehr Energie aufgewendet werden muss, als bei „poröseren“ Steinen. Die in den beschriebenen Versuchen niedrigstmögliche Energie pro Puls betrug 500 mJ. Es ist davon auszugehen, dass dieser Energiebetrag schlichtweg weit über der notwendigen Schwelle liegt, um Ablation am Stein zu erzeugen, und bei deutlich niedrigeren Energien eine Differenzierung nach der Dichte erkannt werden könnte.

Zusammenfassend ist eine Differentialdiagnostik von Speichelsteinen hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung durch DECT nicht möglich, jedoch lassen sich eindeutig Rückschlüsse auf die Dichte der Konkremente ziehen. Es ist möglich, dass die Dichte die Effizienz der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie in ähnlicher Weise beeinflussen könnte, wie dies bei Harnsteinen gezeigt werden konnte (Nakasato *et al.*, 2015). Der Umstand, dass die Laserlithotripsie von Speichelsteinen mit einem Ho:YAG-Laser problemlos bei allen Proben unabhängig von den computertomographischen Charakteristika der Speichelsteinen durchführbar war, ist ein relevantes und erfreuliches Ergebnis für die klinische Umsetzung der intraduktalen Laserlithotripsie von Speichelsteinen. Es lässt dieses Therapieverfahren als gangbare Therapieoption für alle Patienten erscheinen, bei denen eine Steinextraktion auf andere Weise nicht möglich oder ungeeignet ist. Auf kostenaufwendige präoperative Untersuchungen wie eine DECT zur Patientenselektion kann offenbar verzichtet werden.

3. Nutzung verschiedener Laser zur Fixation einer Stapesprothese mit Formgedächtniseffekt bei der Chirurgie der Otosklerose

Zugeordnete Publikationen:

Schrötzlmair *et al.*, 2013: Promising clinical results of an innovative self-crimping stapes prosthesis in otosclerosis surgery.

Sroka *et al.*, 2016. Laser-assisted implantation of nitinol stapes prosthesis.

Schrötzlmair *et al.*, 2018: Laser-assisted fixation of a nitinol stapes prosthesis.

Schrötzlmair *et al.*, in Vorbereitung: Physical investigation of the laser induced NitiBOND® stapes prosthesis – Safety aspects for clinical application.

3.1. Klinik und Therapie der Otosklerose

Die Otosklerose stellt eine mit unterschiedlicher Dynamik progrediente Erkrankung des Endosts der Labyrinthkapsel dar, bei der es durch eine lokal gestörte Homöostase des Knochenumbaus primär im Bereich des ovalen Fensters zu einer Fixation der Steigbügel Fußplatte auf dem ovalen Fenster sowie zu Sklerosierungen der Hörschnecke kommt (Schuhknecht *et al.*, 1985). Die geschätzte Lebenszeitprävalenz einer klinisch manifesten Otosklerose liegt bei etwa 1,0 bis 1,2 %, wobei sich typische histologische Veränderungen *post mortem* bei etwa 12 bis 15 % der untersuchten Felsenbeine finden (Declau *et al.*, 2001). Die Ätiopathologie der Otosklerose ist nach wie vor nicht definitiv geklärt, auffällig ist jedoch eine deutlich erhöhte Inzidenz bei Frauen, insbesondere im Zusammenhang mit Schwangerschaften (Karosi *et al.*, 2010). Klinisch führt die Otosklerose zu einer progredienten Schwerhörigkeit, meist im Sinne einer kombinierten Schwerhörigkeit. Ursächlich für die Schallempfindungskomponente der Schwerhörigkeit ist, dass die Knochenumbauprozesse im innenohrseitigen Bereich des ovalen Fensters weiter in Richtung Hörschnecke fortschreiten und somit zu einer funktionellen Beeinträchtigung der intracochleären Wanderwellenbewegung oder zu einer Zerstörung der Innenohrstrukturen führen. Die Fixation der Steigbügel Fußplatte führt ihrerseits zu einer Aufhebung der Schwingungsfähigkeit der gesamten Gehörknöchelchenkette und somit zur Schalleitungskomponente der Schwerhörigkeit. In Summe kann die Otosklerose über Jahre

und Jahrzehnte hinweg letztlich bis zur funktionellen Ertaubung des betroffenen Ohres führen.

Neben der Versorgung mit Hörgeräten kommt insbesondere bei ausgeprägter Schalleitungskomponente eine operative Hörverbesserung durch Durchführung einer Stapesplastik in Frage. Der grundsätzliche Ablauf der Operation ist weitgehend standardisiert: Nach Darstellung der ovalen Fensternische durch partielle Wegnahme der Gehörgangshinterwand werden das Gelenk zwischen Amboss und Steigbügel sowie die Sehne des *M. stapedius* durchtrennt, anschließend die Suprastruktur des Steigbügels entfernt, die Fußplatte perforiert, ggf. das hintere Fußplattendrittel entfernt, und im Bereich der Perforation eine Prothese eingesetzt, die am langen Fortsatz des 2. Gehörknöchelchens, des Ambosses, befestigt wird. Ziel der operativen Therapie ist primär eine weitgehende Beseitigung der Schalleitungskomponente im Idealfall auf unter 10 dB. Zudem wird davon ausgegangen, dass es durch die intraoperative Beseitigung des otosklerotischen Herdes am ovalen Fenster wesentlich seltener zu einem Fortschreiten der Schallempfindungskomponente der Otosklerose kommt (Dornhoffer *et al.*, 1994).

3.2. Einsatz von Stapesprothesen mit Formgedächtniseffekt

Ein wesentliches Detailproblem der Stapesplastik stellt die Fixation der Stapesprothese am langen Ambossfortsatz, das sog. *crimping*, dar. Eine stabile Fixation der Prothese beugt deren Dislokation vor und sichert ein langfristig gutes Hörvermögen, eine zu feste oder zu lockere zirkuläre Befestigung kann jedoch zu einer ischämie- bzw. reibungsbedingten Nekrose des Ambossfortsatzes und somit zu einem Verlust eines initial verbesserten Hörvermögens führen (Huber *et al.*, 2008; Lagleyre *et al.*, 2009; Schimanski *et al.*, 2011). Jahre bis Jahrzehnte postoperativ auftretende Hörverschlechterungen durch Prothesendislokation bei arrodierterem langem Ambossfortsatz sind deshalb bei Weitem die häufigste Komplikation der Stapeschirurgie (Schimanski *et al.*, 2011). Zudem stellt das Verformen der Prothese mit Hilfe von Zängelchen zum Zwecke der Fixation am Amboss hohe Anforderungen an das manuelle Geschick des Operateurs, wobei laservibrometrische Messungen und Computersimulationen dokumentieren konnten, dass selbst erfahrene Ohroperateure beim *crimping* dreidimensional wirkende Kräfte aufwenden, die ausreichen, Mittel- oder Innenohrstrukturen zu schädigen (Lauxmann *et al.*, 2012).

Seit Einführung der modernen Stapeschirurgie in den 1950er Jahren (Shea *et al.*, 1956) wurden deshalb verschiedenste Stapesprothesen entwickelt, um dem Detailproblem des *crimping* zu begegnen. Diese unterschieden sich nicht nur in ihren Materialien (z. B. Gold, Platinband-Teflon, Titan), sondern auch in ihrer dreidimensionalen Form (z. B. drahtig, bandförmig, vorgefertigt gekrümmt) und in den Biegeeigenschaften der Prothesenschlaufe, die zunehmend flexibel und elastischer wurde (Fritsch *et al.*, 2008). Ein relativ neuartiger Lösungsansatz besteht in der Anwendung von Prothesen aus dem Werkstoff Nitinol, einer Legierung aus Nickel und Titan im ungefähren Masseverhältnis 55:45 mit einer chemisch passivierenden TiO₂-Außenschicht. Diese sowie die starke intermetallische Bindung zwischen den beiden Elementen ist wesentlich für die hohe Biokompatibilität (Roosli *et al.*, 2011). Das Material selbst ist auf Grund seiner mannigfaltigen Formbarkeit im medizinischen Bereich in einer Vielzahl von Implantaten enthalten (z. B. Zahnbrücken, Gefäß-, Harnleiter- und Trachealstents, Osteosynthesematerial) und zeichnet sich durch gute Handhabbarkeit und große Beständigkeit aus (Machado *et al.*, 2003). Nitinol stellt ein sog. *smart material* mit Formgedächtnis dar, d. h. durch Temperaturerhöhung wandelt es sich nach initialer mechanischer Verformung wieder in seinen prädefinierten Ursprungszustand um (Gümpel, 2018). Physikalische Grundlage dieses Prozesses ist die martensitische Transformation (*Abbildung 10*).

Im Falle einer aus Nitinol gefertigten Stapesprothese erfolgt die Produktion in der austenitischen Phase in Form einer geschlossenen Prothese, welche sich bei Abkühlung selbstständig in einen verzwillingten Martensit umwandelt. Hierbei kommt es lediglich zu einer intrinsischen Änderung des Metallgitters, nicht jedoch zu einer äußeren Formveränderung. Biegt man nun die Prothesenschlaufe mechanisch auf, so entsteht ein deformierter Martensit, der sich dann seinerseits *in vivo* durch kurzzeitige Temperaturerhöhung wieder in seinen Austeniten-Zustand umwandelt, so dass sich die Stapesprothese um den langen Ambossfortsatz schließt. Beim Abkühlen entsteht automatisch wieder der verzwillingte Martensit, ohne dass sich die äußere Form der Prothese ändert und eine Lockerung der Fixation am Amboss zu befürchten wäre.

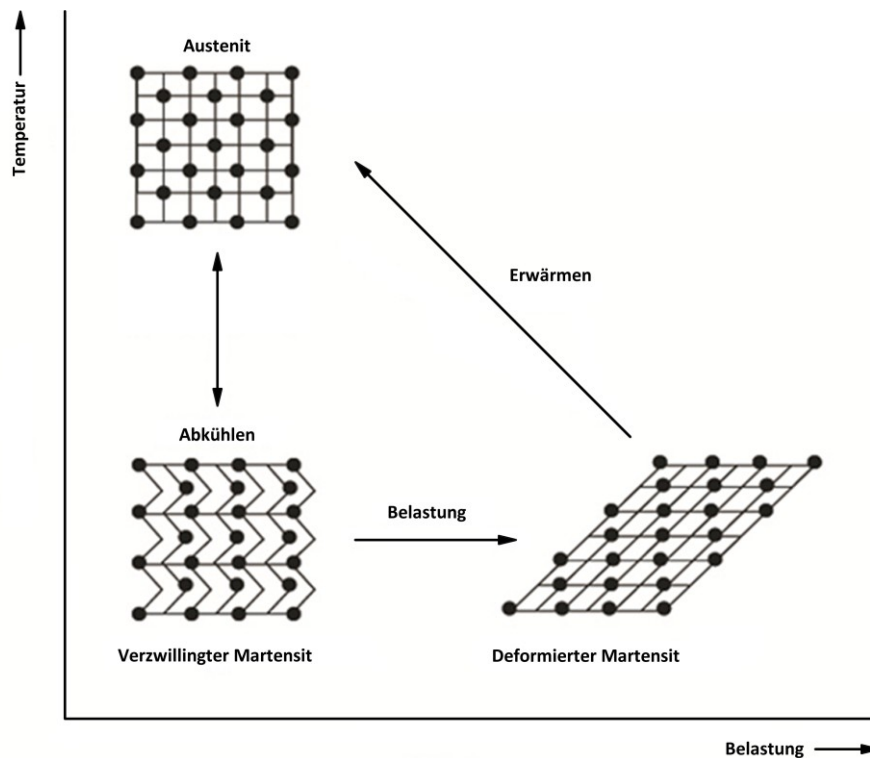


Abbildung 10: Schematischer Ablauf der martensitischen Transformation

Im Hinblick auf die postoperativen audiometrischen Ergebnisse schnitten nitinolhaltige Stapesprothesen genauso gut ab wie herkömmliche Stapesprothesen, die durch *crimping* zu befestigen sind, oder sog. Clip-Prothesen, deren elastisches Band auf den langen Ambossfortsatz aufgeschoben wird (Roque Reis *et al.*, 2018; Van Rompaey *et al.*, 2011). Ursprünglich waren im Bereich der nitinolhaltigen Stapesprothesen lediglich solche mit vorgegebener runder Krümmung der Prothesenschleife kommerziell erhältlich. Dieses Prothesendesign ist zumindest theoretisch mit dreierlei Nachteilen vergesellschaftet: Da Durchmesser und dreidimensionale Form des langen Ambossfortsatzes interindividuell erheblich variieren (Kamrava *et al.*, 2017), könnten zirkulär schließende Prothesen unter Umständen nicht allen Ambossgeometrien gerecht werden. Zudem wird angenommen, dass zirkulär schließende Prothesen die Blutversorgung des langen Ambossfortsatzes kompromittieren und somit zu dessen Nekrose beitragen können (Enghag *et al.*, 2019). Und schließlich muss die Wärmeabgabe bei der Fixierung einer am Amboss eng anliegenden Prothese zwangsläufig in unmittelbarer Nähe des Gehörknöchelchens erfolgen, was selbstredend eine hohe Gefahr der thermischen Schädigung bedeutet.

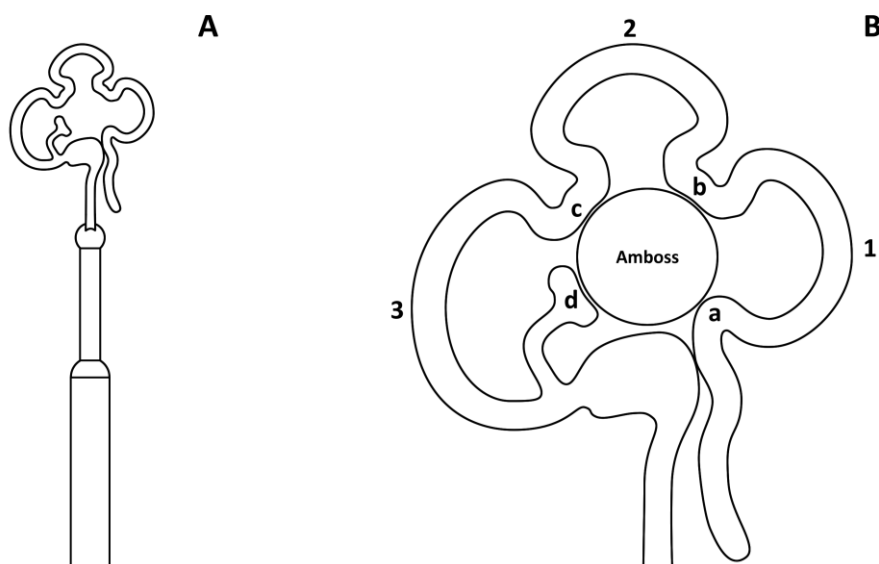


Abbildung 11: Schematische Darstellung der NiTiBOND®-Prothese

Um diesen drei potentiellen Schwachstellen zu begegnen, wurde im Jahre 2010 vom deutschen Unternehmen Heinz Kurz GmbH in Dusslingen mit der NiTiBOND®-Prothese eine Stapesprothese mit völlig neuem Design entwickelt (Abbildung 11). Die Prothese besitzt einen Piston aus reinem Titan und eine Schleife aus einem 0,25 mm breiten Nitinolband mit einem im offenen Zustand 0,94 mm breiten Öffnungsdurchmesser. Die Schleife ist in vier Kontaktzonen mit dem Amboss (in der Abbildung a bis d) sowie drei Zonen ohne Ambosskontakt (in der Abbildung 1 bis 3) untergliedert, so dass eine kleeblattähnliche Form der Prothesenschleife resultiert (Huber *et al.*, 2014). Die Applikation von Wärme zur Induktion des Prothesenschlusses (z. B. mit Hilfe eines Lasers) sollte nur in den Zonen ohne Ambosskontakt erfolgen, da die Zonen mit Ambosskontakt thermoinaktiv sind, so dass durch deren Erwärmung keine Formveränderung der Prothese zu erreichen ist. Unklarheit besteht darüber, welcher Laser und welche Lasereinstellungen besonders geeignet sind, um nitinolhaltige Prothesen zu schließen. Es wurden deshalb verschiedene Laser im Hinblick auf ihre Anwendung zum Prothesenschluss untersucht. Zudem erfolgten experimentelle Untersuchungen zur Charakteristik und etwaigen unerwünschten Nebeneffekten im Rahmen des Prothesenschlusses.

3.3. Ex-vivo-Untersuchungen

3.3.1. Materialeigenschaften von Nitinol

Wesentlich für die effiziente Absorption von Laserlicht durch einen anorganischen Körper wie ein metallisches Implantat ist das Ausmaß der Reflexion des applizierten Lichts an der Oberfläche des Körpers. Zum einen nimmt mit zunehmender Reflexion des Lichts der Anteil der vom bestrahlten Körper aufgenommenen Energie ab, zum anderen kann die Streustrahlung ihrerseits ungewollte Schäden in der Umgebung des Körpers hervorrufen. Aus diesem Grunde wurde in Zusammenarbeit mit der L.O.T.-Oriol GmbH & Co. KG in Darmstadt mit Hilfe der Ellipsometrie eine Nitinolplatte auf ihr Reflexionsverhalten hin untersucht. Bei der Ellipsometrie wird die Änderung des Polarisationszustands von Licht bei Reflexion an einer Probe bestimmt, wobei aus den bestimmten Werten durch komplexe mathematische Berechnungen Brechungsindex und Absorptionskoeffizient und weiterer Folge der Reflexionsgrad der Probe ermittelt werden können (Tompkins, 2006). In Übereinstimmung mit den physikalischen Brechungsgesetzen zeigte sich eine umso stärkere Reflexion je größer die Wellenlänge des polarisierten Lichts war, mit dem das Nitinolblech beleuchtet wurde. (*Abbildung 12*). Zudem zeigte sich, dass die Reflexion über einen weiten Bereich bei Eintreffwinkeln zwischen 0 und 60° zum Lot annähernd konstant bleibt, ein deutlicher Unterschied zu poliertem Oberflächen anderer Metalle, an denen bis zu >99 % des eintreffenden Lichts reflektiert wird.

Die ellipsometrischen Daten zeigen, dass selbst bei einer Wellenlänge von 1000 nm bis zu einem Eintreffwinkel von 60° zum Lot nicht mehr als 25 % des Lichts reflektiert werden, was im Umkehrschluss bis zu 75 % Lichtabsorption und damit einen sehr hohen Energieeintrag bedeutet. Die über einen weiten Bereich an Eintreffwinkeln annähernd konstante Reflexion ist für die praktische Anwendung in der Ohrchirurgie von großer Relevanz, da es die komplexe dreidimensionale Struktur des Mittelohrs häufig nicht erlaubt, Laserlicht vollkommen senkrecht auf ein Implantat zu fokussieren. Auch bei schräger Beleuchtung kann bei Nitinol mit einer hohen Absorption von Lichtenergie und einem geringen Risiko der Gewebeschädigung durch reflektiertes oder auch gestreutes Licht gerechnet werden. Experimentell lassen die ellipsometrischen Messungen den Schluss zu, dass die Beleuchtung mit möglichst kurzwelligem Licht vorteilhaft erscheint. Im klinischen Kontext ist bei der Wahl der Lichtquelle allerdings zusätzlich der relative Schädigungsfaktor von Licht zu berücksichtigen. Definitionsgemäß liegt dieser bei $\lambda = 546 \text{ nm}$ bei 1, während er bei

$\lambda = 365 \text{ nm}$ mit 135 anzusetzen ist, da die Energie des einzelnen Photons proportional zur Wellenlänge ist. Dementsprechend sollte *in vivo* die Bestrahlung mit allzu kurzwelligem Licht vermieden werden.

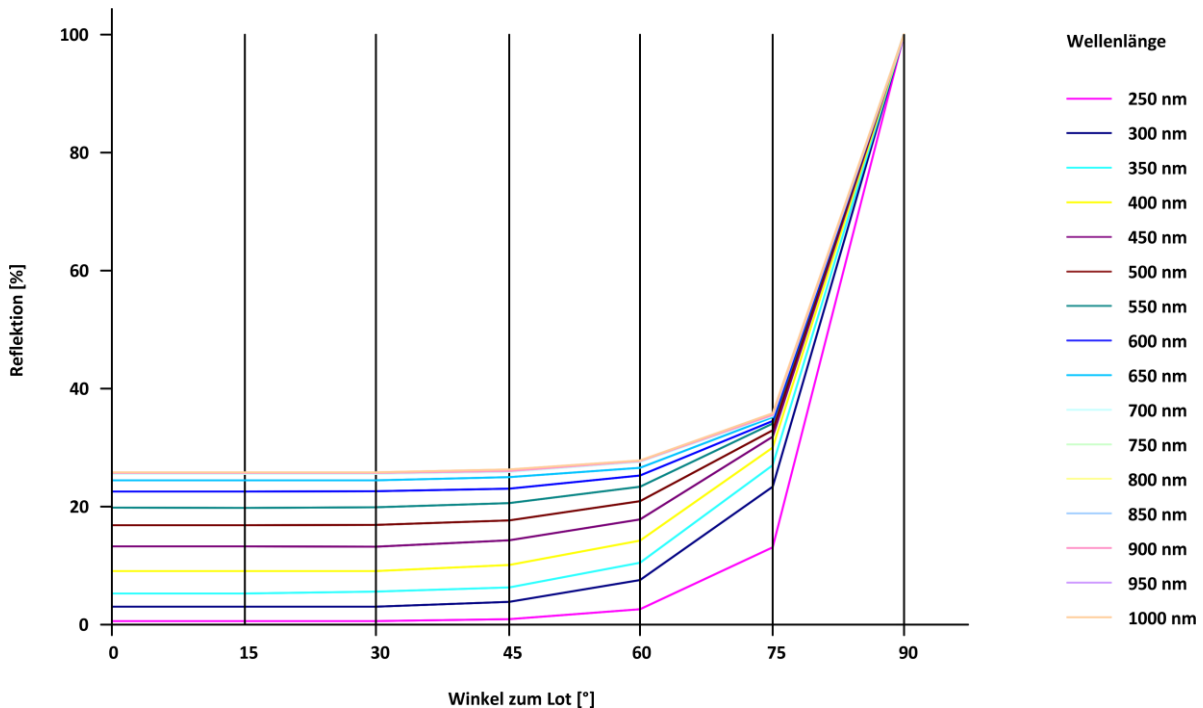


Abbildung 12: Ellipsometrisch bestimmte Lichtreflexion eines Nitinolblechs

Als nächstes wurde untersucht, wie sich die durch Absorption von Laserlicht in einem Nitinolkörper induzierte Temperaturerhöhung zeitlich und räumlich entwickelt. Hierzu wurde in Kooperation mit dem Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik an der Universität Ulm zunächst eine Nitinolplatte mit zwei Diodenlasern ($\lambda_1 = 940 \text{ nm}$ und $\lambda_2 = 1350 \text{ nm}$) bestrahlt und Aufnahmen mit einer Infrarotkamera gemacht, wobei die applizierte Energie konstant 120 mJ betrug. Zusätzlich wurde die Temperaturentwicklung mit Hilfe der LITCIT-Software (Laser- und Medizin- Technologie GmbH, Berlin) digital simuliert. Mit beiden Techniken konnten bei Verwendung beider Laser Temperaturspitzen bis etwa 37°C ermittelt werden, wobei sich der Temperaturanstieg bereits innerhalb einer Sekunde wieder vollständig zurückgebildet hat (Abbildung 13). Die Wärmespeicherkapazität von Nitinol ist dementsprechend gering, was bei einer Nutzung *in vivo* von Vorteil ist, da ja längere Zeit erhitzte in den Körper eingebrachte Materialien selbstredend ein größeres Gefahrenpotential für thermische Gewebeschäden bedeuten als solche, deren Erwärmung nur sehr kurzzeitig anhält.

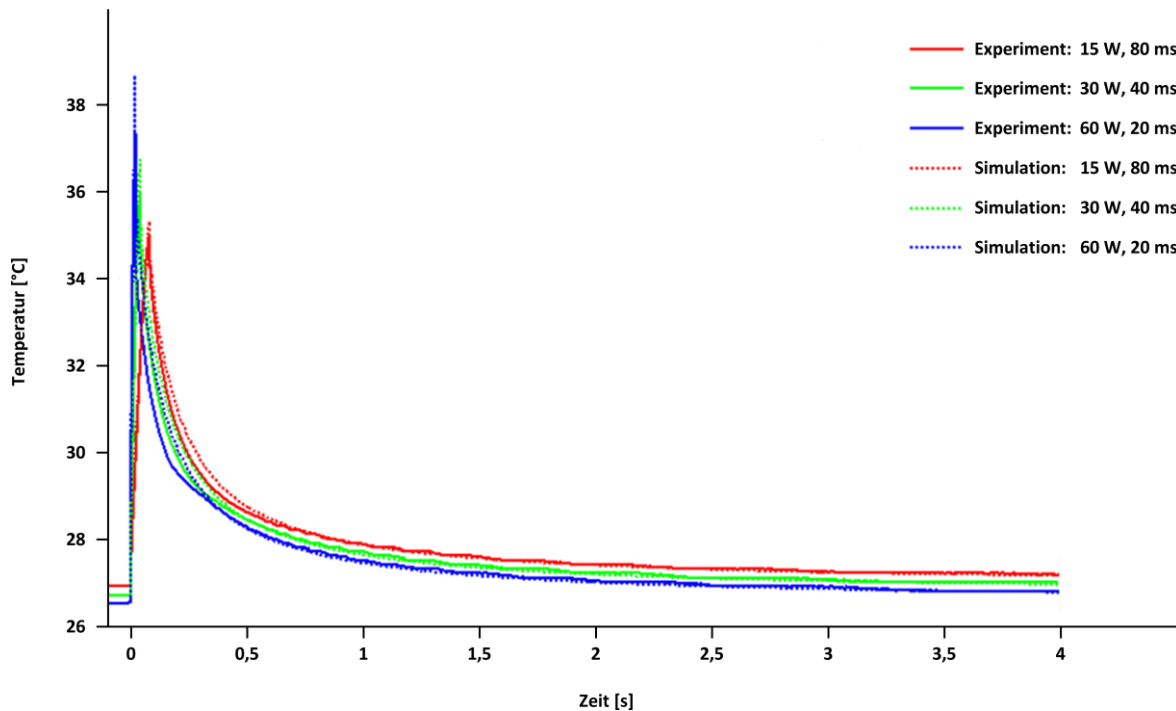


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der Materialerwärmung in einem Nitinolblech bei Beleuchtung mit Licht von 940 nm Wellenlänge

Zur Messung der Wärmeentwicklung in der NiTiBOND®-Prothese wurden Prothesen mit Licht eines Diodenlasers ($\lambda = 940 \text{ nm}$) bestrahlt, wobei die applizierte Energie konstant bei 400 mJ gehalten wurde. Mit Hilfe einer Infrarotkamera wurde die Wärmeentwicklung an der Prothese nach Abgabe eines Laserimpulses aufgezeichnet (Abbildung 14).

Es ist eindeutig zu erkennen, dass sich die Temperatur am Applikationsbereich der Prothese deutlich erhöht, jedoch nur ein äußerst geringer Teil der Wärme auf die Kontaktzonen am Amboss weitergeleitet wird. Das vom Hersteller postulierte Prinzip der thermoinaktiven Kontaktzonen am Amboss (Huber *et al.*, 2014) konnte demnach bestätigt werden, so dass bei Anwendung *in vivo* thermische Schäden am Amboss durch Weiterleitung der Temperatur über die Prothesenschlaufe nicht befürchtet werden müssen. Zudem zeigt sich, dass die Wärme nicht auf weitere Applikationszonen übergeleitet wird, so dass sich nur die beschlossene Stelle schließt, was das Modell des schrittweisen Schlusses der Prothese um den langen Ambossfortsatz unterstützt.

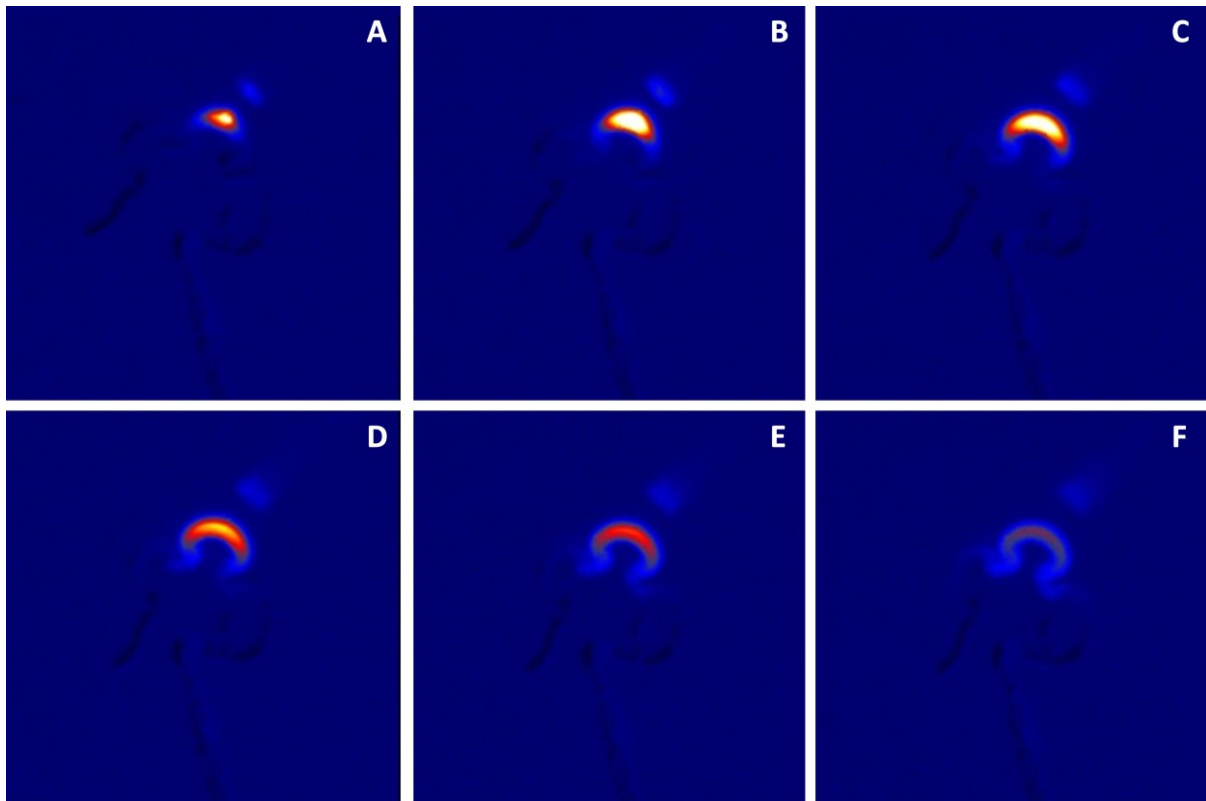


Abbildung 14: Chronologischer Verlauf (A bis F) der Materialerwärmung in einem NiTiBOND®-Prothese bei Beleuchtung mit Licht von 940 nm Wellenlänge

3.3.2. Abhängigkeit des Prothesenschlusses von Laserparametern

Zur experimentellen Untersuchung des Prothesenschlusses in Abhängigkeit verschiedener Laserparameter wurden NiTiBOND®-Prothesen mit einem Diodenlaser der Wellenlänge 940 nm (Medilas D OPAL, Dornier MedTech GmbH, Weßling) bestrahlt, dessen Laserlicht über Laserfasern mit unterschiedlichem Kerndurchmesser geleitet wurde. Der Vorgang des Prothesenschlusses wurde mit einer Endoskopkamera aufgezeichnet und die so erhaltenen Bilder mit Hilfe von Bildanalyseprogrammen nach einer Kalibrierung von Pixeln auf Millimeter ausgewertet. Hierdurch waren Abstands- und Winkelmessungen im Millimeter- bzw. Gradbereich bis auf eine Nachkommastelle genau möglich.

In einem ersten orientierenden Versuch wurden NiTiBOND®-Prothesen mit 40 mJ (2 W, 20 ms) in zweierlei Abständen zwischen dem Austrittspunkt des Laserlichts aus der Laserfaser und der Prothese bestrahlt. Bei Nahezu-Kontakt zur Prothese schloss sich diese um $30,0^\circ$, während bereits bei einem Abstand von nur 1 mm lediglich noch ein Schluss um $4,7^\circ$ zu beobachten war (Abbildung 15).

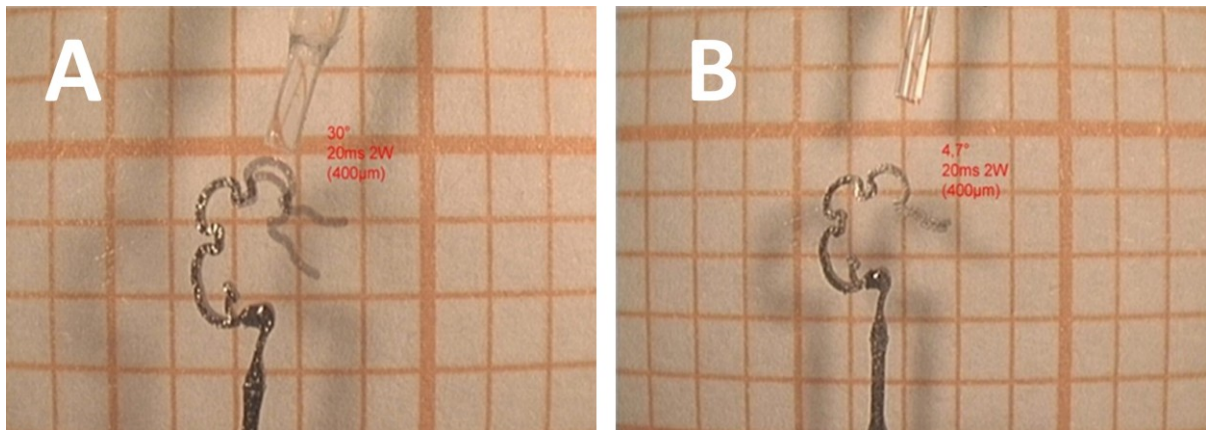


Abbildung 15: Schlussverhalten der NiTiBOND®-Prothese bei Beleuchtung in Nahezu-Kontakt (A) bzw. in 1 mm Abstand zum Austrittspunkt des Laserlichts (B)

Dies lässt sich mit der Divergenz des Laserlichts, die – wie sich mathematisch berechnen lässt – in 1 mm Abstand zur Strahlenquelle bei Nutzung einer 200 µm-Faser zu einer annähernd 90 %-igen Abnahme der *fluence*, also die Energiedichte, auf dem bestrahlten Objekt führt. Im Falle von Lasern wie dem Diodenlaser, bei denen Licht über eine Laserfaser weitergeleitet wird, ist es deshalb unabdingbar, die Laserfaser möglichst nahe an die Prothese zu bringen, um einen effektiven Prothesenschluss zu ermöglichen. Zum anderen sollte es vermieden werden, dass nennenswert Licht an der Prothese vorbeistrahlt, da dies Mittelohrstrukturen potentiell schädigen könnte.

Um die genannten Energieverluste zu vermeiden, liegt auch die Nutzung einer Laserfaser nahe, die im Optimalfall annähernd so breit wie das zu bestrahlende Prothesenband ($d = 250 \mu\text{m}$) ist. So wurden NiTiBOND®-Prothesen an jeder der 3 Energieapplikationszonen in 1 mm Abstand zum Austrittspunkt des Laserlichts mit insgesamt 120 mJ (dreimal 2 W, 20 ms) bestrahlt und der Gesamtschluss der Prothesen ermittelt. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Nutzung einer Laserfaser von 200 µm und einer von 400 µm Kerndurchmesser des Lichtleiters. Je dünner der Durchmesser der Laserfaser, desto kleiner war die durch das Laserlicht bestrahlte Oberfläche und desto größer der erreichbare Gesamtschluss der Prothese (Tabelle 1).

Durchmesser der Laserfaser	200 µm	400 µm
<i>n</i>	5	3
Gesamtschluss [°±SD]	69,5 ± 4,8	40,3 ± 1,6
Oberfläche des Laserspots [cm ²]	3,2 · 10 ⁻³	5,5 · 10 ⁻³

Tabelle 1: Schlussverhalten der NiTiBOND®-Prothese bei Beleuchtung mit Hilfe von Laserfasern unterschiedlicher Kerndurchmesser

Da die Temperaturerhöhung in einem Werkstoff umso größer ist, je mehr Energie durch das Laserlicht übertragen wird, und bei *In-vivo*-Anwendungen zur Prophylaxe etwaiger thermischer Schädigungen eine möglichst geringe Temperaturerhöhung wünschenswert ist, stellte sich die Frage nach der minimal nötigen Energie, um einen kompletten Prothesenschluss zu induzieren. Hierzu wurden NiTiBOND®-Prothesen mit einem Diodenlaser ($\lambda = 940 \text{ nm}$) in 1 mm Abstand zum Lichtaustrittspunkt einer 200 µm-Laserfaser bestrahlt und ermittelt, bei welcher Energie pro Puls durch einen einzelnen Laserpuls ein vollständiger Prothesenschluss erreicht werden konnte. Es zeigte sich, dass bereits eine Energieabgabe von nur 60 mJ zu einem kompletten Schluss der Prothese führt (*Tabelle 2*). Dieser Energiebetrag ist ausgesprochen gering, führt man sich etwa vor Augen, dass 1 J, also 1000 mJ, definitionsgemäß 1 g Wasser um nur 1°C erwärmen.

Lasereinstellung	20 ms, 2 W	20 ms, 2,5 W	20 ms, 3 W	20 ms, 5 W
Energie pro Puls	40 mJ	50 mJ	60 mJ	100 mJ
Schluss	Nicht komplett	Nicht komplett	Komplett	Komplett

Tabelle 2: Minimalenergie zum Schluss der NiTiBOND®-Prothese

Die durch Laserimpulse abgegebene Energie ist das Produkt aus Leistung pro Puls und Pulsdauer. Es hängt von den individuellen Materialeigenschaften einer Legierung ab, wie schnell sich Wärme im Metall ausbreitet. Nitinol weist je nach seiner Struktur als Austenit oder deformierter Martensit eine verhältnismäßig schlechte Wärmeleitfähigkeit ($q_{\text{Austenit}} = 0,28 \text{ W/cm} \cdot \text{K}^{-1}$ bzw. $q_{\text{Deformierter Martensit}} = 0,14 \text{ W/cm} \cdot \text{K}^{-1}$) auf, die also nur etwa maximal ein Drittel derjenigen von Nickel ($q = 0,91 \text{ W/cm} \cdot \text{K}^{-1}$) beträgt (Faulkner *et al.*, 2000). Da eine gewisse Energiedichte, die sog. Martensitstarttemperatur, erreicht werden muss, um die martensitische Transformation in Gang zu setzen, mithin Verschiebungen im Metallgitter und hierdurch eine Formveränderung der Legierung hervorzurufen (Gümpel,

2018), müssen bei schlecht wärmeleitenden Stoffen hohe Leistungen pro Puls aufgewandt werden, um das Metallvolumen am Wärmeapplikationsbereich ausreichend zu erwärmen. Die Zeit der Applikation des Laserpulses kann hingegen gering gehalten werden, da auch bei kurzen Kontaktzeiten offenbar keine zu schnelle Ableitung der Wärme über das gesamte Volumen der Legierung erfolgt. Will man dementsprechend eine NiTiBOND®-Prothese erwärmen und dadurch schließen, so kann zwar eine kurze Pulsdauer (10 ms) gewählt werden, die Leistung pro Puls muss jedoch relativ hoch sein (4 W) (Abbildung 16). Diese Erkenntnis ist für die praktische Anwendung *in vivo* relevant, um einen möglichst effektiven Prothesenschluss zu erreichen.

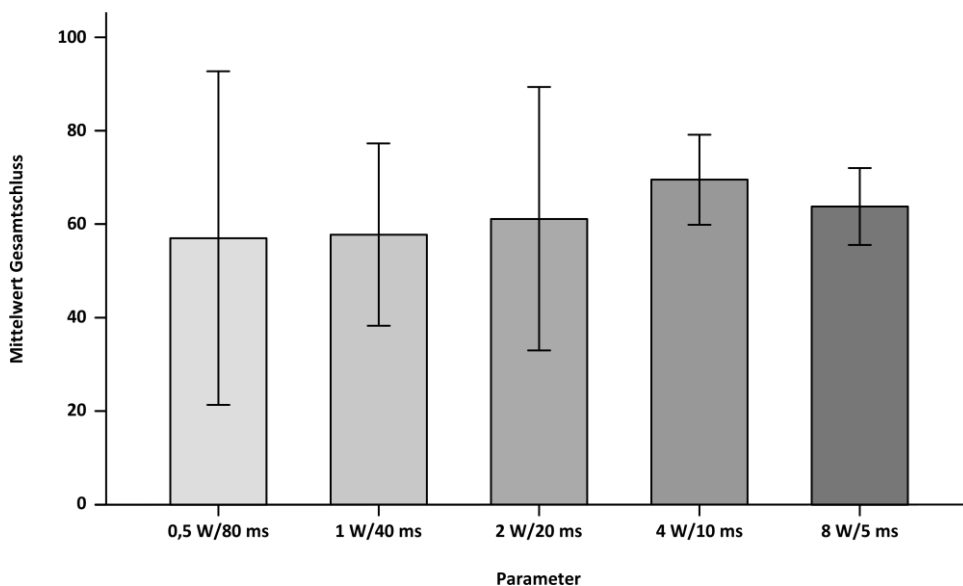


Abbildung 16: Schlussverhalten der NiTiBOND®-Prothese bei konstanter Energie pro Puls und unterschiedlicher Pulsdauer

Bemerkenswert ist, dass eine noch weitere Erhöhung der Leistung bei zeitgleicher Reduktion der Pulsdauer wieder zu einer Verschlechterung der Schlusseigenschaften führt. Offensichtlich scheint es also der koordinierten martensitischen Transformation entgegen gerichtete intrametallische Prozesse zu geben, die durch sehr schnell eintretende große Temperaturänderungen auslösbar sind. Denkbar sind hier z. B. unkoordinierte Scherbewegungen im Metallgitter bei zu starkem Energieübergang auf die einzelnen Legierungsbestandteile, die letztlich zu Gitterstörungen führen könnten. Eine Bestätigung dieser Hypothese könnte jedoch nur durch aufwändige materialwissenschaftliche Untersuchungen erfolgen.

3.3.3. Besonderheiten des laserinduzierten Prothesenschlusses

Der laserinduzierte Schluss der NiTiBOND®-Prothese weist eine Reihe von Besonderheiten auf. Zunächst zeigte sich, dass sich die drei Wärmeapplikationsbereiche (vgl. *Abbildung 11*) der Prothesenschlaufe nicht im selben Ausmaß schließen. Während sich durch Laserbestrahlung der mittlere und der pistonnahe Applikationsbereich jeweils um 24 bis 25° schließen ließen, kam es an der am Schlaufenende liegenden Stelle 1 zu einem um etwa 10° geringeren Schluss (*Tabelle 3*).

Wärmeapplikationsbereich gemäß <i>Abbildung 11</i>	Mittelwert des Schlusses [° ± SD]
1	14,1 ± 4,3
2	25,9 ± 3,5
3	23,7 ± 3,9

Tabelle 3: Schlusswinkel der einzelnen Wärmeapplikationsbereiche der NiTiBOND®-Prothese

Diese Eigenschaft ist sehr relevant für die klinische Anwendung, da sie klar ersichtlich macht, dass die Fixation der Prothese am langen Ambossfortsatz im Wesentlichen über den Schluss der Wärmeapplikationsbereiche 2 und 3 erfolgt. Dies bedeutet, dass die Drehung, die die Prothese durch den sukzessiven separaten Schluss der einzelnen Wärmeapplikationsbereiche um den langen Ambossfortsatz herum erfährt, primär durch die Wärmeapplikationsbereiche 2 und 3 bestimmt ist. Der Wärmeapplikationsbereich 1 wird hierdurch *in vivo* immer weiter aus dem Blickfeld des Operateurs herausgedreht, so dass dieser auf den Wärmeapplikationsbereich 1 entweder gar keinen Laserimpuls mehr abgeben kann oder nur mehr in einem so spitzen Winkel, dass das applizierte Laserlicht fast nur mehr reflektiert werden wird (vgl. *Abbildung 12*). Es ist im klinischen Einsatz also unabdingbar, zunächst den Wärmeapplikationsbereich 1 zu schließen und erst in der weiteren Folge die Wärmeapplikationsbereiche 2 und 3, da andernfalls die Prothese kaum ausreichend fest auf dem langen Ambossfortsatz fixiert werden kann.

Bei Markteinführung der NiTiBOND®-Prothese wurde mit ihrer schrittweisen individuellen Anmodellierbarkeit an den langen Ambossfortsatz geworben. Dies suggeriert, dass je nach der vorliegenden spezifischen Ambossanatomie die drei Wärmeapplikationsbereiche der Prothese nacheinander immer wieder um einen gewissen Betrag geschlossen werden können, bis die Prothese fest fixiert ist. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die

Wärmeapplikationsbereiche jeweils dreimal hintereinander mit denselben Lasereinstellungen (2 W, 20 ms) bestrahlt und jeweils die Veränderung des Prothesenschlusses gemessen. Es zeigte sich, dass die erste Laserlichtabgabe zu einem hochsignifikant größeren Schluss der Prothese induziert als die weiteren Bestrahlungen. Fast 90 % des Gesamtschlusses der Prothese erfolgen demzufolge durch die erste Energieabgabe (Abbildung 17).

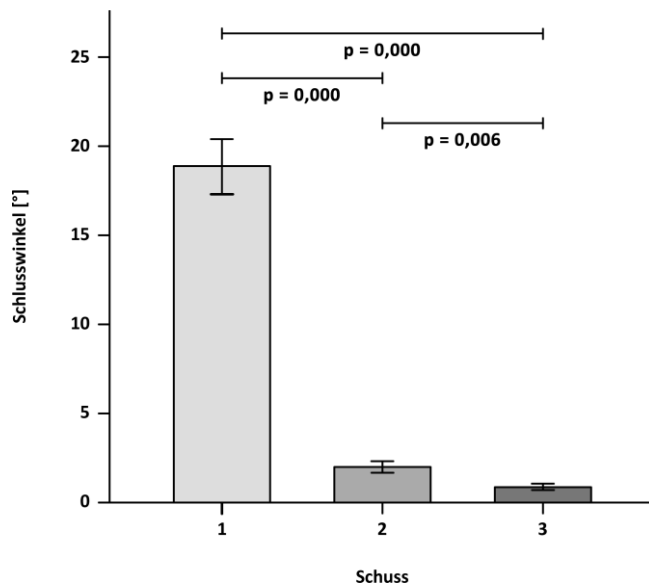


Abbildung 17: Schlussverhalten der NiTiBOND®-Prothese bei repetitiver Energieabgabe

Physikalisch gesehen ist die martensitische Transformation also nach der erster Energieübertragung bereits zu rund 90 % abgeschlossen. Anders ausgedrückt haben ca. 90 % der Legierung die martensitische Transformation hin zum verzwilligten Martensiten bereits durchlaufen, während sich nur noch etwa 10 % im Zustand des deformierten Martensiten befinden und einer martensitischen Transformation in einem zweiten Erwärmungszyklus zugänglich sind. Auf die klinische Anwendung übertragen bedeutet dies, dass durch den über drei distinkte Zonen und nicht zirkulär erfolgenden Schluss der NiTiBOND®-Prothese zwar eine individuellere Fixation auch bei dreidimensional exzentrischen Ambossgeometrien möglich ist, von einer in vielen Schritten erfolgenden „Anmodellierbarkeit“ im engeren Sinne kann allerdings nicht ausgegangen werden, da hierzu jeder Wärmeapplikationsbereich immer wieder um einen nennenswerten Winkelbetrag weiter geschlossen werden können müsste.

Im Rahmen der Versuche wurde eine weitere, bislang von keinem Hersteller einer nitinolhaltigen Prothese publizierte Beobachtung gemacht. Nach Bestrahlung der Prothesen und ihrem initialen Schluss kam es zu einer Rückstellbewegung des bestrahlten Wärmeapplikationsbereichs, so dass sich die Prothese wieder um einen bestimmten Winkel öffnete. Der Vorgang dauerte über etwa 5 Sekunden nach Energieabgabe an. Zur Quantifizierung der Beobachtung wurde bei 8 Prothesen der Wärmeapplikationsbereich 1 bestrahlt (2 W, 20 ms) und anschließend die Winkelveränderungen durch die Rückstellbewegung gemessen, die im Mittel fast 18 % des endgültigen Schlusswinkels ausmachten (Tabelle 4).

	Mittelwert des Schlusses [° ± SD]
Endgültiger Schlusswinkel	15,1 ± 5,2
Rückstellbewegung	2,65 ± 1,1

Tabelle 4: Ausmaß der Rückstellbewegung nach Wärmeapplikation an der NiTiBOND®-Prothese

Der Rückstellbewegung dürfte physikalisch der *two-way memory effect* zu Grunde liegen (Gümpel, 2018). Während sich beim üblichen und im Falle der NiTiBOND®-Prothese auch gewünschten *one-way memory effect* die gesamte thermisch erhitze Nitinolregion der Prothese durch die martensitische Transformation vom deformierten Martensiten in den verzwilligten Martensiten umwandelt, kommt es beim *two-way memory effect* nach Abkühlung und Ausbildung des verzwilligten Martensiten ohne äußere Krafteinwirkung wieder zu einer teilweisen Umwandlung in Richtung des deformierten Martensiten, da sich – bildlich gesprochen – das Material nicht nur an die Form des verzwilligten Martensiten, sondern auch an die des deformierten Martensiten erinnert. Diese „Nebenerinnerung“ ist im Falle von Stapesprothesen sicherlich alles andere als erwünscht, birgt sie doch die Gefahr einer Prothesenlockerung, zumal nicht klar ist, ob der Effekt nur unmittelbar nach Ablauf der martensitischen Transformation auftritt oder ob er auch in zeitlichem Abstand hierzu beobachtet werden kann. Ob der *two-way memory effect* in der Otosklerosechirurgie klinisch zum Tragen kommt und ob hierdurch der Operationserfolg bei Verwendung der NiTiBOND®-Prothese konterkariert wird, kann sich nur im mittel- bis langfristigen Verlauf zeigen.

3.3.4. Besonderheiten bei Nutzung eines CO₂-Lasers

Ein im HNO-Bereich im Allgemeinen und in der Stapeschirurgie im Speziellen verbreiteter Laser ist der CO₂-Laser (Young *et al.*, 2015). Aus diesem Grunde wurde untersucht, inwiefern dieser Laser (Sharplan CO₂-Laser 20c, Lumenis, Israel, $\lambda = 10600$ nm) auch für die Fixation der NiTiBOND[®]-Prothese geeignet ist. Mit Hilfe des für die Diodenlaser beschriebenen Settings wurden Prothesen zunächst mit einer Energie pro Puls von 50 mJ (1 W, 50 ms), 100 mJ (4 W, 50 ms) und 200 mJ (0,5 W, 200 ms) bestrahlt, wobei sich stets nur eine minimale Verformung der Prothesenschleife einstellte. Erst bei einer Energie pro Puls von 500 mJ (0,5 W, 1s) konnte ein vergleichbarer Schluss wie bei den Diodenlasern beobachtet werden, was einem etwa 10-mal so hohen Energiebetrag entspricht. Die deutlich höheren Energiebeträge bei Verwendung eines CO₂-Lasers werden auch durch Erkenntnisse aus klinischen Studien bestätigt (Huber *et al.*, 2014).

Da es bei dem benutzten ebenso wie bei nahezu allen anderen kommerziell erhältlichen CO₂-Lasern keinen Lichtleiter gibt, muss der Laser in einem bestimmten Abstand zur Prothese gehalten werden, um eine Bestrahlung im Focus zu ermöglichen. Selbst Abweichungen von nur einem Millimeter vom Fokusabstand, der beim benutzten Laser bei 15 cm liegt, führen auf Grund der Divergenz des Lichtbündels zu einer relevanten Vergrößerung des Spotdurchmessers und somit zu einer erheblichen Verkleinerung der *fluence* auf dem bestrahlten Objekt. Allein dies führt bei Bestrahlung einer NiTiBOND[®]-Prothese bereits zu einer deutlichen Verringerung des Schlusswinkels. Wird die Prothese auch nur aus einem Abstand von 2 mm zum Focus bestrahlt, so reduziert sich der durchschnittliche Schlusswinkel um 11 bzw. 23 % (*Abbildung 18*). Dies führt klar vor Augen, wie wichtig es ist, bei der intraoperativen Anwendung den CO₂-Laser im Focus zu halten.

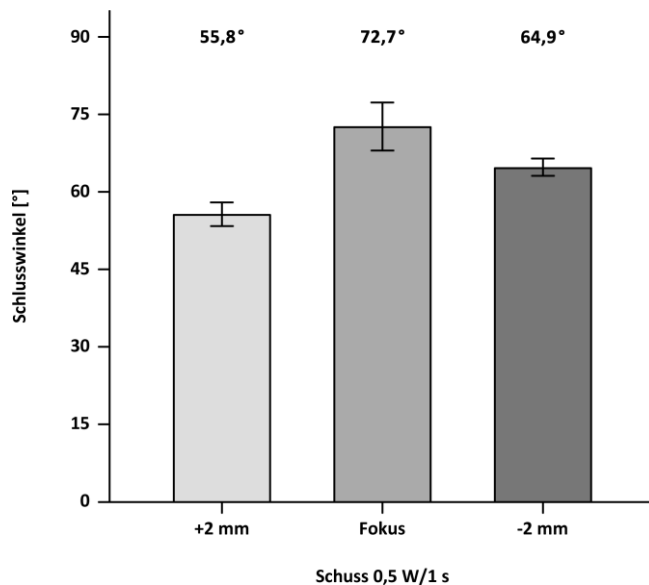
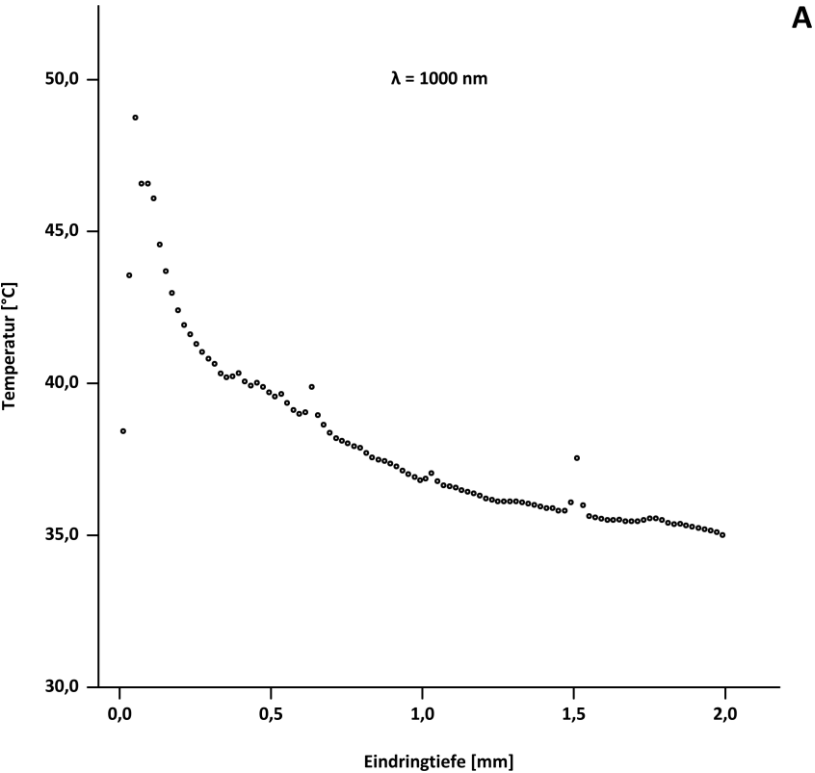


Abbildung 18: Veränderung des Schlusswinkels bei Defokussierung des CO₂-Lasers

Eine weitere Ursache dafür, dass die beim CO₂-Laser eine deutlich höhere Energie pro Puls aufgewandt werden muss, um einen Prothesenschluss zu induzieren, liegt daran, dass Licht an Nitinol höherer Wellenlänge zu einem größeren Prozentsatz an einer Nitinoloberfläche reflektiert wird, wie aus den ellipsometrischen Messungen geschlossen werden kann (Abbildung 12). Der Hauptgrund für den höheren Energiebedarf besteht aber zweifelsohne in der Inkongruenz zwischen dem Spotdurchmesser des CO₂-Lasers (400 µm) und der Breite des Prothesenbandes der NiTiBOND®-Prothese (250 µm), so dass selbst bei optimaler Fokussierung der Prothesenschlaufe ein erheblicher Teil des Laserlichts an der Prothese vorbei geht. Bei Anwendung *in vivo* bedeutet dies nichts anderes, als dass bei jeder Bestrahlung der Prothese unkontrolliert Teile des Mittelohrs, aus anatomischen Gründen primär der Amboss, mitbestrahlt und hierdurch potentiell geschädigt werden. Zur Erläuterung dieses Sachverhalts wurde mit Hilfe der LITCIT-Software (Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin) eine Computersimulation erstellt. In dieser wurde von einem 1,9 mm dicken Gehörknöchelchen ausgegangen, welches von einer 0,1 mm dicken Mucosaschicht überzogen ist und mit Laserlicht von 400 µm Spotbreite und einer Energie pro Puls von 500 mJ bestrahlt wird. Zum einen wurde die Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 1000 nm, zum anderen mit Licht der Wellenlänge 9500 nm simuliert, was nahe an den Wellenlängen der untersuchten Diodenlaser (940 nm) und CO₂-Laser (10600 nm) liegt. Ermittelt wurde die Temperaturentwicklung in Abhängigkeit von der Eindringtiefe, wobei der Berechnung aus der Literatur bekannte optische Eigenschaften von

Gehörknöchelchen zu Grunde gelegt wurden (Welch *et al.*, 2011). Während bei einer Wellenlänge von 1000 nm die Gewebetemperatur bei etwa 0,1 mm Eindringtiefe ein Maximum von rund 49°C erreicht, steigt die Temperatur in diesem Bereich bei 9500 nm auf bis zu 110°C an (Abbildung 19).



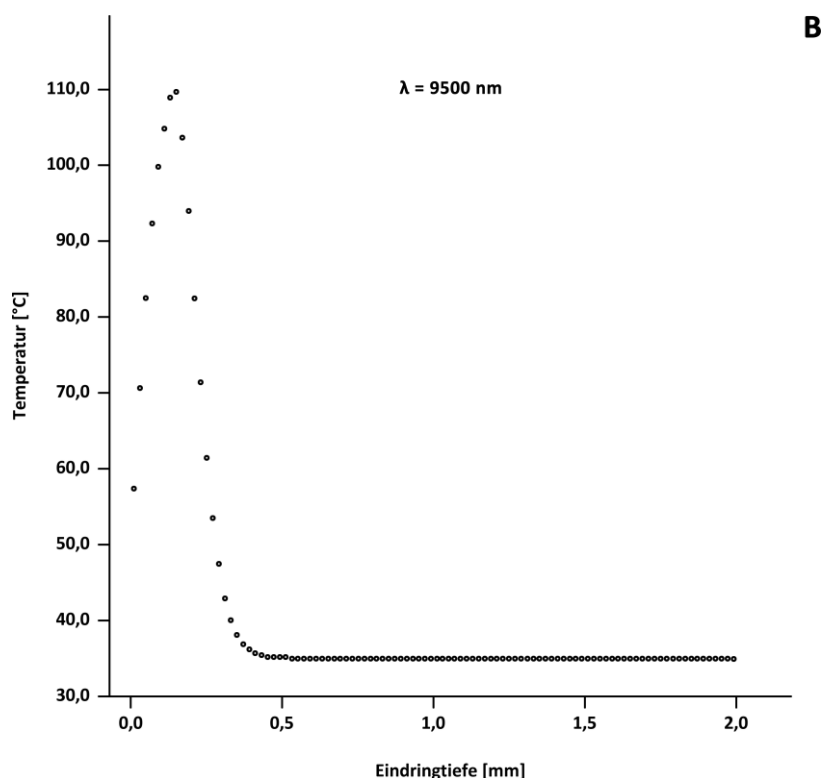


Abbildung 19: Computersimulation zur Temperaturentwicklung im Amboss bei Applikation von Laserlicht unterschiedlicher Wellenlänge (A: 1000 nm; B: 9500 nm)

Die in der Simulation ermittelten Temperaturen von bis zu 110°C durch Bestrahlung mit einem CO₂-Laser bei einer Energie pro Puls von 500 mJ sind gleichbedeutend mit einer irreversiblen Gewebeschädigung, so dass im bestrahlten Ambossareal mit einer Nekrose gerechnet werden muss. Diese Annahme wird auch dadurch bestätigt, dass bei Nutzung eines CO₂-Lasers experimentell bereits eine Energie von 50 mJ pro Puls (50 ms, 1 W) als ausreichend identifiziert werden konnte, um Knochenkrater an menschlichen Hammerpräparaten hervorzurufen (Dazert *et al.*, 2003). Da der Temperaturanstieg im Gehörknöchelchen bei Nutzung eines Diodenlasers deutlich geringer ist, ist die Gefahr für thermische Kollateralschäden erheblich geringer. Der CO₂-Laser kann für die Prothesenfixation *in vivo* lediglich dann als geeignet angesehen werden, wenn es zukünftig in der technischen Entwicklung neuer Lasergeräte gelingt, entsprechend dünne Spotdurchmesser bzw. Lichtleiter zu entwickeln. Selbst dann verbleibt aber das Problem von Bewegungsartefakten durch den Behandler oder den Patienten, die die Gefahr einer Bestrahlung von umliegendem Gewebe und somit dessen Schädigung bergen.

3.4. Klinische Untersuchungen

Neben der Untersuchung der Materialeigenschaften der NiTiBOND®-Prothese sollte auch deren klinischer Einsatz evaluiert werden. Hierbei wurden die postoperativen audiometrischen Ergebnisse von insgesamt 60 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum vom 01.07.2010 bis 30.06.2012 in der Universitäts-HNO-Klinik München einer Stapesplastik unterzogen. Insgesamt wurden 62 Stapesplastiken ausgewertet, da 2 Patienten beidseits operiert wurden. Bei 58 Patienten handelte es sich um einen Ersteingriff, bei 4 Patienten um eine Revisionsstapesplastik. Insgesamt kamen drei verschiedene Prothesentypen der Firma Heinz Kurz GmbH, Dusslingen, zum Einsatz (NiTiBOND®, K-Piston, Clip à Wengen). Das Patientengut unterschied sich hinsichtlich demographischer und audiometrischer Merkmale nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (*Tabelle 5*).

Prothese	NiTiBOND®	K-Piston	Clip à Wengen	<i>p</i>
Anzahl der operierten Ohren	21	28	13	-
Geschlecht (♀ : ♂)	14 : 7	14 : 14	10 : 3	0,534
Durchschnittliches Alter [a] ± SD	41,8 ± 18,8	43,6 ± 12,0	49,3 ± 14,4	0,260
Präoperative Schallleitung [dB] ± SD	27,1 ± 10,5	26,0 ± 9,5	30,1 ± 11,5	0,537
Zeit zwischen präoperativer Audiometrie und Operation [d] ± SD	50,5 ± 69,3	37,6 ± 51,3	24,5 ± 51,7	0,161
Zeit zwischen Operation und postoperativer Audiometrie [d] ± SD	70,7 ± 109,5	89,6 ± 152,5	163,1 ± 297,6	0,627

Tabelle 5: Demographische und audiometrische Merkmale der Otosklerosepatienten

Entsprechend der Empfehlungen der *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995) wurden zur Ermittlung der prä- und postoperativen sensorineuralen Hörschwelle sowie der Schallleitungskomponente die dB (HL)-Werte bei 0,5, 1,0, 2,0 und 3,0 kHz in Luft- und Knochenleitung ausgewertet. Ein statistisch signifikanter Abfall der Knochenleitungsschwelle konnte in keiner der Prothesengruppen ermittelt werden, insbesondere kam es zu keinen Ertaubungen. Bei Stapesplastiken mit der NiTiBOND®-Prothese lag die postoperative Schallleitungskomponente in mehr als drei Viertel der Fälle im Zielbereich von < 10 dB, während dies bei der K-Piston-Prothese nur in etwa der Hälfte der Fälle und bei der Clip-Prothese nur etwa einem Viertel der Fälle erreicht wurde (NiTiBOND® gegen K-Piston: *p* =

0,287; NiTiBOND® gegen Clip à Wengen: $p = 0,004$; K-Piston gegen Clip à Wengen: $p = 0,024$)
(Tabelle 6).

Postoperative Schalleitungskomponente	0-10 dB	10-20 dB	20-30 dB	30-40 dB
NiTiBOND®	76,2 %	19,0 %	0,0 %	4,8 %
K-Piston	53,6 %	35,7 %	7,1 %	3,6 %
Clip à Wengen	23,1 %	46,1 %	15,4 %	15,4 %

Tabelle 6: Postoperative Schalleitungskomponente in 10 dB-Stratifikation

Die mittlere postoperative Schalleitungskomponente lag bei Nutzung der NiTiBOND®-Prothese bei etwa 8 dB, wohingegen mit der K-Piston-Prothese rund 10 dB und mit der Clip à Wengen-Prothese ungefähr 17 dB erreicht wurden. Hierbei waren der Unterschied zwischen der NiTiBOND®- und der Clip à Wengen-Prothese und derjenige zwischen der K-Piston- und der Clip à Wengen-Prothese signifikant, wohingegen zwischen der NiTiBOND®- und der K-Piston-Prothese kein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte (Abbildung 20).

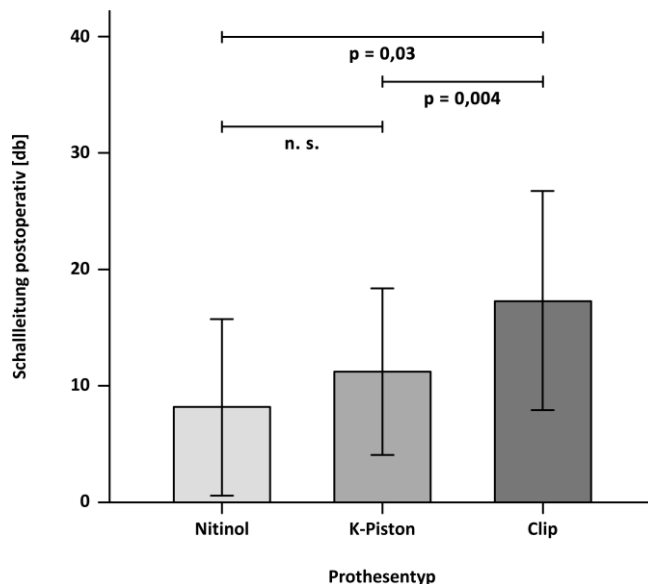


Abbildung 20: Mittlere postoperative Schalleitungskomponente in Abhängigkeit vom benutzten Prothesentyp

Die Operationen wurden von Chirurgen mit unterschiedlichem Erfahrungsschatz in der Stapeschirurgie durchgeführt. Als spezialisierter Stapeschirurg wurde ein Operateur bezeichnet, der weit über 200 Stapesplastiken in seinem Berufsleben durchgeführt hatte.

Alle anderen Operateure waren zwar versierte Ohrchirurgen, hatten aber zum Studienzeitpunkt weniger als 50 Stapesplastiken durchgeführt. Die postoperative Schallleitungskomponente bei den vom spezialisierten Stapeschirurgen durchgeführten Stapesplastiken war erwartungsgemäß bei allen verwendeten Prothesentypen im Mittel geringer als bei den Stapesplastiken durch weniger spezialisierte Stapeschirurgen.

Erstaunlich ist jedoch, dass sowohl der spezialisierte als auch der nicht-spezialisierte Stapeschirurg tendenziell ein durchschnittlich besseres postoperatives Hörergebnis mit der NiTiBOND®-Prothese erreichten als mit den anderen Prothesen (Abbildung 21). Ursächlich hierfür scheint zu sein, dass das intraoperative Handling der NiTiBOND®-Prothese für nicht spezialisierte Stapeschirurgen einfacher zu sein scheint (Huber *et al.*, 2012).

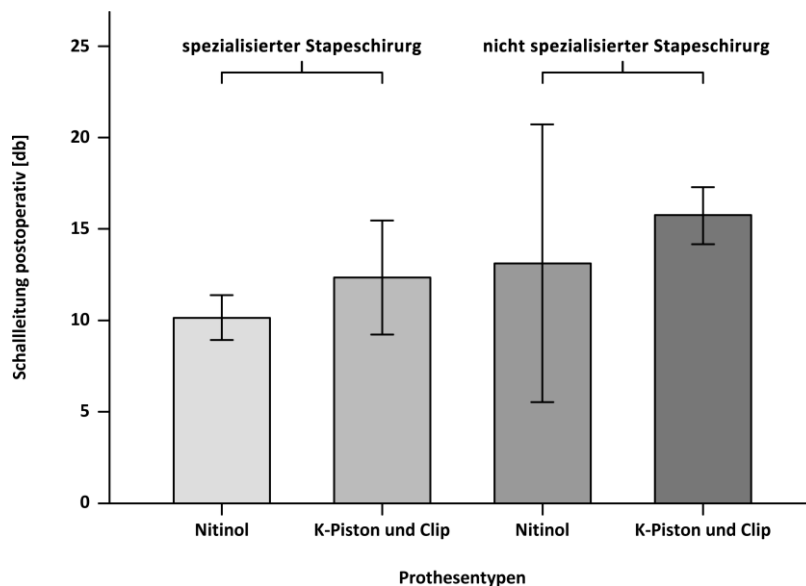


Abbildung 21: Mittlere postoperative Schallleitungskomponente in Abhängigkeit vom Spezialisierungsgrad des Operateurs

Zusammengefasst zeigte sich, dass der Einsatz der NiTiBOND®-Prothese es insbesondere auch nicht spezialisierten Stapesoperateuren erlaubt, postoperativ gute audiometrische Ergebnisse zu generieren. Mit einer in 76 % der Fälle erreichbaren Verringerung der postoperativen Schallleitungskomponente auf unter 10 dB erwies sich die Prothese auch klinisch als vielversprechende Neuentwicklung auf dem Gebiet der Stapesprothetik. Dieses Erkenntnis ist in Einklang mit der bislang publizierten Literatur (Canu *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2017; Huber *et al.*, 2012; Huber *et al.*, 2014; Révész *et al.*, 2016). Auch erste mittelfristige Nachuntersuchungen des Hörvermögens nach Anwendung der NiTiBOND®-Prothese zeigen

einen stabilen postoperativen Auditus (Koukkoullis *et al.*, 2021). Wie bei jeder Neuentwicklung eines Medizinprodukts muss sich jedoch erst erweisen, ob die bislang erfolgversprechenden kurz- und mittelfristigen Ergebnisse auch über einen langfristigen Verlauf hinweg Bestand haben. Insbesondere bei der chirurgischen Behandlung der Otosklerose ist dies von Belang, da ja die Jahre postoperativ auftretende Hörverschlechterung durch Arrosion des langen Ambossfortsatzes die häufigste operationsbezogene Komplikation darstellt. Zudem bleibt abzuwarten, ob die experimentell dokumentierte Rückstellbewegung bei initial vollständig geschlossener Prothese klinische Relevanz entwickelt. Dass sich nitinolhaltige Stapesprothesen über die Zeit durchaus auch wieder partiell öffnen und hierdurch dislozieren können, lässt sich der Literatur bereits entnehmen (Ying *et al.*, 2011).

4. Literaturverzeichnis

4.1. Verzeichnis der der Habilitationsschrift zu Grunde liegenden Publikationen

Schrötzlmair F, Müller M, Pongratz T, Eder M, Johnson T, Vogeser M, von Holzschuher V, Zengel P, Sroka R. Laser lithotripsy of salivary stones: Correlation with physical and radiological parameters. *Lasers Surg Med* 2015; 47: 342-349

Schrötzlmair F, Suchan F, Kisser U, Hempel JM, Sroka R, Müller J. Promising clinical results of an innovative self-crimping stapes prosthesis in otosclerosis surgery. *Otol Neurotol* 2013; 34: 1571-1575

Schrötzlmair F, Suchan F, Pongratz T, Krause E, Müller J, Sroka R. Laser-assisted fixation of a nitinol stapes prosthesis. *Lasers Surg Med* 2018; 50: 153-157

Schrötzlmair F, Suchan F, Sroka R. Physical investigation of the laser induced NitiBOND[®] stapes prosthesis – Safety aspects for clinical application. In Vorbereitung für *Laser Surg Med*

Sroka R, Müller J, Schrötzlmair F. Laser application on memory alloys for stapes implants. In: Wong B, Ilgner J (Hrsg.). *Biomedical Photonics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 1. Auflage (2016), Springer, New York.

Sroka R, Siedek V, Zengel P, Schrötzlmair F. Laser-lithotripsy of salivary stones. In: Wong B, Ilgner J (Hrsg.). *Biomedical Photonics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 1. Auflage (2016), Springer, New York.

4.2. Verzeichnis der sonstigen zitierten Literatur

Alexander B, Fishman AI, Grasso M. Ureteroscopy and laser lithotripsy: technological advancements. *World J Urol* 2015; 33: 247-256

Beland B, Levental M, Srinivasan A, Forghani R. Practice variations in salivary gland imaging and utility of virtual unenhanced dual energy CT images for the detection of major salivary gland stones. *Acta Radiol* 2019; 60: 1144–1152

Canu G, Lauretani F, Russo FY, Ferrary E, Lamas G, Sterkers O, De Seta D, Bernardeschi D. Early functional results using the nitibond prosthesis in stapes surgery. *Acta Otolaryngol* 2017; 137: 259-264

Caramia G, Di Gregorio L, Tarantino ML, Galuffo A, Iacolino R, Caramia M. Uric acid, phosphate and oxalate stones: Treatment and prophylaxis. *Urol Int* 2004; 72: S24-S28

Chan KF, Vassar GJ, Pfefer TJ, Teichman JM, Glickman RD, Weintraub ST, Welch AJ. Holmium:YAG laser lithotripsy: A dominant photochemical ablative mechanism with chemical decomposition of urinary calculi. *Laser Surg Med* 1999; 25: 22-37

Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1995; 113: 186-187

Dazert S, Russ D, Mlynski R, Brors D, Greiner A, Aletsee C, Helms J. Experimentelle Untersuchungen zur Anwendung des CO₂-Lasers an Gehörknöchelchenpräparaten. *Laryngorhinootol* 1995; 74: 21-25

Declau F, Van Spaendonck M, Timmermans JP, Michaels L, Liang J, Qiu JP, Van de Heyning P. Prevalence of otosclerosis in an unselected series of temporal bones. *Otol Neurotol* 2001; 22: 596-602

Dornhoffer JL, Bailey Jr HA, Graham SS. Long-term hearing results following stapedotomy. *Am J Otol* 1994; 15: 674-678

Eisel M, Ströbl S, Pongratz T, Strittmatter F, Sroka R. Holmium:yttrium-aluminum-garnet laser induced lithotripsy: in vitro investigations on fragmentation, dusting, propulsion and fluorescence. *Biomed Opt Express* 2018; 9: 5115-5128

Enghag S, Strömbäck K, Li H, Rohani SA, Ladak HM, Rask-Andersen H, Agrawal S. Incus necrosis and blood supply: a micro-CT and synchrotron imaging study. *Otol Neurotol* 2019; 40: e713-e722

Fair HD. In vitro destruction of urinary calculi by laser-induced stress waves. *Med Instrum* 1978; 12: 100-105

Faulkner MG, Amalraj JJ, Bhattacharyya A. Experimental determination of thermal and electrical properties of Ni-Ti shape memory wires. *Smart Mater Struct* 2000; 9: 632-639

Fritsch MH, Naumann IC. Phylogeny of the stapes prosthesis. *Otol Neurotol* 2008; 29: 407-415

Fyrestam J, Bjurshammar N, Paulsson E, Johannsen A, Östman C. Determination of porphyrins in oral bacteria by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2015; 407: 7013-7023

Graser A, Johnson TR, Bader M, Staehler M, Haseke N, Nikolaou K, Reiser MF, Stief CG, Becker CR. Dual energy CT characterization of urinary calculi: initial in vitro and clinical experience. *Invest Radiol* 2008; 43: 112-119

Green Jr JD, McElveen Jr JT. Next generation shape memory prosthesis (NiTiBOND) for stapedotomy: short-term results. *Laryngoscope* 2017; 127: 915-920

Große Hokamp N, Lennartz S, Maintz D. Grundlagen, Umsetzung und klinische Anwendung der Dual-Energy-CT. *Radiologie up2date* 2018; 18: 303-311

Gümpel P. Formgedächtnislegierungen – Einsatzmöglichkeiten in Maschinenbau, Medizintechnik und Aktuatorik. 2. Auflage (2018), Expert-Verlag GmbH, Tübingen.

Harrison JD. Causes, natural history, and incidence of salivary stones and obstructions. *Otolaryngol Clin North Am* 2009; 42: 927-947

Hesse M, Meier H, Zeeh B. Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. 9. Auflage (2016), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

Huber AM, Hornung J, Plontke S, Roosli C, Iro H, Strutz J, Rahne T, Pezier TF, Kwok P. NiTiBOND, eine optimierte Steigbügelprothese zur chirurgischen Behandlung der Otosklerose. *Laryngorhinootol* 2014; 93: 178-185

Huber AM, Schrepfer T, Eiber A. Clinical evaluation of the NiTiBOND stapes prosthesis, an optimized shape memory alloy design. *Otol Neurotol* 2012; 33: 132-136

Huber AM, Veraguth D, Schmid S, Roth T, Eiber A. Tight stapes prosthesis fixation leads to better functional results in otosclerosis surgery. *Otol Neurotol* 2008; 29: 893-899

Jayasree RS, Gupta AK, Vivek V, Nayar VU. Spectroscopic and thermal analysis of a submandibular sialolith of Wharton's duct resected using Nd:YAG laser. *Lasers Med Sci* 2008; 23: 125-131

Johnson TR. Dual-energy CT: general principles. *Am J Roentgenol* 2012; 199: 3-8

Kamrava B, Roehm PC. Systematic Review of Ossicular Chain Anatomy: Strategic Planning for Development of Novel Middle Ear Prostheses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 157: 190-200

Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1337-1347

Koch M, Hung SH, Su CH, Lee KS, Iro H, Mantsopoulos K. Intraductal lithotripsy in sialolithiasis with two different Ho:YAG lasers: presetting parameters, effectiveness, success rates. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 5548-5557

Koukoulis A, Gerlinger I, Kovács A, Szakács Z, Piski Z, Szanyi I, Tóth I, Révész P. Comparing intermediate-term hearing results of NiTiBOND and Nitinol prostheses in stapes surgery. *J Laryngol Otol* 2021; 135: 795-798

Königsberger R, Feyh J, Goetz A, Schilling V, Kastenbauer E. Die endoskopische kontrollierte Laserlithotripsie zur Behandlung der Sialolithiasis. *Laryngorhinootologie* 1990; 69: 322-323

Kraaij S, Brand HS, van der Meij EH, de Visscher JG. Biochemical composition of salivary stones in relation to stone- and patient-related factors. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2018; 23: e540-e544

Kronenberg P, Zeeshan Hameed BM, Somani BK. Outcomes of thulium fibre laser for treatment of urinary tract stones: results of a systematic review. *Curr Opin Urol* 2021; 31: 80-86

Lagleyre S, Calmels MN, Escude B, Deguine O, Fraysse B. Revision stapes surgery: the "lateralized piston syndrome". *Otol Neurotol* 2009; 30: 1138-1144

Lange B, Cordes J, Brinkmann R. Stone/Tissue differentiation for Holmium laser lithotripsy using autofluorescence. *Lasers Surg Med* 2015; 47: 737-744

Lauxmann M, Heckeler C, Beutner D, Lüers JC, Hüttenbrink KB, Chatzimichalis M, Huber A, Eiber A. Experimental study on admissible forces at the incudomalleolar joint. *Otol Neurotol* 2012; 33: 1077-1084

Lee H, Ryan AT, Teichman JM, Kim J, Choi B, Arakeri NV, Welch AJ. Stone repulsion during holmium:YAG lithotripsy. *J Urol* 2003; 169: 881-885

Lennon AM, Buchalla W, Brune L, Zimmermann O, Gross U, Attin T. The ability of selected oral microorganisms to emit red fluorescence. *Caries Res* 2006; 40: 2-5

Lotan Y. Promises and challenges of fluorescence cystoscopy. *Urol Oncol* 2015; 33: 261-264

Machado LG, Savi MA. Medical applications of shape memory alloys. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 683-691

Marchal F, Becker M, Dulguerov P, Lehmann W. Interventional sialendoscopy. *Laryngoscope* 2015; 125: 2427-2429

Molina WR, Marchini GS, Pompeo A, Sehrt D, Kim FJ, Monga M. Determinants of Holium:Yttrium-Aluminum-Garnet laser time and energy during ureteroscopic laser lithotripsy. *Urology* 2014; 83: 738-744

Nakasato T, Morita J, Ogawa Y. Evaluation of Hounsfield units as a predictive factor for the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy and stone composition. *Urolithiasis* 2015; 43: 69-75

Proietti S, Knoll T, Giusti G. Contemporary ureteroscopic management of renal stones. *Int J Surg* 2016; 36: 681-687

Pulickal GG, Singh D, Lohan R, Chawla A. Dual-source dual-energy CT in submandibular sialolithiasis: reliability and radiation burden. *Am J Roentgenol* 2019; 213: 1291-1296

Révész P, Szanyi I, Ráth G, Bocskai T, Lujber L, Piski Z, Karosi T, Gerlinger I. Comparison of hearing results following the use of NiTiBOND versus nitinol prostheses in stapes surgery: a retrospective controlled study reporting short-term postoperative results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 1131-1136

Roosli C, Schmid P, Huber AM. Biocompatibility of nitinol stapes prosthesis. *Otol Neurotol* 2011; 32: 265-270

Roque Reis L, Donato M, Almeida G, Castelhana L, Escada P. Nitinol versus non-nitinol prostheses in otosclerosis surgery: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2018; 38: 279-285

Schimanski G, Schimanski E, Berthold MR. Diagnostic findings in stapes revision surgery - a retrospective of 26 years. *Otol Neurotol* 2011; 32: 373-383

Schlager D, Miernik A, Lamrini S, Vogel M, Teichmann HO, Brandenburg A, Schütz J. A novel laser lithotripsy system with automatic real-time urinary stone recognition: Computer controlled ex vivo lithotripsy is feasible and reproducible in endoscopic stone fragmentation. *J Urol* 2019; 202: 1263-1269

Schrøder SA, Andersson M, Wohlfahrt J, Wagner N, Bardow A, Homøe P. Incidence of sialolithiasis in Denmark: a nationwide population-based register study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1975-1981

Schuhknecht HF, Barber W. Histologic variants in otosclerosis. *Laryngoscope* 1985; 95: 1307-1311

Shea JJ. Symposium: the operation for the mobilization of the stapes in otosclerotic deafness. *Laryngoscope* 1956; 66: 729-784

Siedek V, Betz CS, Hecht V, Blagova R, Vogeser M, Zengel P, Berghaus A, Leunig A, Sroka R. Laser induced fragmentation of salivary stones: an in vitro comparison of two different, clinically approved laser systems. *Lasers Surg Med* 2008; 40: 257-264

Sigismund PE, Zenk J, Koch M, Schapher M, Rudes M, Iro H. Nearly 3,000 salivary stones: some clinical and epidemiologic aspects. *Laryngoscope* 2015; 125: 1879-1882

Spek A, Strittmatter F, Graser A, Kufer P, Stief C, Staehler M. Dual energy can accurately differentiate uric acid-containing urinary calculi from calcium stones. *World J Urol* 2016; 34: 1297-1302

Sroka R, Haseke N, Pongratz T, Hecht V, Tilki D, Stief CG, Bader MJ. In vitro investigations of repulsion during laser lithotripsy using a pendulum set-up. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 637-643

Stock K: So wirkt Laserstrahlung auf Gewebe. *Photonics News* 2017, 79.

Tompkins HG. A user's guide to ellipsometry. 1. Auflage (2006), Dover Publications Inc., Mineola.

Van Rompaey V, Claes G, Potvin J, Wouters K, Van de Heyning PH. Systematic review of the literature on nitinol prosthesis in surgery for otosclerosis: assessment of the adequacy of statistical power. *Otol Neurotol* 2011; 32: 357-366

Ventimiglia E, Traxer O. What is Moses effect: A historical perspective. *J Endourol* 2019; 33: 353-357

Wang SJ, Chen LC, Lin YC, Chen YC, Dang LH, Chen PY, Su CH, Hung SH. Prognostic Factors for the Outcome of Salivary Gland Holmium:YAG Laser Intraductal Lithotripsy. *Ear Nose Throat J* 2021; ahead of print

Watson GM, Wickham JEA. Initial experience with a pulsed dye laser for ureteric calculi. *Lancet* 1986; 327: 1357-1358

Wedler G, Freund H. Lehrbuch der physikalischen Chemie. 7. Auflage (2018), Wiley-VCH, Weinheim.

Welch A, van Gemert MJ. Optical-thermal response of laser-irradiated tissue. 2. Auflage (2011), Springer, New York.

Wiener SV, Deters LA, Pais VM. Effect of stone composition on operative time during ureteroscopic Holmium:Yttrium-Aluminum-Garnet laser lithotripsy with active fragment retrieval. *Urology* 2012; 80: 790-794

Ying YLM, Hillmann TA, Chen DA. Patterns of failure in heat-activated crimping prosthesis in stapedotomy. *Otol Neurotol* 2011; 32: 21-28

Young E, Mitchell-Innes A, Jindal M. Lasers in stapes surgery: a review. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 627-633

Zanetti G. Ureteral stones: SWL treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2011; 83: 10-13

5. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

5.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wellenlängen-abhängige Absorptionskoeffizienten (entnommen aus: Stock, 2017)

Abbildung 2: Pro appliziertem Laserpuls abladierte Konkrementmasse [mg/Puls]

Abbildung 3: Anteil der Laserlichtapplikationen mit Konkrementrepulsion bei den angewandten Energien pro Puls

Abbildung 4: Fotografie der bei Speichelsteinen induzierbaren Fluoreszenz (A: grünliche Fluoreszenz; B: rötliche Fluoreszenz)

Abbildung 5: EEM der bei Speichelsteinen induzierbaren Fluoreszenz (links: bei 405 nm grünlich fluoreszierendes Konkrement; rechts: bei 405 nm rötlich fluoreszierendes Konkrement)

Abbildung 6: Überlagerung der Raman-Spektren von Calciumcarbonatapatit (rot) mit einem an einem Speichelstein gemessenen Spektrum (blau)

Abbildung 7: FTIR-Spektren eines Konkrements mit Zusammensetzung überwiegend aus Calciumcarbonatapatit und Weddellit (A) sowie Calciumcarbonatapatit und Struvit (B)

Abbildung 8: DECT-Dichtewerte bei den Röhrenspannungen 80 bzw. 140 kV (A) sowie DEI (B) der untersuchten Speichelsteine

Abbildung 9: Korrelation zwischen der experimentell ermittelten Dichte der Speichelsteine mit den DECT-Dichtewerte bei den Röhrenspannungen 80 kV (A) bzw. 140 kV (B)

Abbildung 10: Schematischer Ablauf der martensitischen Transformation

Abbildung 11: Schematische Darstellung der NiTiBOND[®]-Prothese

Abbildung 12: Ellipsometrisch bestimmte Lichtreflexion eines Nitinolblechs

Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der Materialerwärmung in einem Nitinolblech bei Beleuchtung mit Licht von 940 nm Wellenlänge

Abbildung 14: Chronologischer Verlauf der Materialerwärmung in der NiTiBOND[®]-Prothese bei Beleuchtung mit Licht von 940 nm Wellenlänge

Abbildung 15: Schlussverhalten der NiTiBOND[®]-Prothese bei Beleuchtung in Nahezu-Kontakt (A) bzw. in 1 mm Abstand zum Austrittspunkt des Laserlichts (B)

Abbildung 16: Schlussverhalten der NiTiBOND[®]-Prothese bei konstanter Energie pro Puls und unterschiedlicher Pulsdauer

Abbildung 17: Schlussverhalten der NiTiBOND®-Prothese bei repetitiver Energieabgabe

Abbildung 18: Veränderung des Schlusswinkels bei Defokussierung des CO₂-Lasers

Abbildung 19: Computersimulation zur Temperaturentwicklung im Amboss bei Applikation von Laserlicht unterschiedlicher Wellenlänge

Abbildung 20: Mittlere postoperative Schallleitungskomponente in Abhängigkeit vom benutzten Prothesentyp

Abbildung 21: Mittlere postoperative Schallleitungskomponente in Abhängigkeit vom Spezialisierungsgrad des Operateurs

5.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlussverhalten einer NiTiBOND®-Prothese bei Beleuchtung mit Hilfe von Laserfasern unterschiedlicher Kerndurchmesser

Tabelle 2: Minimalenergie zum Schluss einer NiTiBOND®-Prothese

Tabelle 3: Schlusswinkel der einzelnen Wärmeapplikationsbereiche der NiTiBOND®-Prothese

Tabelle 4: Ausmaß der Rückstellbewegung nach Wärmeapplikation an der NiTiBOND®-Prothese

Tabelle 5: Demographische und audiometrische Merkmale der Otosklerosepatienten

Tabelle 6: Postoperative Schallleitungskomponente in 10 dB-Stratifikation

6. Danksagung

Das Gelingen einer Arbeit wie dieser ist ohne die Unterstützung durch eine Vielzahl von Menschen nicht möglich, von denen einige im Folgenden herausgegriffen seien.

Zunächst sei Herrn Prof. Dr. Alexander Berghaus und Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Martin Canis gedankt, den beiden Direktoren der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, unter denen ich meine medizinische Laufbahn vom Assistenten über den Facharzt bis hin zum Oberarzt durchlaufen durfte. Insbesondere meinem jetzigen Vorgesetzten, Herrn Prof. Canis, danke ich für seine gütige Nachsicht und ganz allgemein für die Möglichkeiten der persönlichen beruflichen Entfaltung, die er mir eingeräumt hat.

Ich danke auch ganz besonders Herrn Prof. Dr. Ronald Sroka, dem Leiter des Laserforschungslabors der Medizinischen Fakultät, an dem der experimentelle Teil dieser Arbeit durchgeführt wurde. Ohne seine naturwissenschaftliche Expertise wäre diese Arbeit unmöglich durchführbar gewesen. In diesem Zusammenhang sei auch den Doktoranden und Masteranden Maximilian Eder, Mona Müller und Fabian Suchan, die an den in diese Arbeit einfließenden Untersuchungen maßgeblich beteiligt waren, mein aufrichtiger Dank ausgesprochen.

Nicht zuletzt danke ich auch meinen Freunden und Kollegen sowie insbesondere meiner Familie, die mich stets gefördert haben und auf deren praktische und emotionale Unterstützung ich jederzeit zählen konnte. Ihr alle wart mir immer eine unschätzbare Stütze! Widmen möchte ich diese Arbeit meinem Vater, Herrn Dr. Heinrich Schrötzlmair, der im vergangenen Jahr verstorben ist und für den es sicherlich eine große Freude gewesen wäre, den Abschluss dieser Arbeit noch zu erleben.