

Aus dem
CharitéCentrum für Audiologie und Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde
Klinik für Audiologie und Phoniatrie
Centrumsleiter und Klinikdirektor: Prof. Dr. med. M. Gross

Habilitationsschrift

Neue Optionen zum Einsatz des Diodenlasers in der Behandlung therapie-refraktärer oto-rhinologischer Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. med. Philipp Paul Caffier
geboren am 30.04.1976 in Berlin

Eingereicht: Juli 2010
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Karl Hörmann
2. Gutachter: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Albegger

Anlässlich der diesjährigen Jubiläen
“300 Jahre Charité“ und “50 Jahre Laser“
meinen hochverehrten akademischen Lehrern
Herrn Professor Dr. med. Hans Scherer und
Herrn Professor Dr. med. Manfred Gross gewidmet.

Neue Optionen zum Einsatz des Diodenlasers in der Behandlung therapie-refraktärer oto-rhinologischer Erkrankungen

1. Einleitung	1
1.1.	2
1.2.	6
1.3.	11
1.4.	20
2. Darstellung der eigenen Arbeiten	26
2.1.	26
2.1.1.	28
2.2.	39
2.2.1.	40
2.3.	48
2.3.1.	49

2.4.	Endonasale Diodenlaserchirurgie bei therapie-resistenter Rhinitis allergica	57
2.4.1.	Caffier PP, Scherer H, Neumann K, Lück S, Enzmann H, Haisch A. <i>Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: Impact on nasal obstruction and associated symptoms.</i> Lasers Med Sci 2011; 26(1):57-67.	59
2.5.	Laser-assistiertes Shaping der Tuba auditiva bei chronischer Tubendysfunktion	71
2.5.1.	Caffier PP, Sedlmaier B, Haupt H, Göktas Ö, Scherer H, Mazurek B. <i>Impact of laser Eustachian tuboplasty on middle ear ventilation, hearing and tinnitus in chronic tube dysfunction.</i> Ear Hear 2011; 32(1):132-139.	73
3.	Diskussion	82
4.	Zusammenfassung	96
5.	Literaturverzeichnis	100
6.	Anhang	111
6.1.	Abkürzungsverzeichnis	111
6.2.	Abbildungsverzeichnis	112
6.3.	Tabellenverzeichnis	113
7.	Danksagung	114
8.	Erklärung	116

1. Einleitung

Die Geschichte von der Nutzung künstlich erzeugten Lichts durch den Menschen hat ihren Ursprung vor etwa fünfhunderttausend Jahren mit dem Gebrauch des Feuers [121]. Dienten zunächst brennende Holzscheite, angezündetes Fett, Pech, Harz oder Teer zur Wärme- und Lichterzeugung, verlief die spätere Entwicklung über Öllampen, Kerzen, Gaslicht und Glühbirnen bis hin zum Laser. Die großen innovativen Entdeckungen und Erfindungen zur Erzeugung künstlicher Beleuchtung durch Menschenhand fingen erst vor gut 150 Jahren an und haben bis heute einen dynamischen Verlauf genommen [114]. Als nach Überwindung des mythologischen Umgangs die wissenschaftliche Erforschung des Lichts begann, dachte sicher niemand daran, eines Tages mit Licht als Werkzeug arbeiten zu können, d.h. mittels Laserlicht medizinische Eingriffe durchzuführen, Materialien zu bearbeiten, Entfernungen zu messen, Daten zu übertragen und vieles mehr. Belächelte man den Laser anfänglich als eine „Erfindung auf der Suche nach einer Anwendung“, wird er mittlerweile in unzähligen alltäglichen Geräten und Maschinen verwendet [172]. Nicht nur im technischen Bereich, auch in der wissenschaftlichen Grundlagenforschung findet der Laser zahllose Einsatzgebiete. Das bemerkenswerteste dabei ist nicht die einzelne Applikationsform, sondern die breite Einsetzbarkeit. Der Laser stellt **die** Querschnittstechnologie der Gegenwart dar und zählt zu den bedeutendsten Erfindungen des 20. Jahrhunderts. Die daraus entstandene und sich immer weiter entwickelnde Technik hat in ihrer Anwendung die moderne Medizin revolutioniert und eröffnet völlig neue Behandlungsmöglichkeiten [94]. Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit neuen

Optionen im Einsatz des Diodenlasers bei der Behandlung verschiedener, durch Therapie-Resistenz oder -Refraktärität charakterisierter oto-rhinologischer Erkrankungen.

1.1. 50 Jahre Laser: Definition und historischer Exkurs

Das Wort *Laser* ist ein Akronym und steht für „**L**ight **a**mplification by **s**timulated **e**mission of **r**adiation“, was übersetzt bedeutet: „Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung“. Seine Erfindung baut auf wissenschaftlichen Erkenntnissen der letzten 300 Jahre auf, die 1690 mit Christiaan Huygens' Deutung des Lichts als Welle eine entscheidende Wende nahmen [67] und über die Arbeiten Albert Einsteins, Werner Heisenbergs und Erwin Schrödingers zur Entwicklung der Lasertechnologie führten.

Das Grundprinzip des Lasers, die „stimulierte Emission“ von Licht, geht auf theoretische Überlegungen Einsteins zurück, der 1916 die Wechselwirkung von Atom und Licht untersuchte und die Möglichkeit einer stimulierten Emission von Licht durch Atome postulierte [63]. Die Richtigkeit dieses Postulats wurde 1928 durch Rudolph Ladenburg und Hans Kopfermann verifiziert [84]. Die Möglichkeit der sog. Populationsinversion, d.h. das Überführen der Mehrheit der Atome eines Systems in den angeregten Zustand, wurde erstmals 1940 durch den sowjetischen Forscher Valentin A. Fabrikant nachgewiesen. In den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts tobte ein regelrechter Wettkampf zwischen Wissenschaftlern aus aller Welt um die Entwicklung des Lasers [62]. Die technische Umsetzung erfolgte unter

dem Einfluss militärischen Interesses auf der Suche nach verbesserten Radarortungsmethoden mit Mikrowellen. Erste Berechnungen und Versuche von Charles H. Townes ergaben 1953 stabile Strahlung im Mikrowellenbereich, 1954 konstruierten er sowie Alexander Prochorow und Nikolai G. Bassow unabhängig voneinander mit dem Maser den Vorgänger des Lasers [52]. Maser steht dabei für „**M**icrowave **a**mplification by **s**timulated **e**mission of **r**adiation“ (Mikrowellenverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung). Townes konnte zeigen, dass das Prinzip des Masers auch auf optische Strahlung anwendbar ist [134] und erhielt zusammen mit Prochorow und Bassow für die Entwicklung des Laser-Maser-Prinzips 1964 den Nobelpreis für Physik [161]. Den eigentlichen Begriff *Laser* kreierte Gordon Gould 1957, als die Idee geboren wurde, das Prinzip des Masers auf Lichtwellen zu übertragen.

Der erste funktionsfähige Laser wurde 1960 vom amerikanischen Physiker Theodore H. Maiman gebaut [98]. Maiman regte einen Rubinstab mit Impulsblitzen an und bemerkte eine im sichtbaren Spektrum emittierende kohärente Strahlungsquelle. Handelte es sich bei Maimans Erfindung um einen Festkörperlaser, entwickelte Ali Javan ein Jahr später den ersten Gaslaser (Helium-Neon-Laser), der erstmals kontinuierlich Laserlicht abstrahlen konnte [71]. Seit dieser experimentellen Realisierung wurden bisher über 150 verschiedene Lasersysteme entwickelt.

Laserlicht aus Halbleitern wurde erstmalig 1962 - kurz vor dem ersten Farbstofflaser - erzeugt, jedoch gelang damals nur ein gepulster und sehr kurzlebiger Betrieb [59]. Durch rasante Fortschritte in der Halbleitertechnik gewannen die

Halbleiterlaser stark an Bedeutung, wobei mittlerweile ein kontinuierlicher Betrieb mit einer Lebensdauer von mehreren tausend Stunden möglich ist. Die Halbleiterlaser eroberten den Massenmarkt, als in den 1980er Jahren die CD zum alltäglichen Gebrauchsgegenstand wurde und die Nachfrage nach kleinen, schwachen und langlebigen Laserdioden für CD-Player massiv anstieg.

Für Puls laser in der Materialbearbeitung wurden zur Erzeugung hoher Spitzenleistungen von bis zu mehreren Gigawatt (10^9 W) Verfahren wie Güteschaltung („Q-Switching“) und Modenkopplung entwickelt. Aufgrund der hohen Intensitäten ließen sich Effekte der nichtlinearen Optik induzieren, wie z.B. Frequenzverdopplung (SHG) oder -verdreifachung (THG) [13;42]. Die Konstruktion von Ultrakurz puls-Lasern ermöglichte Impulsdauern von Pico- und Femtosekunden (10^{-12} bzw. 10^{-15} s). Donna Strickland und Gérard Mourou entwickelten 1985 die CPA-Methode („Chirped Pulse Amplification“), bei der eine „gestreckte Impuls-Verstärkung“ höhere Intensitäten ultrakurzer Laserimpulse bis in den Petawatt-Bereich (10^{15} W) ermöglicht [152]. Die stetige Weiterentwicklung von Lasern als bedeutendes Werkzeug in Industrie, Kommunikation, Medizin und Wissenschaft ist bis heute noch nicht abgeschlossen. Kontinuierlich wird an neuen Varianten und Verbesserungen gearbeitet, die z.B. andere Wellenlängen emittieren, leistungsfähiger, einfacher zu handhaben, störunanfällig, langlebiger und kostengünstiger sind [30].

Die Anfänge der Laseranwendung in der Medizin begannen in den 1960er Jahren, vor allem in den sog. „kleinen“ chirurgischen Fächern [24;90]. So wurde 1961 in der Ophthalmologie nach dem Prinzip der Photokoagulation mit einem Rubinlaser

erstmals ein retinaler Tumor erfolgreich therapiert [82]. Mit der Entwicklung der Mikro- und Endoskopie sowie angekoppelten Lasern hielten Laserbehandlungen dann auch in andere Fachgebiete Einzug, zunächst in der Urologie [54;96], etwas später in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde [20;126]. In der HNO bildeten sich zwei Wege der Laseranwendung aus, zum einen das über Spiegelgelenkarme geleitete Licht von CO₂-Lasern für die transorale mikroskopische Chirurgie speziell am Kehlkopf und Hypopharynx [3;4;150;151], zum anderen der fasergeleitete Einsatz in der endoskopischen Chirurgie. Gerade bei letztgenanntem Procedere wurden die Lasergeräte durch die neuen Entwicklungen stabiler Diodenlaser auch preislich interessant. Die erste endonasale Anwendung am Patienten erfolgte 1977 durch Lenz et al. [91] bei der Rhinopathia vasomotorica mit dem Argonlaser.

Initial gab es bei Ärzten kaum Erfahrungen bezüglich der Wechselwirkung von Laserstrahlung und Gewebe. Dies änderte sich in den 1980er Jahren durch Kooperation mit Laserphysikern und die Gründung medizinischer Laserinstitute (z.B. LMZ in Berlin, ILM in Ulm, MLL in Lübeck). So entstanden in Deutschland zunächst drei universitäre Zentren: Berlin, Ulm und Lübeck. In Berlin wurde die Laserchirurgie in der HNO-Heilkunde vor allem am Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität, später der Charité vorangetrieben, speziell in Form der endonasalen endoskopischen Chirurgie, der lasergestützten Ohrchirurgie, sowie der Laserchirurgie des Rachens, der Tonsillen, des Schlundes und Kehlkopfes. In Zusammenarbeit mit Laserphysikern und Ingenieuren widmete sich die Arbeitsgruppe um Professor Dr. Hans Scherer der Erforschung neuer Verfahren, der Weiterentwicklung und Verbreitung einer sicheren Anwendung des Lasers in der Otorhinolaryngologie (z.B. [57;73;135;136]). Heutzutage ist der Einsatz

verschiedener Lasersysteme im HNO-Bereich etabliert, nicht nur in der Hart- und Weichgewebsbearbeitung sondern auch in der laserinduzierten Thermotheapie für die Behandlung von Tumoren und Metastasen.

1.2. Physikalische Grundlagen: Aufbau eines Lasers und Funktionsweise der Lasertechnik

Das Laserlicht entsteht durch eine Lichtverstärkung auf atomarer Ebene. Die physikalische Grundlage des Wirkungsprinzips beruht darauf, dass die Atome des jeweiligen Lasermediums mittels Energiezufuhr von außen angeregt werden können [26]. Dabei werden die Elektronen durch Absorption eines Photons in einen höheren Energiezustand versetzt (s. Abb. 1). Fallen die Elektronen kurze Zeit später (ca. 10^{-8} s) in den Grundzustand zurück, wird wieder ein Photon derselben Wellenlänge bzw. Energie in eine beliebige Richtung ausgesendet. Wenn dabei das bereits angeregte Atom von einem Photon der Anregungs-Wellenlänge getroffen wird, gibt das Atom die Energie in Form des Lichtquants ab. Beim Prinzip der stimulierten oder induzierten Emission bewegt sich das emittierte Photon mit hoher Geschwindigkeit mit dem induzierenden Photon gemeinsam in dessen Richtung. Praktisch wird die induzierte Emission erst möglich, wenn sich mehr Atome im angeregten als im Grundzustand befinden. Diese Inversion genannte Besetzung der Energieniveaus stellt einen sehr unwahrscheinlichen Stoffzustand dar und ist von der Verwendung geeigneter Medien abhängig, dessen Atome in einen metastabilen Zustand übergehen, aus dem sie nicht zu schnell spontan in den Grundzustand zurückfallen.

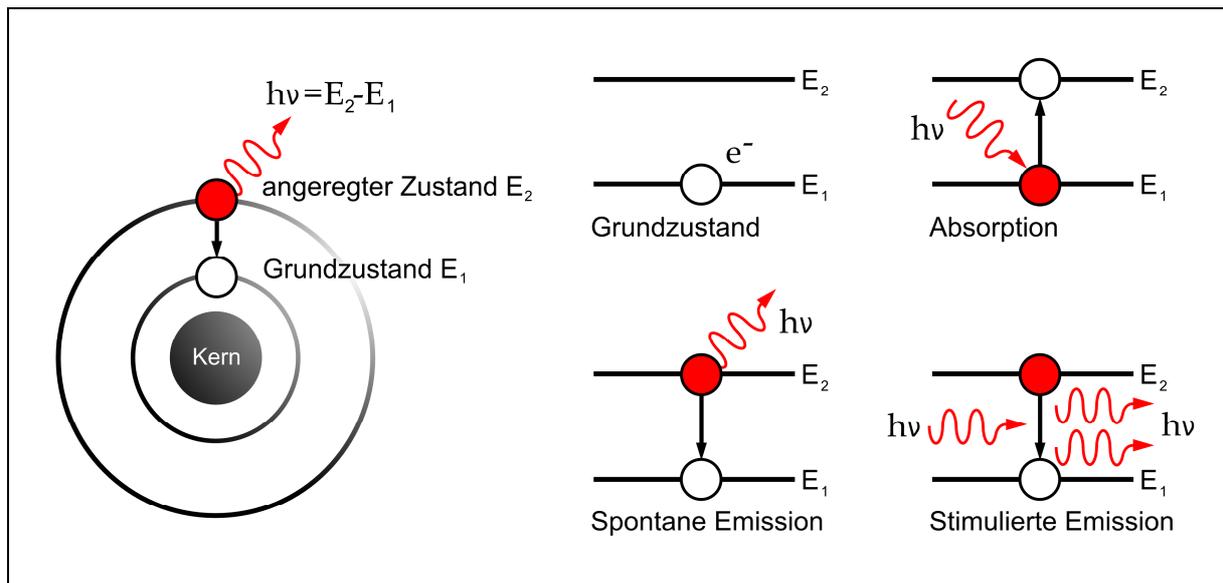


Abbildung 1: Entstehung von Laserlicht durch stimulierte Emission. Schematische Darstellung der Interaktion zwischen anfallendem Licht und Atomen.

Modifiziert nach [146]; h ist die Planck-Konstante (auch Planck'sches Wirkungsquantum, Dimension *Energie x Zeit*), ν („ny“) ist die Frequenz der Strahlung.

Beim Laser bringt man das Medium zwischen zwei sich gegenüberstehende Spiegel und regt über eine Pumpquelle möglichst viele Atome von außen an (s. Abb. 2). Die entsandten Photonen werden durch die Spiegel zurückreflektiert und lösen durch induzierte Emission weitere Photonen aus, die lawinenartig nach erneuter Reflexion an den Spiegeln und Rückkehr in das Medium weitere Photonen induzieren. Einer der Spiegel ist halbdurchlässig (Auskopplungsspiegel) und reflektiert den Großteil des Lichts, während ein kleiner Teil durchgelassen wird und so den externen Laserstrahl bildet. Durch die Spiegel wird garantiert, dass alle Atome in der Längsachse der Laserröhre induziert angeregt werden. Der Abstand zwischen beiden Spiegeln legt die Wellenlänge fest; er beträgt ein Vielfaches der halben Wellenlänge, da zwischen den Spiegeln eine stehende Welle entsteht, bei der nur Licht mit diesen Wellenlängen konstruktiv überlagert wird. Das fundamentale Prinzip basiert auf der Erzeugung monochromatischer, zeitlich und

räumlich kohärenter und kollimierter elektromagnetischer Wellen, wodurch eine größere Leistungsenergiedichte sowie eine höhere spektrale Reinheit erreichbar ist als mit jeder anderen Lichtquelle. Die emittierte Lichtwelle wird verstärkt, indem sie die Aussendung weiterer Wellen gleicher Wellenlänge auslöst. Das Besondere ist, dass alle Wellen gleichphasig sind und exakt dieselbe Ausstrahlungsrichtung haben, wodurch ein scharf gebündelter Strahl mit hoher Intensität entsteht.

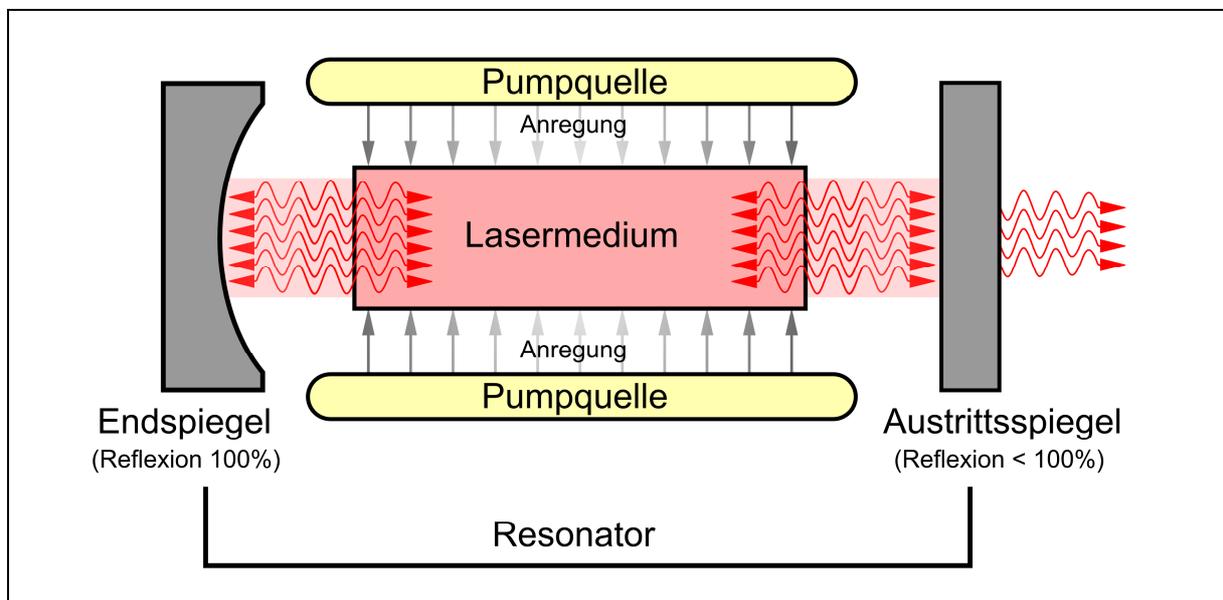


Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Lasers, bestehend aus Verstärker (= Lasermedium) und Resonator (= End- und Austrittsspiegel).
Modifiziert nach [146].

Der indikationsgerechte Einsatz der verschiedenen Lasertypen im klinischen Alltag erfordert grundlegende Kenntnisse über die Funktionsweise und den Aufbau der jeweiligen Lasersysteme. Zu einem System gehören im allgemeinen ein Netzteil, eine Kühleinheit, eine Steuerung mit Bedieneinheit, eine Betriebssoftware, eine Auskoppereinheit, sowie mindestens eine Laserquelle mit Optikeinheit [8]. Die Hauptbestandteile sind ein geeignetes Lasermedium, eine Pumpquelle zur

Anregung des Lasermediums, sowie ein Resonator zur Rückkopplung der Laserstrahlung in das Lasermedium zur Anregung einer Laseroszillation (s. Abb. 2). Liegt die emittierte Wellenlänge nicht im sichtbaren Bereich des menschlichen Auges, lässt ein eingekoppelter Hilfsstrahl den Anwender erkennen, auf welches anatomische Areal die Laserstrahlung freigegeben wird.

Die verschiedenen Lasertypen unterscheiden sich hinsichtlich der Art der Laserquelle (Medium: Festkörper, Gas, Flüssigkeit, Farbstoff, Halbleiter, freie Elektronen, Plasma), der Wellenlänge (im Bereich von 0,2-10,0 μm), der Laserleistung bzw. applizierbaren Laserenergie (in Watt bzw. Joule), der Betriebsart (gepulst bzw. „continuous wave“ (cw), d.h. Dauerstrich), sowie der Art der Auskopplung durch eine Faser (Glas- oder Kunststoff-Faser) oder einen Spiegelgelenkarm (Hohlleiter mit Spiegeln in den Gelenken), mit oder ohne Scanner zur gleichmäßigen Behandlung größerer Flächen. Bezüglich der Anregung des Lasermediums unterscheidet man die Anregung durch Licht (optisch gepumpte Laser), durch Stromdurchgang in einem Halbleiter (Injektionslaser), durch chemische Reaktion (chemische Laser), durch radioaktive Strahlung (nuklear gepumpte Laser), sowie durch Elektronenstrahlen (Elektronenstrahl-gepumpte Laser).

Der im Focus dieser Habilitationsschrift stehende Diodenlaser wird auch als Halbleiterlaser bezeichnet. Die Laserquelle besteht hier aus einer besonderen Anordnung einer oder mehrerer spezieller Leuchtdioden, die Laserstrahlung aussenden [168]. Das Prinzip basiert auf der Kombination von Festkörperlaser- und Halbleitertechnik. Halbleiter verhalten sich bei tieferen Temperaturen wie Isolatoren, weisen aber bei steigender Temperatur eine deutliche Leitfähigkeit und

einen sinkenden Widerstand auf [177]. Außer durch Temperaturerhöhung kann auch unter Lichteinfluss oder durch Zufügen geeigneter Verunreinigungen („Dotierung“) die Leitfähigkeit von Halbleitern gesteigert werden. Ursächlich ist eine Differenz der Anzahl von Valenzelektronen zwischen dem Dotierungsmaterial (Donatoren oder Akzeptoren von Elektronen) und dem Empfängermaterial, was in einer Zunahme von negativen oder positiven Trägern von Elektrizität resultiert (n- oder p-Leiter). Das Erzeugen von Leitungselektronen beruht auf der „Anhebung“ von Valenzelektronen aus dem sog. Valenzband in das Leitungsband. Dadurch bleiben im Valenzband sog. Löcher zurück, die als Träger positiver Ladung bezeichnet werden.

Die Laserdiode entsteht durch Zusammenfügen eines n- und eines p-Halbleiters [132]. Zu den am häufigsten verwendeten Materialien gehören die Elemente der III. und V. Hauptgruppe des Periodensystems, z.B. Aluminiumgalliumarsenid (AlGaAs), Indiumgalliumnitrid (InGaN), und Galliumindiumphosphid (GaInP). Der so gebildete Halbleiter-Stab ist an seinen Enden verspiegelt und planpoliert, und dank fortschreitender Technik infolge der zunehmenden Miniaturisierung durch eine geringe Größe im Mikrometer-Bereich gekennzeichnet. Die eigentliche aktive Zone liegt zwischen der p- und der n-dotierten Schicht und ist nur wenige Nanometer groß. Der n-p-Übergang dient der Besetzungsinversion. Durch das Anlegen einer Versorgungsspannung in Durchlassrichtung (n-Seite negativ, p-Seite positiv gepolt) fließt ein Injektionsstrom, wobei in den dotierten Schichten Elektronen bzw. Löcher erzeugt werden, die in der aktiven Rekombinationszone unter Aussendung von Photonen rekombinieren. Die entstehende kohärente Lichtwelle wird zwischen den verspiegelten Enden hin und her reflektiert (Resonator), bis sie die teilverspiegelte

Fläche nach außen durchdringen kann. Abbildung 3 verdeutlicht am Beispiel des weitverbreiteten AlGaAs-Diodenlasers das Energieschema und den Aufbau derartiger Doppel-Heterostruktur-Laserdioden aus einheitlichen Schichten von AlGaAs bzw. GaAs. Die Variation des Gallium-Aluminium-Verhältnisses ermöglicht das Emittieren verschiedener Wellenlängen im nahen Infrarotbereich, welche kontinuierlich oder pulsierend abgegeben werden können.

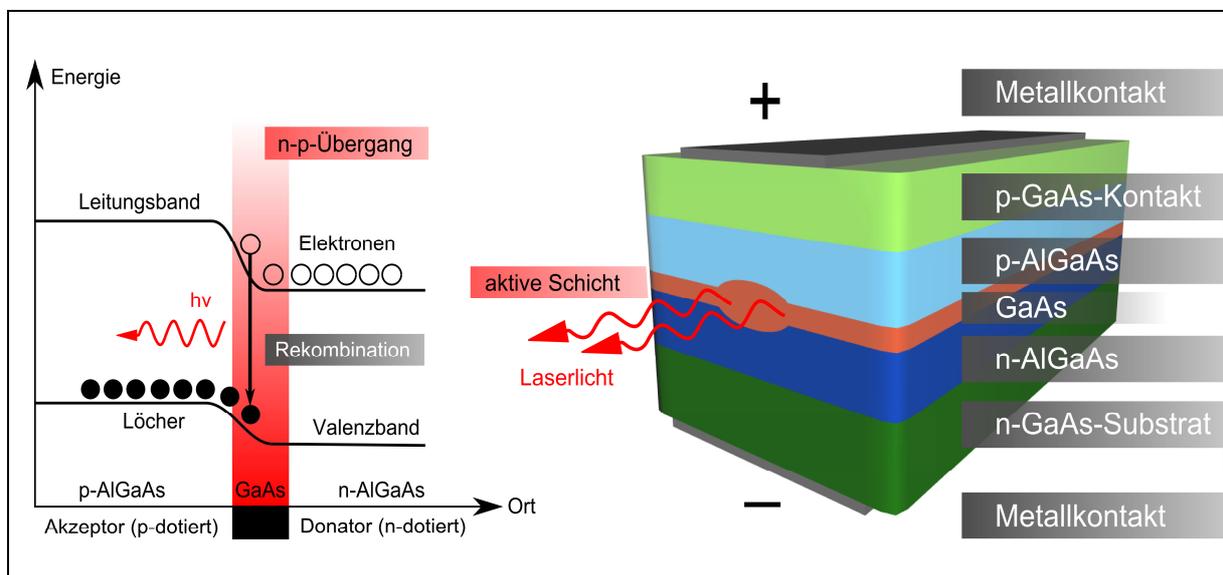


Abbildung 3: Charakteristika von Diodenlasern. Links: Energieschema im Bändermodell. Rechts: Aufbau einer Doppel-Heterostruktur-AlGaAs-Laserdiode. Modifiziert nach [168] und [181].

1.3. Therapeutische Wirkung von Laserstrahlung

Sowohl die jeweiligen Gewebeeigenschaften als auch die spezifischen Laserparameter und die Art des Laser-Gewebe-Kontakts (z.B. scharf - unscharf) bestimmen die Wirkung von Laserstrahlung auf biologisches Gewebe [81;115]. Die Gewebeparameter gliedern sich in optische und thermische Eigenschaften. Die

entscheidenden optischen Eigenschaften stellen Absorption, Reflexion und Streuung dar. Thermische Gewebeeigenschaften werden durch den Wärmeleit- und den Temperaturleitkoeffizienten beschrieben. Die wichtigsten Laserparameter sind Leistungsdichte (Energiedichte je Zeiteinheit) und Wellenlänge (bzw. Photonenenergie), darüber hinaus sind Bestrahlungszeit, Pulsdauer und Repetitionsrate ausschlaggebend. Die Laserwirkung auf Gewebe kann zudem durch Variation der Applikation des Laserstrahls modifiziert werden. So kann man mit einem unscharf gestellten CO₂-Laserstrahl eine ähnliche Wirkung erzielen, wie mit einem Diodenlaser im Kontaktverfahren (s. Abb. 4).

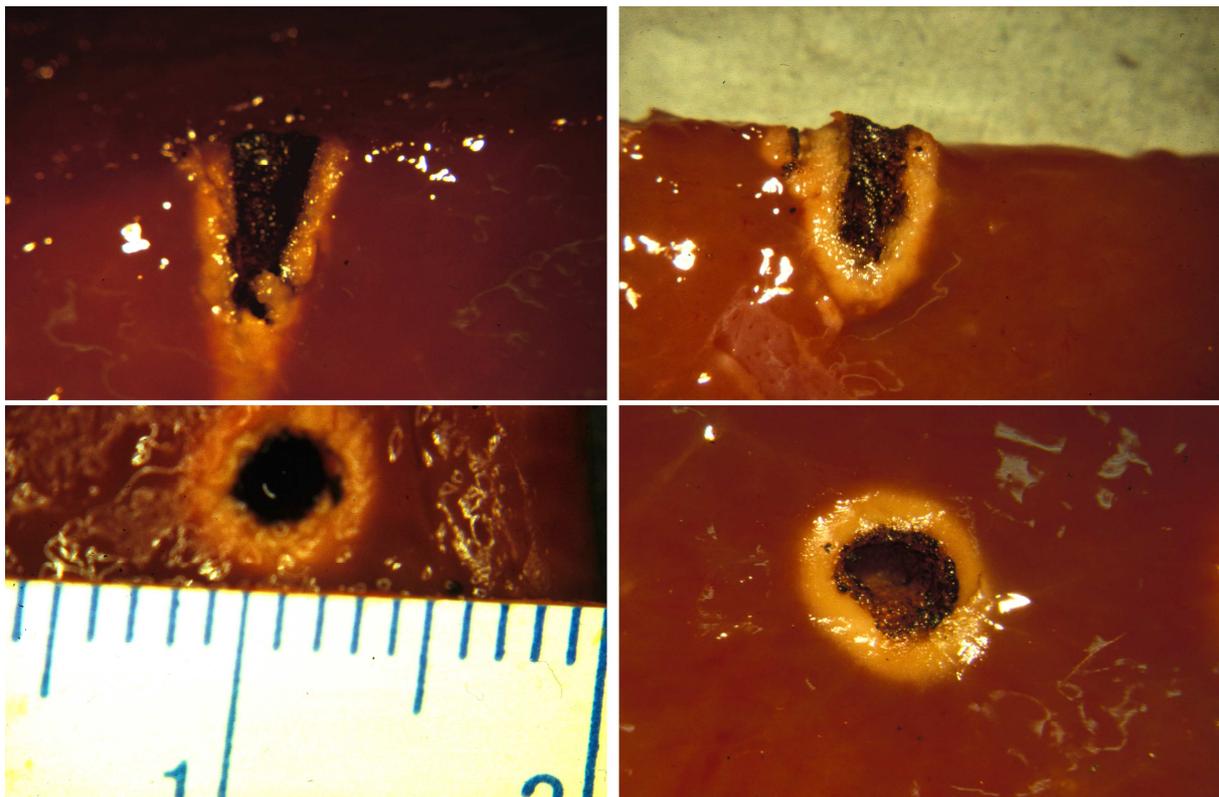


Abbildung 4: Vergleichbare Wirkung verschiedener Laser durch Variation des Applikationsmodus am Schweineleber-Präparat.

Links: CO₂-Laser im Non-Kontaktverfahren, unscharf (25 W, 10 cm Distanz, 10 s). Rechts: Diodenlaser im Kontaktverfahren (10 W, 10 s). Postinterventionell vergleichbare Gewebeveränderungen im Schnitt (oben) und in der Aufsicht (unten).

Die Verteilung des Laserlichts im Gewebe hängt primär davon ab, ob Absorptions- oder Streueffekte überwiegen [41;115;176]. Da biologisches Gewebe nicht homogen ist, spielen Einfach- und Mehrfachstreuung eine wichtige Rolle, wobei eingedrungene Photonen das Gewebe auch wieder verlassen können (Transmission). Abhängig von der Dimension der Streuteilchen relativ zur Wellenlänge des Lichtes werden unterschiedliche Arten der Streuung mit spezifischer Abstrahlcharakteristik wirksam (Rayleigh- vs. Mie-Streuung) [102;107;116].

Bezüglich der Absorption ist für den medizinischen Einsatz von Lasern insbesondere der Absorptionskoeffizient von Wasser von Bedeutung, da der menschliche Körper zum überwiegenden Teil aus Wasser besteht. Im sichtbaren Spektralbereich (380-750 nm) ist die Wasserabsorption sehr gering, im infraroten Bereich (750 nm - 100 μ m) steigt sie an und erreicht ihr Maximum bei ca. 2900 nm. Die Eindringtiefe von Lasern, d.h. die Tiefe im Gewebe, in der keine biologische Wirkung mehr auftritt, ist wesentlich von der Wasserabsorption abhängig: Laser mit geringer Wasserabsorption weisen in der Regel eine große, Laser mit guter Wasserabsorption dagegen eine vergleichsweise geringe Eindringtiefe auf. Die Substanzklasse der Proteine als weiterer Hauptbestandteil biologischen Gewebes absorbiert bevorzugt im ultravioletten Spektralbereich (10-380 nm). Andere bedeutsame Absorber sind Pigmente, wobei den wichtigsten Vertreter dieser sog. Chromophore das Hämoglobin darstellt. Es weist 3 charakteristische Absorptionsmaxima auf: eins bei etwa 410 nm („Soret-Bande“), zwei weitere im grünen Spektralbereich zwischen 500 und 600 nm. Letztere sind für die rote Farbe des Blutes verantwortlich, da grün absorbiert wird und wir die

Komplementärfarbe rot sehen. Das Hautpigment Melanin absorbiert im gesamten Spektralbereich vom Ultraviolett bis ins Infrarot. Die hohe Absorption im kompletten Bereich des sichtbaren Lichtes führt zu der bekannten schwarzbräunlichen Färbung dieses Chromophors. Die Absorptionskurven wesentlicher Gewebekomponenten sowie ausgewählte Emissionslinien für den medizinischen Einsatz wichtiger Laser sind Abbildung 5 zu entnehmen. Laser, die im sog. „optischen Fenster“ wirksam sind (im Rot- und nahen Infrarotbereich zwischen 650 und 1200 nm), haben eine hohe Eindringtiefe und koppeln gut an Hämoglobin an, d.h. wirken intensiv auf Blutgefäße und Schwellkörper mit ihrer hohen Gefäßdichte.

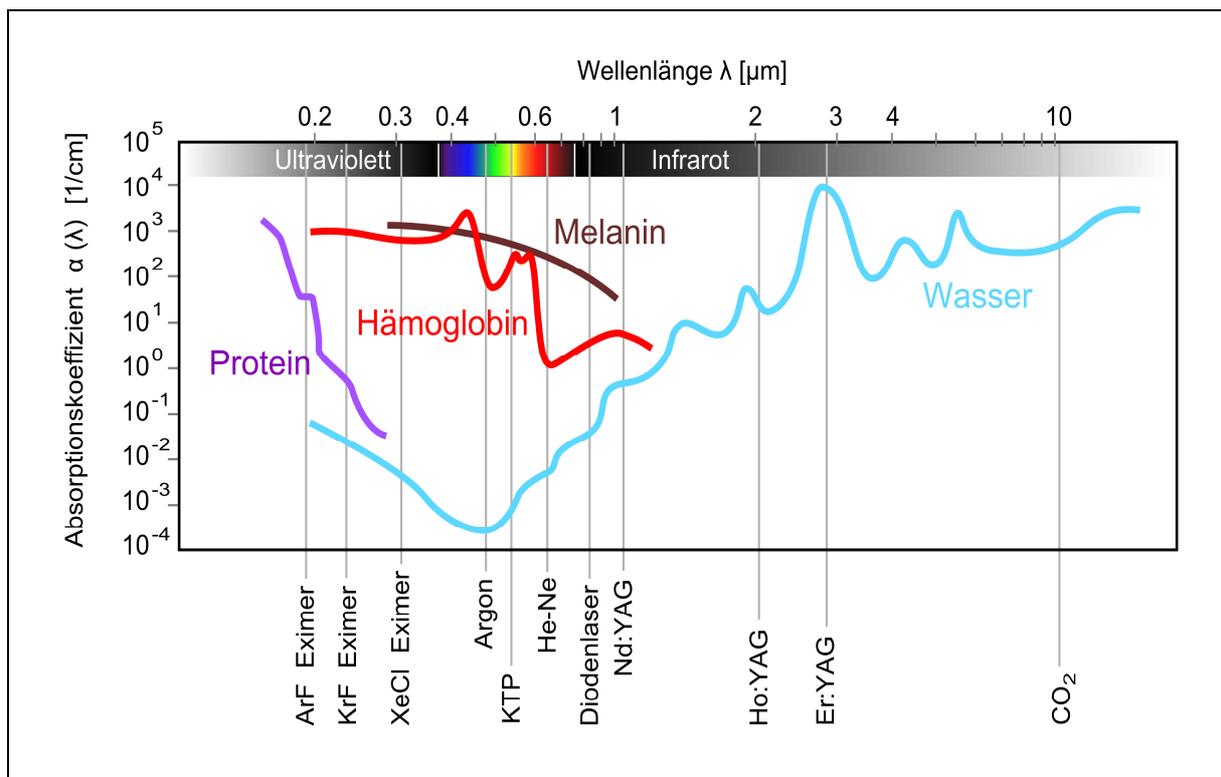


Abbildung 5: Charakteristische Absorptionskurven ultravioletter, sichtbarer und infraroter Strahlung von wesentlichen Bestandteilen biologischen Gewebes.

Modifiziert nach [166]; die senkrechten Striche kennzeichnen ausgewählte Emissionslinien einer Reihe von Lasern, die für den medizinischen Einsatz von Bedeutung sind.

Grundsätzlich können drei große Gruppen von Laser-Gewebe-Wechselwirkungsprozessen unterschieden werden: photochemische, thermische, und nicht-lineare Prozesse [81]. Die Intensitäten und Wechselwirkungszeiten für therapeutische Laseranwendungen sind in Abbildung 6 dargestellt. Obwohl Leistungsdichte und Einwirkdauer einen breiten Bereich von jeweils ca. 16 Größenordnungen abdecken, liegen die relevanten Anwendungen in einem relativ schmalen Band, bei dem das Produkt aus Intensität und Zeit, d.h. die deponierte Energie pro Fläche, um lediglich 3 Größenordnungen variiert (ca. 1-1000 J/cm²).

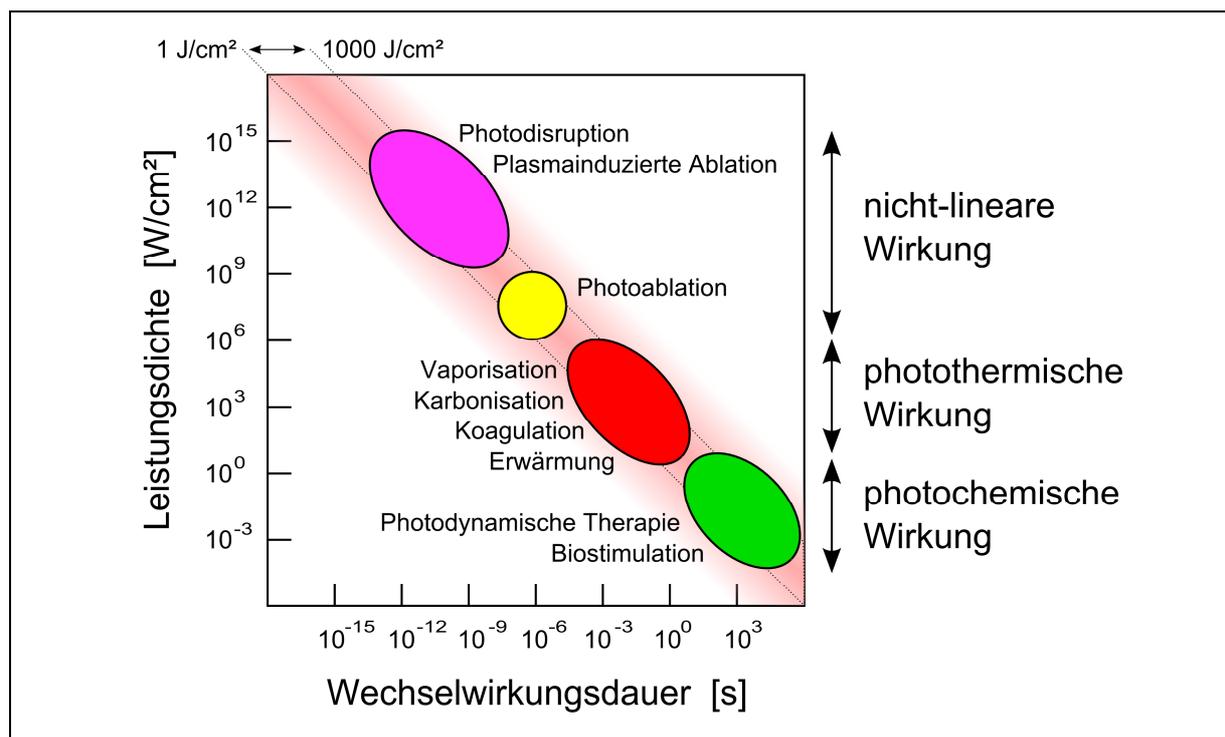


Abbildung 6: Leistungsdichte (Intensitäten) und Wechselwirkungszeiten (Einwirk- bzw. Pulsdauer) für therapeutische Laseranwendungen. Modifiziert nach [115].

Bei langen Expositionszeiten (Minuten) und niedrigen Leistungsdichten ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$ bis mW/cm^2) kommt es zu **photochemischen Effekten**. Absorption von Licht

führt dabei zu chemischen Molekülveränderungen ohne primäre Erhitzung des Gewebes. Photochemische Prozesse werden bei der (umstrittenen) Biostimulation diskutiert (z.B. Schmerztherapie, beschleunigte Wundheilung [120;125]), und finden ansonsten statt bei der photoinduzierten Synthese (z.B. Melaninbildung bei Hautbräunung durch UV-Strahlung), bei der photoinduzierten Isomerisierung (z.B. Bestrahlung mit blauem Licht zur Behandlung des Icterus neonatorum), vor allem aber bei der photoinduzierten Dissoziation. Letztgenannter Effekt ist der wichtigste und zugleich Oberbegriff für die Photodynamische Therapie (PDT), bei der vorher inerte, licht-anregbare, phototoxische Farbstoffe zur Zerstörung insbesondere von Tumorgewebe eingesetzt werden [40;75]. Wird ein in solchen Geweben angereicherter sog. Photosensitizer durch Laserlicht am Absorptionsmaximum angeregt, werden diese Moleküle aktiviert und können u.a. Radikale freisetzen, welche dann im bestrahlten Bereich zum Zelltod führen.

Bei kürzeren Expositionszeiten (ms bis s) und höheren Leistungsdichten (einige 100 W/cm^2 bis zu 10^4 W/cm^2) beginnt der Übergang zu **photothermischen Effekten**. Biologisches Gewebe besteht aus Makromolekülen, die durch Wasserstoffbrückenbindungen in ihrer speziellen, funktionellen Form gehalten werden. Diese Bindungen können schon durch geringe Energien aufgebrochen werden, eine Änderung der geometrischen Gestalt von Eiweißmolekülen wird bereits bei einigen Millielektronenvolt hervorgerufen [158]. Die thermischen Effekte entstehen durch Aufheizen des Gewebes und beinhalten im wesentlichen Erwärmung, Koagulation, Karbonisation und Vaporisation [69;115]. Die Temperaturerhöhung ist proportional zur absorbierten Lichtenergie. Das absorbierte Licht wird bei der Rückkehr der angeregten Elektronen in den

Grundzustand in Vibrationsenergie umgewandelt, wobei Wärme entsteht. Die Art der Schädigung hängt primär von der Höhe der Temperatur ab (s. Tab. 1). Während zunehmende Erwärmung zur Gewebedestruktion (Nekrose) und nachfolgend zur Rekonstruktion durch Narbenbildung oder Regeneration führt, resultiert bei sehr hohen Temperaturen eine totale Gewebeerstörung durch Verkohlung bzw. Verdampfung [159]. Modifiziert wird die thermische Wirkung des Laserstrahls zusätzlich durch die Umgebung, in der die Wechselwirkung stattfindet [49;180]. Zu erwähnen sind hier die Temperatur des umgebenden Mediums sowie ggfs. Konvektion oder Spüleffekte.

Tabelle 1: Thermische Gewebeveränderungen nach Laserbestrahlung.

Temperatur	Prozess	Gewebeveränderungen (optisch, biochemisch, physikalisch)
37-45°C	Erwärmung	Hyperperfusion, Proteinkonformationsänderungen, Enzymschädigung, Ödem, keine persistierende Gewebeschädigung (Einschränkung: lange Expositionsdauer, z.B. bei der hyperthermen Tumorthherapie)
50-70°C	Proteindenaturierung	weißgraue Färbung, Zunahme der Streuung, Membranauflockerung, Koagulation, Nekrose
70-100°C	Austrocknung	Schrumpfung durch Flüssigkeitsverlust (Verdampfen des Zellwassers), Kollagen-denaturierung, Membrandefekte
>150°C	Karbonisation	Schwarze Färbung durch Verkohlung, erhöhte Absorption, mechanische Schädigung
>300°C	Vaporisation	Rauch- und Gasentwicklung, Abtragung fester Gewebeanteile durch Verdampfen bzw. Vergasen

Modifiziert nach [64].

Bei ultrakurzen Expositionszeiten (fs bis μ s) und Einwirkung sehr hoher Leistungsdichten ($>10^6$ W/cm²) resultieren sog. **nicht-lineare Effekte**, die nicht

durch die klassische Lambert-Beer'sche Absorption vermittelt werden [122;143]. Man unterscheidet dabei zwischen der Photoablation, die auch als eigentliche Laserablation oder Photomechanik bezeichnet wird, und der Photodisruption.

Bei der **Photoablation** werden Strukturen durch direktes Aufbrechen der molekularen Verbindungen desintegriert [124;145;173]. Durch die hohe Leistungsdichte wird ein starkes elektrisches Feld erzeugt, das Moleküle fragmentiert, indem die Elektronen in antibindende Zustände gebracht werden. Durch Multiphotonenabsorption kann ein Molekül derart hohe Energie absorbieren, dass die Bindungsenergie der schwächsten chemischen Bindung überschritten wird. Bei der resultierenden Photodissoziation fliegen die Molekülfragmente auseinander und tragen so die eingebrachte Energie in Form kinetischer Energie weg. Derartige Übergänge benötigen eine Photonenenergie im UV-Bereich, weshalb Photoablation bevorzugt mit kurzwelligigen Lasern durchgeführt wird (z.B. Excimer Laser oder hohe Harmonische von Festkörperlaser). Der wesentliche Unterschied zur thermomechanischen Ablation ist, dass in kurzer Zeit soviel Energie eingebracht wird, dass das Material direkt in den gasförmigen Zustand übergeht, ohne thermische Energie mit der Umgebung auszutauschen. Dadurch bleiben thermische Schädigungen im umliegenden Gewebe gering. Photoablation ist heute die Standardtechnik zur laserchirurgischen Korrektur der Hornhaut [104].

Photodisruption wird bei noch höheren Leistungsdichten vermittelt ($>10^9$ W/cm²). Die Multiphotonenabsorption führt hier zu einer direkten laserinduzierten Ionisierung von Atomen (Multiphotonenionisation). Die abgetrennten Elektronen befinden sich im Laserstrahl und werden im elektrischen Feld beschleunigt (inverse

Bremsstrahlung), was zur Kollision mit anderen Atomen und Molekülen führt. Diese setzen über Stoßionisationen ihrerseits wieder Elektronen frei, sodass lawinenartig eine große Anzahl von freien Elektronen und Ionen entsteht (Avalanche-Effekt). Letztendlich bildet sich ein lasererzeugtes Plasma, welches sich explosionsartig mit Überschallgeschwindigkeit ausdehnt und dadurch zu dem erwünschten Gewebeabtrag führt (Plasma-induzierte Ablation [19;165]). Verringert sich die Plasmaausbreitung, so entstehen im Gewebe Schockwellen, die Energie verlieren und sich in akustische Wellen verwandeln. Die Nutzung dieser Schockwelleneffekte wird zur Zeit experimentell erforscht, z.B. zur Lithotripsie bei Steinleiden [53;88]. Ein etabliertes Verfahren für den medizinischen Einsatz der Photodisruption ist die Nachstaroperation (Nd:YAG-Laser-Discision) bei sekundärem Katarakt infolge posteriorer Kapselopazifikation [101;143].

Je nach Anforderung bzw. medizinischer Problemstellung können demnach ganz verschiedene Lasertypen mit charakteristischer Laserlicht-Gewebe-Wechselwirkung genutzt werden [43;46;47;149]. Während Leistungsdichten für photochemische und photothermische Prozesse mit Dauerstrichlasern zu realisieren sind, werden die Leistungsdichten für nicht-lineare Prozesse nur von gepulsten Lasersystemen erreicht. In der HNO basiert der therapeutische Lasereinsatz vor allem auf Koagulation, Vaporisation/Laserschneiden (Weichgewebeschirurgie), sowie auf der thermomechanischen Ablation (Knochenabtragung, z.B. Laser-Stapedotomie).

1.4. Oto-rhinologische funktionelle Einheit und therapie-refraktäre Erkrankungen: Ableitung der Arbeitshypothesen

Innerhalb des vielfältigen Gesamtspektrums unseres Fachgebietes Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie befasst sich die Otorhinologie insbesondere mit Erkrankungen aus den Bereichen Ohr und Nase (einschließlich Nasennebenhöhlen, NNH). Beide Bereiche sind über die Eustachische Röhre im Nasenrachen direkt miteinander verbunden und bilden nach heutigem wissenschaftlichen Verständnis eine funktionelle Einheit. So werden beispielsweise im klinischen Alltag vor hörverbessernden mittelohrchirurgischen Eingriffen bei gleichzeitig vorhandenen intranasalen Pathologien mit anatomisch bedingter, relevanter Nasenatmungsbehinderung sog. „Nase-vor-Ohr“-Operationen durchgeführt, um über eine verbesserte Ventilation des Nasen-NNH-Systems auch die Belüftung des Mittelohres zu verbessern und damit den langfristigen Erfolg eines Mittelohreingriffes sichern zu helfen [97;130].

Die oto-rhinologische funktionelle Einheit als solche zu erkennen, zu verstehen und zu verwirklichen war eine Leistung fortschrittlicher Vordenker unseres Fachgebietes während der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Denn ursprünglich gingen die HNO-Teildisziplinen aus unterschiedlichen Wurzeln hervor und waren voneinander unabhängig: Während Krankheiten der inneren Nase früher nie so große Bedeutung hatten, dass es zu einer Spezialisierung gekommen wäre, entsprangen die Ohrenheilkunde („Otiatrie“) der Chirurgie und die Laryngologie der Inneren Medizin. Die Erkenntnisse der engen Zusammenhänge von Erkrankungen des Ohres und der Nase führten dazu, dass sich die Otologen

zunehmend auch rhinologischer Probleme annahmen. Vorausschauende Größen der damaligen Zeit erkannten die Nase als Bindeglied zwischen Hals- und Ohrenerkrankungen und aufgrund der alles verbindenden gemeinsamen Schleimhaut die Zusammengehörigkeit von Otologie, Rhinologie und Laryngologie. So forderte Max Bresgen 1883: *„Ich glaube, daß es an der Zeit wäre, dass diese beiden Specialfächer sich dauernd miteinander zu einem einzigen vereinigen, nicht sowohl auf Congressen und Naturforscherversammlungen, sondern auch in der Praxis und auf den Universitäten. ... Denn immer mehr bricht sich die Ueberzeugung Bahn, dass die Rhino-Pharyngologie für die Otologie und Laryngologie nahezu von gleicher Bedeutung ist und diese beiden ohne Rhinologie keine wirklichen und dauernden Erfolge zu erringen vermögen ...“* [35].

Mit der Nutzbarmachung des Hilfsmittels Licht und später vor allem dank der Entwicklung moderner mikro- und endoskopie-gestützter Diagnostik- und Therapieverfahren wurde es möglich, über eine Verbesserung der Zugänglichkeit des oto-rhinologischen Bereiches die Enge und Dunkelheit der betroffenen Arbeitsgebiete im Inneren des Schädels einzusehen und somit auch versteckte Pathologien darzustellen bzw. konventionell chirurgisch zu beseitigen. Dennoch gibt es bis heute eine Reihe von schwer auf diese Weise erfolgreich zu kurierenden, therapie-refraktären oder -resistenten oto-rhinologischen Erkrankungen, die der Notwendigkeit neuer Behandlungsstrategien bedürfen.

Unter den modernen medizin-technologischen Therapieverfahren werden insbesondere der Laserlichtapplikation viele positive Wirkungen zugesprochen. Der geeignete Laser bei der passenden klinischen Indikation bietet häufig Vorteile

gegenüber der konventionell-chirurgischen Standardbehandlung, z.B. schnelle und blutungsfreie Operationen, verkürzte Anästhesiedauer, weniger postoperative Ödeme, weniger Schmerzen, sowie eine gute spontane Epithelialisierung von postinterventionellen Gewebedefekten [25;76;79;112]. Dabei zeichnen sich Diodenlaser durch eine Vielzahl von Eigenschaften aus, die sie anderen Lasersystemen überlegen machen [44;153;174]. Im Rahmen des technischen Fortschritts sind sie dank der zunehmenden Miniaturisierung in ihren Abmessungen die kompaktesten Laser (s. Abb. 7). Sie sind tragbar, können leicht installiert werden, haben eine bequeme und geringe Energiezufuhr durch elektrischen Strom,

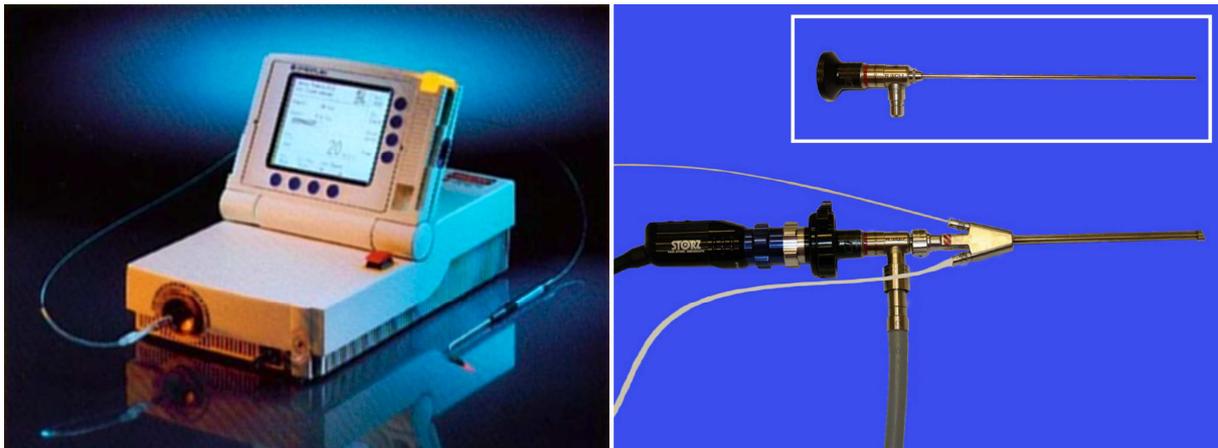


Abbildung 7: Das Diodenlaser-Operationssystem.

Links: Diodenlaser 6020 (Opus 10, Wellenlänge $\lambda = 830 \text{ nm}$) mit Laserfaser (400 bzw. 600 μm bare fiber) der Firma Lumenis (Quelle: Lumenis). *Rechts:* Laserhandstück, zusammengesetzt aus dem 3-kanaligen Laserschacht nach Scherer [136], einem starrem 25°-Rhinoskop, dem Lichtleiterkabel und videoendoskopischen Kameraaufsatz.

sind geeignet für den Dauerbetrieb, erreichen vergleichsweise hohe elektrisch/optische Wirkungsgrade (25 bis >50 Prozent), haben bei geringerer Laserleistung (<30 Watt) eine wasserfreie Kühlung, ermöglichen Einkopplung und Transport der Strahlung in Lichtleitkabeln mit taktilem Feedback am Zielgewebe, besitzen eine

sehr hohe Lebensdauer mit geringer Leistungsdegradation, beanspruchen einen sehr geringen Wartungsaufwand und zählen zu den preiswertesten Lasern.

Ziel dieser kumulativen Habilitation war es, sowohl in experimentell-labortechnischen als auch klinisch-praktischen Anwendungen neue Optionen zum Einsatz des Diodenlasers bei der Behandlung folgender besonders relevanter, häufiger und schwer zu therapierender oto-rhinologischer Erkrankungen zu untersuchen: Otitis media chronica cholesteatomatosa (Cholesteatom), Rhinitis medicamentosa, rezidivierende Polyposis nasi, therapie-resistente allergische Rhinitis und chronische Tubendysfunktion. Während beim Cholesteatom photo-chemische Laser-Gewebe-Wechselwirkungsprozesse ausgenutzt werden sollten, erfolgte bei den übrigen, langjährig frustran behandelten Erkrankungen die ambulante photo-thermische Ablation der jeweiligen Pathologien. Dazu wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt:

1. Bei der Otitis media chronica cholesteatomatosa ist die komplette ohrmikroskopisch-chirurgische Cholesteatom-Resektion in Intubationsnarkose (ITN) primäres Ziel der sanierenden Standardtherapie. Es wird postuliert, dass eine anschließend intraoperativ durchgeführte, einzeitige Laserbestrahlung residuale Cholesteatomzellen nach spezifischer Anfärbung selektiv zerstört, wodurch die bisherigen häufigen Rezidive infolge im Mittelohr verbleibenden Plattenepithels vermieden werden können.
2. Viele Patienten mit therapie-refraktärer Rhinitis medicamentosa („Privivismus“) schaffen eigenständig keine Entwöhnung von ihrer dauerhaften, die Nasen-

schleimhaut schädigenden Abhängigkeit von topischen Vasokonstriktiva (z.B. Privin®) und profitieren auch nicht von der Standardtherapie des Counseling sowie supportiven Maßnahmen. Es wird angenommen, dass die ambulante Diodenlaser-gestützte Verkleinerung der infolge Tachyphylaxie und „rebound“-Schwellung hyperplastischen unteren Nasenmuscheln in Oberflächenanästhesie eine effektive, langfristige Besserung der nasalen Obstruktion bewirkt und dadurch zu einer dauerhaften Überwindung des topischen Vasokonstriktiva-Abusus führt.

3. Bei chronischer Sinusitis mit rezurrenter Polyposis nasi sind die konservative und operative Standardbehandlung (FESS) durch Therapie-Resistenz bzw. -Refraktärität und das Auftreten zahlloser Rezidive gekennzeichnet. Es wird postuliert, dass die ambulante, minimal-invasive Diodenlaser-Polypektomie die Hauptbeschwerdesymptomaten Nasenatmungsbehinderung und Dys-/Anosmie durch eine Vergrößerung des Nasenlumens sowie durch die Freilegung der von Polypen verlegten Riechspalte und des mittleren Nasengangs verbessert und über eine damit verbundene Steigerung der Lebensqualität die Notwendigkeit bzw. zukünftige Anzahl „großer“ NNH-Eingriffe in ITN hinauszögert bzw. reduziert. Supportiv könnte zusätzlich eine neuartige, hochdosierte topische Kortikosteroid-Applikation eine längerfristige Stabilisierung des Lokalbefundes bewirken.

4. Bei Patienten mit schwerer allergischer Rhinitis, bei denen mit der gängigen Antihistaminika-basierten antiallergischen Standardtherapie aufgrund von Incompliance, Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder mangelnder Besserung der Beschwerdesymptomatik kein ausreichender Behandlungserfolg erzielt werden kann, besteht Unklarheit bezüglich empfehlenswerter Therapiestrategien. Es wird

angenommen, dass die typischerweise assoziierten nasalen Symptome durch eine ambulante, endonasal-laserchirurgische Abtragung hyperplastischer Nasenmuscheln und obstruierender Septumpathologien gebessert werden, sodass risikoreiche Langzeitapplikationen von topischen Vasokonstriktiva und systemischen Kortikosteroiden vermieden werden können.

5. Die therapie-resistente chronische Dysfunktion der Tuba auditiva Eustachii führt infolge des gestörten tympanalen Druckausgleichs zu zahlreichen sekundären Mittelohrerkrankungen mit oder ohne Trommelfellperforation. Es wird postuliert, dass mittels minimal-invasiver, ambulanter Laserablation am epipharyngealen Tubenostium sowohl die assoziierten otologischen Symptome als auch die Mittelohrventilation dauerhaft verbessert werden, sodass dadurch sowohl die Lebensqualität als auch die Erfolgsraten hörverbessernder Tympanoplastiken gesteigert werden können. Damit ließen sich endlich die kausalen Ursachen direkt an der Tuba auditiva, und nicht mehr - wie bisher üblich - lediglich die Folgen der sekundär resultierenden Mittelohrpathologien beheben.

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

Die hier im Rahmen einer kumulativen Habilitation vorgelegten Arbeiten fassen die wichtigsten klinischen Ergebnisse des Autors zum Thema „Neue Optionen zum Einsatz des Diodenlasers in der Behandlung therapie-refraktärer oto-rhinologischer Erkrankungen“ zusammen.

2.1. Laser-gestützte Chirurgie bei Otitis media chronica cholesteatomatosa

Das Cholesteatom ist eine destruierende Mittelohrerkrankung im Sinne einer Otitis media chronica mit Knocheneiterung. Ursache ist ortsfremdes verhornendes Plattenepithel in den Mittelohrräumen, das in der Regel vom Gehörgang aus in das Mittelohr einwandert, meist hervorgerufen durch längerfristigen Unterdruck im Mittelohr bei chronischer Tubendysfunktion. Die Standardtherapie besteht in einer kompletten chirurgischen Entfernung des Epithels. Das Hauptproblem dabei ist, dass im verwinkelten Mittelohr oft Plattenepithelreste verbleiben und es dadurch zu Rezidiven kommt. Unser langfristiges Ziel ist daher die Entwicklung einer selektiven intra-operativen Laser-Behandlung gegen residuale Cholesteatom-Zellen, die direkt am Ende einer konventionellen Cholesteatom-Operation einzeitig durchgeführt werden kann. Das Zielgewebe müsste mit spezifischen Antikörpern gezielt angefärbt und nachfolgend mit einem geeigneten Laser bestrahlt werden. Auf diese Art und Weise könnten eventuell verbliebene, auch schwer zugängliche

Plattenepithelzellen markiert und selektiv zerstört werden, wodurch die Rezidivrate gesenkt werden könnte.

Dazu wurde in einer ersten Studie der photodynamische Effekt von Dioden- und Argonlasern auf Cholesteatom-Gewebe untersucht. Intraoperativ gewonnene Cholesteatom-Monolayer-Zellkulturen wurden mit Absorptionsverstärkern gefärbt und mit den Lasern bestrahlt. Zytotoxizitätsmessungen dienten der Quantifizierung der Schadensmenge. Zur Realisierung einer selektiven Zerstörung von Cholesteatom-Zellen wurde in einer zweiten Studie die spezifische Antikörper-vermittelte Markierung bzw. Anfärbbarkeit von Cholesteatom-Zellen im Vergleich mit Mittelohrmukosa-Zellen untersucht. In Cytospins und Deckglasanzuchten sowie in Paraffin-eingebetteten Cholesteatom-Gewebeschnitten wurde immunhistochemisch die in-vitro Bindung monoklonaler Maus-Antikörper gegen Cholesteatom-spezifische Zytokeratine (CK5, CK10, CK14) und gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) evaluiert.

Die intrazelluläre Färbung mit Absorptionsverstärkern und nachfolgende Laserbestrahlung zerstörte bis zu 92% der kultivierten Cholesteatom-Zellen. Ungefärbte bestrahlte Zellen wurden nicht beeinträchtigt. In Cholesteatom-Zellkulturen war die immunhistochemische Färbung positiv für CK5, CK14 und EGFR. Im eingebetteten Cholesteatom-Gewebe wurden CK5 und CK14 in den basalen Schichten der Matrix lokalisiert, CK10 suprabasal, und EGFR in allen Schichten der Matrix und Perimatrix.

Die eingesetzten Laser und Absorptionsverstärker erwiesen sich als potentiell geeignete Instrumente einer lasergestützten Cholesteatom-Chirurgie. Die untersuchten Antikörper können aufgrund der z.T. unspezifischen immunhistochemischen Färbung eine selektive Cholesteatom-Zellmarkierung noch nicht

realisieren (Kreuzreaktion mit Mukosazellen). Zukünftigen Untersuchungen ist es vorbehalten, das Chromophor an einen spezifischen Antikörper zu koppeln, der exklusiv an ein einfach zugängliches, charakteristisches Cholesteatom-Oberflächenantigen bindet.

- 2.1.1. Caffier PP, Marzahn U, Franke A, Sudhoff H, Jovanovic S, Haisch A, Sedlmaier B. *Laser-assisted cholesteatoma surgery: technical aspects, in vitro implementation and challenge of selective cell destruction.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2008; 265(10):1179-1188.**

2.2. Diodenlaser-Muschelkaustik bei therapie-refraktärer Rhinitis medicamentosa

Die Rhinitis medicamentosa ist gekennzeichnet durch chronisch angeschwollene Nasenschleimhäute, meist verursacht durch den Missbrauch schleimhaut-anschwellender Nasentopika wie beispielsweise Privin® („Privinismus“). Unser Ziel war die Langzeit-Evaluation der ambulanten Lasermuschelkaustik bei anderweitig therapie-refraktärer Abhängigkeit von topischen Vasokonstriktiva.

In einer prospektiven klinischen Studie erhielten 42 Patienten mit evidenter Rhinitis medicamentosa unter videoendoskopischer Kontrolle eine standardisierte Laserbehandlung der hyperplastischen unteren Nasenmuscheln in Oberflächenanästhesie. Es wurde ein im optischen Fenster strahlender Diodenlaser verwendet, da er eine hohe Eindringtiefe und eine gute Ankopplung an die zahlreichen Gefäße des Muschelschwellkörpers hat. Postoperativ fanden Follow-up Untersuchungen nach 1 und 6 Wochen sowie nach 6 und 12 Monaten statt. Die Rhinomanometrie, endoskopische Fotodokumentationen, visuelle Analogskalen und die Erfassung der Vasokonstriktiva-Rückfallhäufigkeit dienten zur Beurteilung der objektiven und subjektiven Langzeit-Therapiewirksamkeit.

Die mittlere präoperative Abhängigkeit von topischen Vasokonstriktiva dauerte 5 ± 2 Jahre. Bezüglich des Lasereingriffs wurden weder relevante Blutungen noch andere perioperative Komplikationen beobachtet. Postoperative Ödeme verschwanden in der ersten Woche, die endonasale Krustenbildung innerhalb von 6 Wochen. Die visuellen Analogskalen (0-10) offenbarten sehr niedrige Werte für intraoperative Schmerzen (0,4) bei hoher postoperativer Patientenzufriedenheit

(7,4). Nach 6 Monaten zeigte sich die Nasenatmung statistisch signifikant verbessert, sowohl subjektiv (visuelle Analogskala von 2,9 auf 7,2) als auch objektiv (rhinomanometrisch von 250 auf 414 cm³/s Inspiration bei 150 Pascal). Insgesamt berichteten 88% der Patienten nach 6 Monaten (73% nach 12 Monaten) über ein dauerhaftes Ende des langjährigen, schleimhautabschwellenden Nasentopika-Abusus.

Die Ergebnisse belegen, dass bei therapie-refraktärer Rhinitis medicamentosa die ambulante Diodenlaser-basierte Reduktion der unteren Nasenmuscheln eine überaus effektive, sichere und gut tolerierte Behandlungsoption darstellt, die zu einer stabilen Besserung der Nasenatmung beiträgt und so die Abhängigkeit von topischen, langfristig schleimhautschädigenden Vasokonstriktiva dauerhaft durchbrechen kann.

2.2.1. Caffier PP, Frieler K, Scherer H, Sedlmaier B, Göktas Ö. *Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction on nasal obstruction and decongestant abuse. Am J Rhinol 2008; 22(4):433-439.*

2.3. Videoendoskopische Laserpolypektomie bei sinunasaler Rezidiv-Polyposis

Bei der rezidivierenden Polyposis nasi, der am häufigsten vorkommenden benignen intranasalen Raumforderung, handelt es sich um eine therapie-refraktäre Neubildung von gestielten oder flächenhaft aufsitzenden, ödematösen oder fibrotischen Schleimhautprotrusionen. Ziel dieser klinischen Arbeit waren Untersuchungen zum Erfolg einer kombinierten ambulanten, videoendoskopischen Diodenlaser-basierten Polypektomie mit postoperativ neuartiger, topischer Hochdosis-Kortikosteroid-Applikation bei anderweitig therapie-resistenter, chronischer Rhinosinusitis mit rezidivierender Polyposis nasi.

Präinterventionell gingen bei allen Patienten erfolglose endoskopische NNH-Revisionsoperationen (FESS) sowie eine prolongierte Anwendung von Mometason-Nasenspray (Nasonex®) voraus. Nach Randomisierung unterzogen sich von 31 Rezidiv-Polyposis-Betroffenen mit nasaler Obstruktion und olfaktorischer Dysfunktion insgesamt 19 Patienten einer Diodenlaser-Polypektomie in Oberflächenanästhesie. Nach der 1. postoperativen Woche erhielten sie Beclometason-Dipropionat Aerosol-Spray (BDPAS) zum täglichen intranasalen Gebrauch. Die übrigen 12 Studienpatienten bekamen nur die BDPAS-Medikation in äquivalenter Dosierung (1 Hub á 250 µg 2x täglich in beide Nasenlöcher = 1000 µg Tagesgesamtdosis). Nach 1, 6 und 12 Wochen sowie alle 3 Monate im Langzeit-Follow-up wurde die Therapiewirksamkeit prospektiv evaluiert anhand objektiver Parameter (Videoendoskopie, Fotodokumentation, Rhinomanometrie) sowie mittels subjektiver Bewertung über visuelle Analogskalen (nasale Obstruktion,

olfaktorische Dysfunktion, Patientenzufriedenheit).

Sowohl die Diodenlaser-Polypektomie als auch die Beclometason-Dipropionat Aerosol-Spray (BDPAS)-Applikation verliefen komplikationslos und wurden gut toleriert. Die kombinierte laserchirurgisch-medikamentöse Behandlung war der alleinigen BDPAS-Medikation überlegen. Es zeigten sich sehr niedrige visuelle Analogskalenwerte für intraoperativen Schmerz und Diskomfort bei hoher postoperativer Patientenzufriedenheit. Nach 6 Wochen waren die nasale Obstruktion und olfaktorische Dysfunktion subjektiv und objektiv signifikant verbessert ($p < 0.0005$). Innerhalb des Follow-up (1-4 Jahre, Median 32 Monate) entwickelten 21% der Patienten einen dauerhaft regressiven, 53% einen stabilen, und 26% einen unverändert rekurrent-progressiven Krankheitsverlauf.

Die endonasale Diodenlaser-Polypektomie stellt demnach bei therapie-refraktärer Polyposis nasi eine geeignete, minimal-invasive, sichere und bei Bedarf einfach re-applizierbare Behandlungsoption dar, die symptom-orientiert und effektiv die nasale Obstruktion und olfaktorische Dysfunktion verbessert sowie in Kombination mit einer hochdosierten, topischen BDPAS-Anwendung die Notwendigkeit „großer“ NNH-Eingriffe in ITN reduzieren kann.

- 2.3.1. Caffier PP, Neumann K, Enzmann H, Paschen C, Scherer H, Göktas Ö. *Endoscopic diode laser polypectomy and high-dose intranasal steroids in recurrent nasal polyposis. Am J Rhinol Allergy* 2010; 24(2):143-149.**

2.4. Endonasale Diodenlaserchirurgie bei therapie-resistenter Rhinitis allergica

Die allergische Rhinitis stellt ein großes globales Gesundheitsproblem dar, bei mehr als 600 Millionen Betroffenen weltweit und stark ansteigender Inzidenz. Trotz Vorhandenseins klarer allgemeiner Diagnostik- und Therapierichtlinien – u.a. von WHO (World Health Organisation), EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology), und GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) – besteht Unklarheit bezüglich empfehlenswerter Behandlungsstrategien in schweren Fällen mit Incompliance, Intoleranz, Kontraindikationen oder mangelnder Besserung der Beschwerdesymptomatik unter der üblichen antiallergischen Standardtherapie. Ziel dieser prospektiven Studie war die Beurteilung der endonasalen Laserchirurgie im Hinblick auf eine langfristige Verbesserung von nasaler Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen und Juckreiz bei o.g. Patientenklientel mit perennialer (pAR) und saisonaler (sAR) allergischer Rhinitis.

Insgesamt unterzogen sich 40 Patienten (20 pAR, 20 sAR) einem ambulanten videoendoskopischen Eingriff mit dem Diodenlaser. Die klinischen Untersuchungen erfolgten sowohl präoperativ als auch postoperativ im Rahmen der Follow-up Vorstellungen nach 1, 12 und 24 Monaten. Die Datenerfassung beinhaltete einerseits die Registrierung von objektiven Parametern mittels Videoendoskopie, Rhinomanometrie und Allergietests (Pricktest, Gesamt-IgE und Allergen-spezifisches IgE im Serum), andererseits die subjektive visuelle Analogskalenbasierte Patienteneinschätzung zur Beurteilung von operativem Eingriff, allergischer Symptomatik und postoperativer Gesamtzufriedenheit. Als zu-

sätzliches Zielkriterium wurde die erneute Notwendigkeit zur adjuvanten Einnahme der konventionellen, symptomatischen bzw. antiallergischen Begleitmedikation erfasst.

Die photothermische Ablation mit dem Diodenlaser diente bei 95% aller Patienten zur Verkleinerung der hyperplastischen unteren Nasenmuscheln, bei 40% zusätzlich zur Resektion von obstruierenden Septumpathologien (Leisten, Sporne), und bei 15% außerdem zur Verkleinerung massiv hyperplastischer mittlerer Nasenmuscheln. Postoperativ zeigte sich lediglich in 2 Fällen eine beträchtliche Restsymptomatik (95% Ansprechrate). Innerhalb des Follow-up verbesserten sich in beiden Patientengruppen sowohl die objektive, rhinomanometrisch gemessene Nasenatmung als auch die subjektiven visuellen Analogskalenwerte für nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen und Juckreiz signifikant ($p < 0.0005$). Die ausgeprägteste Verbesserung war für den Parameter nasale Obstruktion zu verzeichnen, initial stärker bei perennialer allergischer Rhinitis (pAR), aber langfristig dauerhafter bei saisonaler allergischer Rhinitis (sAR). Nach 2 Jahren hatten 30% sAR bzw. 40% pAR Patienten eine unterstützende Pharmakotherapie aufgrund rekurrenter nasaler Symptome wieder aufgenommen. Der allergische Grundzustand an sich blieb unverändert (Prick und in-vitro Tests).

Die ambulante endonasale Laserchirurgie scheint effektiv, sicher und gut tolerabel zur Therapie anderweitig behandlungs-resistenter pAR und sAR geeignet zu sein. Unsere Ergebnisse unterstützen eine aus der englischsprachigen Literatur bekannte prätherapeutische Unterteilung in "blocker" versus "sneezer and runner". Insbesondere pAR und sAR "blocker" scheinen vom Lasereingriff zu profitieren, resultierend in einer langanhaltenden Symptomreduktion mit komplettem Stopp oder verringerter Notwendigkeit zur Einnahme von Antiallergika.

- 2.4.1. Caffier PP, Scherer H, Neumann K, Lück S, Enzmann H, Haisch A. *Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: Impact on nasal obstruction and associated symptoms.* Lasers Med Sci 2011; 26(1):57-67.

2.5. Laser-assistiertes Shaping der Tuba auditiva bei chronischer Tubendysfunktion

Therapie-resistente Funktionsstörungen der Tuba auditiva Eustachii prädisponieren zu sekundären Mittelohrerkrankungen wie sekretorischer Otitis media, Adhäsivprozessen und chronischer Otitis media (COM) meso- bzw. epitympanalis, können aber auch ohne greifbare Mittelohrpathologie mit einem gestörten tympanalen Druckausgleich einhergehen. Bisherige Interventionen an der Tuba auditiva erwiesen sich als nicht hilfreich, während Tympanoplastiken oft ohne Einfluss auf die Tubenpathologie sind. So wird seit langem nach einer Therapie von Mittelohrerkrankungen gesucht, die die Ursache der Störung und nicht die Konsequenzen behebt.

Der Hauptaspekt dieser prospektiven klinischen Untersuchung lag in der Behandlung der therapie-resistenten, chronischen Eustachischen Tubendysfunktion durch einen minimal-invasiven transnasalen Diodenlasereingriff am epipharyngealen posterioren Tubenwulst. Primäres Augenmerk galt der Beurteilung, inwieweit eine derartige Laser-Tuboplastie durch Tuben-„Shaping“ hyperplastische Mukosa an der dorsalen Zirkumferenz des Tubenostiums dauerhaft abladiert und über eine resultierende Verbesserung der Mittelohrventilation sowohl die Tubenfunktion als auch die assoziierten otologischen Begleitsymptome bessert (gestörter tympanaler Druckausgleich, aurales Völle-/Druckgefühl, dumpfes Hören, Tinnitus).

Hierzu unterzogen sich insgesamt 31 Patienten mit chronischer Tubendysfunktion einer ambulanten Laser-Tuboplastie in Oberflächenanästhesie. Die Studienpopulation bestand aus 2 Gruppen: 16 Patienten mit perforiertem Trommelfell

(COM mesotympanalis) und 15 mit intaktem Trommelfell (sekretorische Otitis media, Adhäsivprozess, gestörter tympanaler Druckausgleich). Klinische Untersuchungen und Datenakquise fanden 2 Wochen vor dem Lasereingriff sowie 8 Wochen und 1 Jahr danach statt. Bei Patienten mit chronischer Otitis media (COM) wurde außerdem 10 Wochen postinterventionell eine Myringoplastik durchgeführt. Zur Auswertung dienten die transnasale Videoendoskopie, der ohrmikroskopische Befund, Tubenfunktions-tests (Valsalva-Manöver, passive Tubenöffnung), audio- und tympanometrische Messungen sowie visuelle Analogskalen zur Erfassung psychometrischer Aspekte.

Im Ergebnis resultierte die Laser-Tuboplastie in einer dauerhaften Volumenreduktion des Tubenwulstes. Die objektiven Parameter zeigten eine signifikante Verbesserung der Tubenfunktions-tests und der Mittelohrventilation bei 62% der Patienten nach 8 Wochen bzw. 66% nach einem Jahr. In beiden Patientengruppen konnte eine anhaltende Reduktion der Schalleitungsschwerhörigkeit erreicht werden. Die Tinnitus-Lautheit war bei den COM Patienten nach Myringoplastik signifikant verringert. Die visuellen Analogskalen zeigten eine sehr gute intraoperative Tolerabilität, bei deutlicher Verbesserung der Symptome gestörter tympanaler Druckausgleich und aurales Völle-/Druckgefühl, sowie hoher Langzeit-Gesamtzufriedenheit. Patienten, die nach dem Lasereingriff erfolgreich mittels Valsalva-Manöver eine Tubenbelüftung herbeiführen konnten, gaben höhere Werte hinsichtlich Zufriedenheit und Symptomverbesserung an als Patienten mit unverändert negativem Valsalva-Manöver. COM Patienten bewerteten Hörverbesserung und Zufriedenheit nach Laser-Tuboplastie und Myringoplastik größer als Patienten mit intakten Trommelfellen.

Die ambulante Laser-Tuboplastie stellt sich damit als geeignete Behandlungsoption

vor Revisions-Tympanoplastiken und bei allen untersuchten Mittelohrerkrankungen dar, die aus einer dauerhaft pathologischen Mittelohrventilation erwachsen. Die Laser-Tuboplastie-gestützte Ablation hyperplastischer Mukosa am nasopharyngealen dorsalen Tubenwulst erweist sich als effektiv in der Verbesserung der Funktion der Tuba auditiva und der assoziierten Symptome gestörter tympanaler Druckausgleich, aurales Völle-/Druckgefühl, und dumpfes Hören bei anderweitig therapie-resistenter, chronischer Eustachischer Tubendysfunktion.

- 2.5.1. Caffier PP, Sedlmaier B, Haupt H, Göktas Ö, Scherer H, Mazurek B. *Impact of laser Eustachian tuboplasty on middle ear ventilation, hearing and tinnitus in chronic tube dysfunction.* Ear Hear 2011; 32(1):132-139.**

3. Diskussion

Therapeutische Laseranwendungen sind seit Jahren in zahlreichen medizinischen Fachdisziplinen etabliert (z.B. [10;23;25;29;39;87;105;171]). In der HNO-Heilkunde haben unterschiedliche Laser unterschiedliche Arbeitsbereiche eröffnet. Der CO₂-Laser arbeitet im fernen Infrarotbereich, kann an ein Mikroskop angekoppelt werden und ermöglicht eine äußerst präzise, schneidende Chirurgie [3;4;150;151]. Ebenso wie andere Systeme mit Spiegelgelenkarmen ist er jedoch für endonasale Anwendungen weniger gut einsetzbar. Die Laser des sog. optischen Fensters (z.B. Dioden-, Nd:YAG-Laser) arbeiten weniger präzise, dafür aber mit einer hohen Eindringtiefe, sodass sie auch für tiefer liegende Pathologien und stark durchblutete Gewebe geeignet sind. Mit der Entwicklung flexibler Glasfasern für die Übertragung von Laserlicht wurden die Grundlagen für die zunehmend an Bedeutung gewinnenden, faser-gestützten endoskopischen Laseranwendungen geschaffen [34;155].

Diodenlaser im nahen Infrarotbereich kommen seit den 1980er Jahren in der klinischen Patientenversorgung zum Einsatz, wobei die initialen Anwendungen in der Ophthalmologie lagen [100]. Aufgrund der faser-gestützten Applikationsmöglichkeit, den vielfältigen unter Kapitel 1.4. (s. Seite 22) dargestellten Vorteilen, der kontinuierlichen Weiterentwicklung dieses Lasertyps bezüglich der Ausweitung des spektralen Emissionsbereichs (z.B. 414, 630, 780, 800, 810, 830, 940, 980 nm) und der Ausgangsleistung erwarb sich der Diodenlaser ein immer breiteres Anwendungsfeld in Medizin und Technik. Die Hauptindikationen der neuen

Hochleistungsdiodenlaser umfassen neben dem industriellen Gebrauch zur Materialbearbeitung und zum Pumpen anderer Laser mittlerweile auch den medizinischen Routineeinsatz in verschiedenen chirurgischen Disziplinen, wie z.B. Urologie, Dermatologie, ästhetisch-kosmetische Chirurgie, Ophthalmologie, Neurochirurgie, Thoraxchirurgie, Zahnmedizin, und zunehmend auch in der HNO [3;9;31;72;95;178]. In der vorliegenden kumulativen Habilitation wurden in verschiedenen, sowohl experimentell-labortechnischen als auch klinisch-praktischen Anwendungen neue Optionen zum Einsatz des Diodenlasers bei der Behandlung relevanter, schwer zu therapierender oto-rhinologischer Erkrankungen untersucht.

Die Veröffentlichung 2.1.1. beschäftigt sich mit der Evaluation des Diodenlasers hinsichtlich seiner Eignung für die Behandlung der chronischen Otitis media cholesteatomatosa zum Zweck einer Optimierung der chirurgischen Standardtherapie durch Verringerung der Rezidivhäufigkeit. Die wenigen bisher hierzu veröffentlichten Laser-Anwendungen beschreiben lediglich die direkte Vaporisation von Cholesteatom-Fragmenten [61;123;137]. Da der Laser bei dieser Art der Ablation nicht zwischen Cholesteatom und anderen Weichgewebsstrukturen unterscheiden kann, ist eine derartige Behandlung nicht nur unspezifisch, sondern birgt auch weiterhin die Gefahr, dass nicht-exponierte, residuale Cholesteatom-Zellen im Mittelohr persistieren können und Ausgangspunkt für die häufigen Rezidive sind [28;77;141]. Im Gegensatz dazu ist es unsere Idee, durch Ausnutzung photochemischer Effekte eine selektive, lokale Zerstörung von Cholesteatom-Tumorgewebe im Rahmen einer adjuvanten Laserbestrahlung zu erreichen, die direkt nach konventioneller Cholesteatom-Chirurgie einzeitig

durchgeführt werden kann. Die Zielstrukturen, d.h. postoperativ verbleibende, residuale Cholesteatom-Zellen, müssen dazu gezielt markiert, angefärbt und nachfolgend mit einem geeigneten Laser bestrahlt werden. Bei der Applikation in vivo kann die Laserstrahlung kreisförmig über eine von endaural vorgeschobene Laserfaser emittiert werden, um das gesamte Operationsgebiet intratympanal auf einmal mit abzudecken (s. Abb. 8). Diesbezüglich geeignet erscheinende Laser

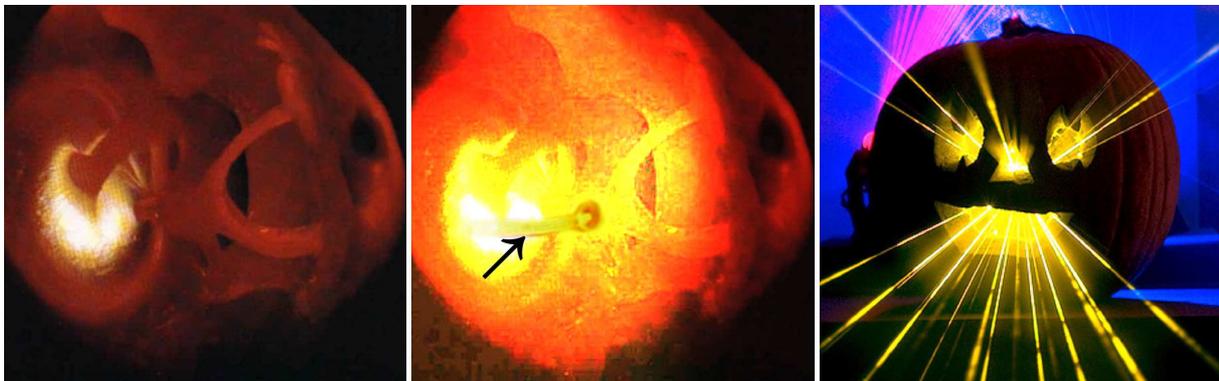


Abbildung 8: Prinzip einer zukünftigen Therapie bei rezidivierender chronischer Otitis media cholesteatomatosa.

Links: Felsenbeinpräparat des Mittelohres mit Blick von der Tuba auditiva. Durch die komplexe Architektur des Mittelohres können sich Cholesteatom-Zellverbände dem Blick und der Therapie (chirurgische Entfernung) entziehen.

Mitte: Über das intratympanale Einbringen einer präparierten, auch seitlich abstrahlenden Laserfaser (↗) wird der gesamte Mittelohrraum ausgeleuchtet. Nach vorheriger Applikation eines geeigneten Photosensitizers kann sich eine photodynamische Wirkung überall entfalten.

Rechts: Beispielhafte Ausleuchtung eines ausgehöhlten Kürbises durch eine ubiquitär abstrahlende Laserlichtapplikation: Prinzip der kurativen endoluminalen Behandlung pathologischer Gewebeveränderungen durch Bestrahlung endoskopisch zugänglicher Hohlräume.

haben eine Wellenlänge zwischen 400 und 1.000 nm, eine oberflächliche Eindringtiefe (Sub-/Millimeterbereich) sowie die Fähigkeit, an ein spezifisches Chromophor koppeln zu können. Zuvor systemisch oder lokal (transtympanal) zu applizierende, absorptionsverstärkende Photosensibilisatoren sollten sich

bevorzugt im Cholesteatom-Gewebe anreichern und nach deren Aktivierung durch Laserlicht zu einem zytotoxischen Effekt führen. Der Wirkungsmechanismus entspricht einer Photodynamischen Therapie (PDT), bei der das Prinzip der semi-selektiven, lichtinduzierten Gewebedestruktion unter Erhalt der anatomischen und physiologischen Integrität ausgenutzt wird [103].

Im ersten Teil unserer Studie wurde der photodynamische Effekt auf intraoperativ gewonnene Cholesteatom-Monolayer-Zellkulturen untersucht, die in vivo mit verschiedenen Absorptionsverstärkern gefärbt und anschließend mit Argon- und Diodenlasern bestrahlt wurden. Sämtliche verwendeten Absorptionsverstärker (Neutralrot, Fluoresceindiaceat, Indocyaningrün) waren nicht-toxische Farbstofflösungen, deren Absorptionsspektren im Bereich der jeweiligen Laser-Emissionsspektren lagen. In der Literatur findet man verschiedene Chromophore, die zur Verstärkung der Laserwirkung im Rahmen der PDT benutzt werden können. Bekannte Photosensibilisatoren sind z.B. Hämatoporphyrinderivate, Phthalocyanine oder die 5-Aminolävulinsäure [17;86;109]. Die therapeutische Wirkung ist vielfältig und beruht darauf, dass die spezielle Wellenlänge des Laserlichts die Farbstoffmoleküle in einem engen Frequenzband anregt, die ihre Energie an den im Umfeld gelösten Sauerstoff weitergeben, der dadurch in einen reaktionsfreudigen Singulett-Zustand überführt wird [117]. Dieser Sauerstoff würde bei intratympanaler Anwendung sowohl die Cholesteatom-Zellen als auch die Zellwände von Keimen schädigen und somit gleichzeitig als Breitband-Antiseptikum wirken [48;99]. Aufgrund der beim Cholesteatom gehäuft auftretenden bakteriellen Superinfektion, z.B. mit *Pseudomonas aeruginosa*, wäre dieser zusätzliche bakterizide Effekt außerordentlich willkommen [15]. Vergleichbar intraoralen Anwendungen

könnte zudem die Matrix des Biofilms geschädigt werden, was im Sinne einer photodynamischen antimikrobiellen Chemotherapie die Nachhaltigkeit der Keimdesinfektion stark erhöht [83;119;169]. Eine vorübergehende lokale Entzündungsreaktion ist essentieller Therapiebestandteil und führt Zytokinvermittelt zu einer längerfristigen immunologischen Stabilisierung [50;85;154]. In unserem Versuchsansatz betrug die mittels Zytotoxizitätsmessungen quantifizierte Schadensmenge bis zu 92% aller gefärbten und bestrahlten Cholesteatom-Zellen, während ungefärbte bestrahlte Zellen nicht beeinträchtigt waren. Die eingesetzten Laser und Absorptionsverstärker erscheinen somit als potentiell geeignete Instrumente einer zukünftigen lasergestützten Cholesteatom-Chirurgie.

Im zweiten Teil zur Realisierung einer selektiven Zerstörung von Cholesteatom-Zellen wurde deren spezifische Antikörper-vermittelte Markierung bzw. Anfärbbarkeit im Vergleich zu Mittelohrmukosa-Zellen evaluiert. Die Auswahl fiel wegen der in der Literatur beschriebenen Spezifität für Plattenepithel auf die Zytokeratine CK5, CK10 und CK14 als intrazelluläre Marker [14;92;93;110], sowie auf den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR als extrazellulärer Marker aufgrund seiner Überexpression in vielen epithelialen Tumoren [16;66;128]. Im Paraffin-eingebetteten Cholesteatom-Gewebe wurden CK5 und CK14 in den basalen Schichten der Matrix lokalisiert, CK10 suprabasal, und EGFR in allen Schichten der Matrix und Perimatrix. In Cholesteatom-Zellkulturen war die immunhistochemische Färbung positiv für CK5, CK14 und EGFR. Arriaga & Dixon [5] zeigten ein gehemmtes Wachstum von Keratinozytenkulturen durch den Zusatz eines monoklonalen Antikörpers gegen CK10 und postulierten eine mögliche therapeutische Relevanz in der Behandlung postoperativ residualer Cholesteatom-Zellen. Im

Gegensatz dazu konnten unsere immunhistochemischen Ergebnisse CK10 nicht als besonders geeigneten Epithelzellmarker in dedifferenzierten Cholesteatom-Zellkulturen bestätigen. Insgesamt waren unsere untersuchten Antikörper aufgrund der partiell unspezifischen immunhistochemischen Färbung (Kreuzreaktion mit Mukosazellen) nicht geeignet, eine selektive Cholesteatom-Zellmarkierung zu realisieren. Die genaue Ursache für den Nachweis der Marker in der Mukosa ist unklar, wobei auch andere Studien vergleichbare Ergebnisse erbrachten [14;92]. Ein Erklärungsansatz liegt möglicherweise anamnestisch in den häufig wiederkehrenden Mittelohrinfektionen begründet, wodurch die Proteinexpression der Mukosazellen verändert worden sein könnte.

Generell werden Laseranwendungen im Rahmen der Photodynamischen Therapie (PDT) derzeit in verschiedenen Fachbereichen vor allem zur palliativen und kurativen Tumorthherapie eingesetzt [12;23;55;164;170]. Liegt die Zukunft dieser Methode angesichts der limitierten Eindringtiefe des therapeutischen Laserlichts einerseits in der kurativen Behandlung frühmaligner Gewebeveränderungen der Haut und endoskopisch zugänglicher Hohlorgane, zeigt unsere dargestellte Anwendungsvision, dass sich für die PDT auch bei nicht-onkologischen Krankheitsbildern vielversprechende neue Einsatzbereiche eröffnen können. Für eine zukünftige Realisierbarkeit als Therapieoption beim Cholesteatom bleibt es weiterführenden Untersuchungen vorbehalten, das Chromophor an einen spezifischen Antikörper zu koppeln, der ausschließlich an ein charakteristisches Cholesteatom-Oberflächenantigen bindet.

In den Veröffentlichungen 2.2.1 bis 2.5.1 lag das Hauptaugenmerk darin, bei den

beschriebenen, anderweitig therapie-resistenten bzw. -refraktären Erkrankungen die photothermischen Effekte des Diodenlasers auszunutzen, um im operativen Einsatz direkt am Patienten über eine Beseitigung der zugrundeliegenden Pathologien eine Verbesserung der jeweiligen assoziierten Symptome zu erreichen. Präoperativ zu beachtende, besondere Schwierigkeiten hinsichtlich der geplanten minimal-invasiven ambulanten Anwendungen im oto-rhinologischen Bereich bestanden in der erschwerten Zugänglichkeit, Enge und ausgeprägten Schmerzempfindlichkeit dieses Gebietes. Allen 4 Studien gemeinsam waren daher spezielle methodische Charakteristika, z.B. die in den Veröffentlichungen ausgeführte, größtenteils schmerzfreie Durchführung der Operationen unter „spritzenfreier“ Oberflächenanästhesie am wachen Patienten (s. Seiten 42, 51, 62, 76). Eine weitere Besonderheit bestand in der endonasalen Nutzung des Laserschafts nach Scherer [136]. Dieses Handstück ist ein eigens designeter 3-kanaliger Applikator, der platzsparend oben die Laserfaser, mittig das austauschbare Endoskop und unten einen Absaugkanal integriert, wodurch das Instrumentarium im Operationsgebiet auf ein Minimum reduziert wird und eine Ein-Hand-Operation ermöglicht wird (s. Abb. 9). Das starre Rhinoskop (2,7 mm Außendurchmesser, 25° Winkeloptik) wurde mit einer Kaltlichtquelle und einem videoendoskopischen Kameraaufsatz verbunden und an einen LCD-Monitor angeschlossen. Das laserchirurgische Vorgehen konnte dadurch online über das endoskopische Bild auf dem Bildschirm verfolgt und digital auf DVD aufgezeichnet werden. Unsere Erfahrungen bestätigten die positiven Erkenntnisse aus anderen Studien, wonach die Videodokumentation über den Monitor zahlreiche Vorteile besitzt: der Operateur hat eine bessere Übersicht, eine gute visuelle Kontrolle der Laser-Gewebe-Interaktion und eine ergonomische Arbeitshaltung, der Patient (und auch

der lernende Ausbildungsassistent) kann „live“ die Vorgänge nachvollziehen, die Befunde und der Eingriff können später objektiv ausgewertet und verglichen werden [6;33;118;163].

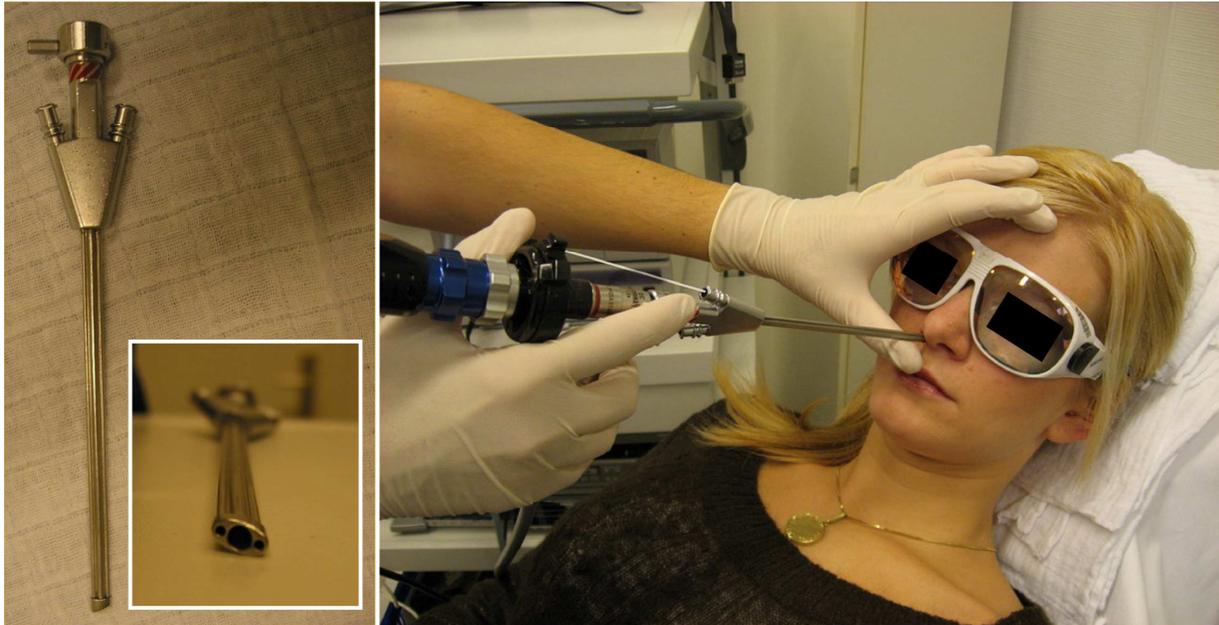


Abbildung 9: Endonasale faser-gestützte Applikation des Diodenlasers.

Links: Laserschacht nach Scherer [136], der platzsparend drei Kanäle für die Laserfaser (kranial), das Endoskop (medial), und den Absaugkanal (kaudal) beinhaltet. *Rechts:* Intraoperative Ansicht mit dem Daumen als Führungsstütze für den Schaft.

Die mikro- und endoskopische Chirurgie sind als moderne Verfahren bei der Therapie vieler HNO-Erkrankungen etabliert [2;37;133;148;160;167]. Aufgrund der starken Blutungsneigung des Schleimhaut- und Schwellkörpergewebes können chirurgische Eingriffe im oto-rhinologischen Bereich jedoch mit größeren Schwierigkeiten assoziiert sein. Die resultierende schlechte Übersicht kann zu ungenauem Arbeiten führen und postoperativ mit mehrtägigen endonasalen Tamponaden einhergehen, verbunden mit vermehrtem Aufwand für den Arzt und hohen Unannehmlichkeiten für den Patienten [56;113;142]. Ein Vorteil des eingesetzten

Diodenlasers ist daher, dass die Wellenlänge von 830 nm gut von Wasser und Hämoglobin absorbiert wird (s. Abb. 5). Im Vergleich zum CO₂-Laser zeigt sich eine weitaus bessere Hämostase für ein blutungsfreies Operieren, sogar bei hämorrhagischen Strukturen wie Polypen oder Hämangiomen [32;51;108;129]. Da blutungsarm operiert werden kann, besteht immer ein optimaler Überblick über den operativen Situs, was ein äußerst präzises Arbeiten ermöglicht. Aufgrund der koagulierenden Wirkung und der Möglichkeit mikrochirurgisch feiner Schnitte eignet sich der Diodenlaser sehr gut für eine minimal-invasive und atraumatische Weichteilchirurgie, bei der im Vergleich zum konventionell-operativen Vorgehen auf traumatisches Präparieren, zusätzliche Nähte, sowie Blutstillung durch Tamponaden verzichtet werden kann [7;38;106;140]. Erstrebenswert ist zudem die maximale Erhaltung des umliegenden nicht-pathologischen Schleimhautgewebes. Alle unsere Lasereingriffe wurden deshalb faser-gestützt in Kontakttechnik mit einer präkonditionierten, an der Faserspitze angeschwärzten Glasfaser durchgeführt, um bei hoher oberflächennaher Laserwirkung das Risiko einer Schädigung benachbarter oder tieferliegender Bereiche zu minimieren. Mit den flexiblen und dünnen Lichtwellenleitern ist außerdem ein taktiles Feedback sowie ein optimaler Zugang zu allen Bereichen der Nase gewährleistet, auch zu anatomisch schwierigen Stellen. Die thermische Eindringtiefe ist im Vergleich zum Nd:YAG Laser geringer, was auch an kritischen Strukturen ein präzises und sicheres Arbeiten mit größtmöglicher Schonung umliegenden Gewebes ermöglicht [69;74;156;174]. Generell bestätigten unsere Ergebnisse, dass sich mit dem Diodenlaser aufgrund dessen idealer Laser-Gewebe-Wechselwirkung exakte Exzisionen, Inzisionen sowie die Vaporisation von hyperplastischem und tumorösem Gewebe effektiv und nebenwirkungsarm durchführen lassen.

Insgesamt umfassen die Veröffentlichungen 2.2.1. bis 2.5.1. den prospektiven Einschluss von 146 anderweitig frustran behandelten Patienten. Die ersten Probanden wurden ab 2004 rekrutiert, ein- oder beidseitig den jeweiligen chirurgischen Operationen mit dem Diodenlaser unterzogen, und über Jahre hinweg langfristig nachbetreut. In den Untersuchungen bei 42 Patienten mit therapie-refraktärer Rhinitis medicamentosa (Veröffentlichung 2.2.1.) basierte der therapeutische Lasereinsatz vor allem auf Koagulation und Laser-Kauterisation der durch topischen Vasokonstriktiva-Abusus hyperplastischen unteren Nasenmuscheln. Auch bei den 33 Patienten mit rezidivierender Polyposis nasi (Veröffentlichung 2.3.1.) sowie den 31 Patienten mit chronischer Tubendysfunktion (Veröffentlichung 2.5.1.) wurden mit der Laserpolypektomie bzw. Laser-Tuboplastie zwei Verfahren angewendet, bei denen abladierende, vaporisierende bzw. laser-schneidende Aspekte der Weichgewebschirurgie im Vordergrund standen. Die 40 Patienten mit therapieresistenter allergischer Rhinitis (Veröffentlichung 2.4.1.) unterzogen sich im Rahmen der endonasalen Septumchirurgie zusätzlich einer thermomechanischen Ablation von obstruierenden, knorpeligen und knöchernen Pathologien. Unabhängig von der Art und Tiefe des abgetragenen Gewebes wurden die durchgeführten Laserbehandlungen subjektiv ausgezeichnet toleriert, vergleichbar psychometrischen Resultaten aus der Literatur (z.B. [60;111;136]). In allen unseren Studien offenbarten die visuellen Analogskalen unabhängig vom jeweiligen genauen Einsatzort sehr niedrige Werte für intraoperative Schmerzen oder Diskomfort bei hoher postoperativer Patientenzufriedenheit. Die lokale endonasale Oberflächenanästhesie am wachen Patienten erwies sich der Infiltrationsanästhesie deutlich überlegen, was den Vorteil topischer Anästhetika in anderen Einsatzgebieten bestätigt [22;58;78;179].

Sämtliche Lasereingriffe gingen generell weder mit Blutungen noch anderen relevanten perioperativen Komplikationen einher, vergleichbar den Ergebnissen anderer Laserstudien [45;68;89;147]. Aufgrund des postoperativ erhöhten Infektionsrisikos sollte unseres Erachtens nach bei der Hartgewebeschirurgie mit möglicherweise freiliegenden Knorpel- oder Knochenarealen auf eine antibiotische Abschirmung nicht verzichtet werden. Demgegenüber zeigte der Heilungsprozess in unseren Veröffentlichungen 2.2.1. bis 2.5.1., dass die minimal-invasive Weichgewebeschirurgie mit dem Diodenlaser nicht mit einem erhöhten Risiko lokaler Infektionen assoziiert ist. Im Gegensatz zu der bisher üblichen Lehrmeinung vertreten wir deshalb die Ansicht, dass hierbei auf eine generelle perioperative, lokale oder systemische Antibiotikaphylaxe verzichtet werden kann [70;147]. Die unter der Karbonisationszone befindliche Koagulationsschicht scheint bei anderweitig Immungesunden ausreichend vor dem Eindringen von Keimen zu schützen. Sie realisiert bei Anwendungen am Weichgewebe (Nasenmuscheln, Polyposis nasi, Tuba auditiva) einen sterilen Wundverschluss, wandelt sich nach endonasaler Krustenbildung in nekrotisches Gewebe um und löst sich vom darunter liegenden gesunden Gewebe innerhalb von ca. 4 bis 6 Wochen. In diesem Zeitraum kam es auch bei allen Patienten mit postinterventionell freiliegendem Septumknochen (nach Sporn- oder Leistenabtragung) zu einer problemlosen Re-Epithelialisierung. Osteonekrosen des Os turbinale oder des Septumknochens nach Diodenlasereingriffen haben wir bisher nicht beobachtet. Im Gegensatz dazu führt freiliegender Knochen nach konventioneller Septumchirurgie wesentlich häufiger zu Komplikationen wie z.B. Perforationen [127;138;139]. Das außerhalb der Nekrosezone befindliche geschädigte Gewebe des Ödembereichs erholt sich wieder, was je nach Ausmaß der thermischen Schädigung der Versorgungsgefäße

unterschiedlich lange dauern kann. Nach Muschel-, Polypen- und Tubenchirurgie verschwanden die postoperativen Ödeme im allgemeinen in der ersten Woche.

Im Ergebnis zeigten sich die wesentlichen objektiven und subjektiven Parameter der Erfolgskontrolle im postinterventionellen Follow-up signifikant verbessert, vor allem die nasale Obstruktion (Veröffentlichungen 2.2.1. bis 2.4.1.), die olfaktorische Dysfunktion (Veröffentlichung 2.3.1.), die nasale Allergie-Symptomatik (Veröffentlichung 2.4.1.), sowie die Mittelohrventilation (Veröffentlichung 2.5.1.). Weitere spezielle, krankheitsspezifische Problematiken konnten in der Mehrzahl der Patienten langfristig behoben oder zumindest deutlich verbessert werden. So verzeichneten 73% der Patienten mit Rhinitis medicamentosa nach einem Jahr ein seit der Operation anhaltendes Ende ihres langjährigen topischen Vasokonstriktiva-Abusus infolge der laserchirurgischen, schrumpfungsbedingten Schwellkörperverkleinerung. Bei therapie-refraktärer Polyposis nasi entwickelte sich innerhalb des Follow-up von durchschnittlich 32 Monaten nach Diodenlaser-Polypektomie und konsekutiver hochdosierter Anwendung von Beclometason-Dipropionat Aerosol-Spray bei 74% der Patienten eine dauerhaft regressive oder stabile Symptomatik, während bei lediglich 26% der unverändert rekurrent-progressive Krankheitsverlauf persistierte. Auch bei therapie-resistenter allergischer Rhinitis kam es nach endonasaler Laserintervention zu einem langfristigen Benefit im Hinblick auf die Parameter nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Sternutatio und Pruritus, wobei nach 2 Jahren 30% der saisonal bzw. 40% der perennial betroffenen Patienten aufgrund wiederkehrender nasaler Symptome bei an sich unverändertem allergischen Grundzustand eine unterstützende, symptomatische Pharmakotherapie aufgenommen hatten [1]. Bei chronischer Dysfunktion der Tuba auditiva

Eustachii resultierte die Laser-Tuboplastie in einer Volumenreduktion des Tubenwulstes, was sich bei 66% der Patienten nach einem Jahr in positiven Ergebnissen der Tubenfunktions-tests sowie in einer dauerhaften Verbesserung assoziierter Symptome bemerkbar machte (z.B. aurales Völle-/Druckgefühl, gestörter tympanaler Druckausgleich, Schalleitungshörminderung).

In Zusammenschau der Ergebnisse kam es somit bei allen untersuchten Krankheitsentitäten in den meisten Fällen nach therapeutischer Diodenlaserbehandlung zu einer Stabilisierung bzw. langfristigen Befundverbesserung, und damit zu einer Bestätigung sämtlicher unter Kapitel 1.4. formulierten Arbeitshypothesen. Neben der Photodynamischen Therapie und biostimulierenden Niedrigenergie-Lasern scheinen demnach ebenso ablativ Laseranwendungen unter bestimmten Voraussetzungen einen bakteriziden, heilungsfördernden, immunmodulierenden Effekt zu haben [11;18;21;65]. Höchstwahrscheinlich vermag die von photothermischen Lasern generierte Wärme über eine Modulation der Hitzeschockantwort zu einem vorübergehend veränderten Zellmetabolismus zu führen. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass HSP 70 nach Lasereinwirkung überexprimiert wird, was Auswirkungen auf verschiedene Wachstumsfaktoren wie TGF- β hat [144;175]. TGF- β spielt eine zentrale Rolle bei der Regeneration, Inflammation und Immunreaktion; es moduliert die Proliferation, Apoptose, Aktivierung und Differenzierung der Zellen [80]. Zu den diesbezüglich benefitären Effekten nach photothermischer Lasereinwirkung zählen demnach die Stimulierung der extrazellulären Kollagen- und Matrixsynthese durch Fibroblasten, die Angiogenese, der Schutz früher thymischer T-Zellen vor dem Zelltod, sowie die Regulation ausgereifter T-Zellen und Makrophagen [27;36]. Sollten trotz dieser

immunmodulierenden Effekte die spezifischen klinischen Beschwerdesymptomatiken früher oder später wieder auftreten, sind Re-Applikationen der jeweiligen beschriebenen Lasereingriffe meist problemlos möglich. Beispielsweise kann eine Diodenlaser-Muschelkaustik ohne weiteres mehrfach durchgeführt werden und so den Betroffenen über Jahre eine freie Nasenatmung ermöglichen – eine bei der Geringfügigkeit der Intervention (Oberflächenanästhesie, ambulanter Eingriff) sehr günstige Option. Ein weiteres interessantes Einsatzgebiet ist die chronische Schwangerschaftsrhinopathie, die unter der Therapie mit Naturheilmitteln unvermindert anhält und nicht mit Vasokonstriktiva behandelt werden kann. Neben einer gesteigerten Lebensqualität durch die deutlich erleichterte Nasenatmung kann bei den Schwangeren auf diese Art und Weise auch der Entwicklung von Sinusitiden und deren Komplikationen vorgebeugt werden. Aufgrund der vielfältigen positiven Wirkungen des Diodenlasers zeigte sich die resultierende Lebensqualität auch bei allen unter 2.2.1. bis 2.5.1. veröffentlichten, anderweitig therapie-resistenten bzw. -refraktären Krankheitsentitäten langfristig deutlich gebessert, vergleichbar den Ergebnissen anderer Laserstudien [70;131;157;162].

4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden in experimentell-labortechnischen und klinisch-praktischen Anwendungen neue Optionen zum Einsatz des Diodenlasers in der Behandlung anderweitig therapie-resistenter bzw. -refraktärer oto-rhinologischer Erkrankungen untersucht. Im Alltag des HNO-Arztes haben in diesem Bereich insbesondere die rezidivierende Otitis media chronica cholesteatomatosa (Cholesteatom), die Rhinitis medicamentosa, die rezidivierende Polyposis nasi, die therapie-resistente allergische Rhinitis, und die chronische Tubendysfunktion eine besondere Bedeutung, da es sich hierbei um vergleichsweise häufige, in vielen Fällen sehr schwer zu heilende bzw. langjährig frustran therapierte Erkrankungen mit hohem individuellem Leidensdruck und bedeutsamer medizinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz handelt.

Medizinische Diodenlaser zeichnen sich durch eine Vielzahl von Eigenschaften aus, die sie dem konventionell-operativen Vorgehen überlegen machen: sie ermöglichen ambulante, atraumatische, minimal-invasive, schnelle und blutungsfreie Operationen, verkürzte Anästhesiedauern, weniger postoperative Ödeme und Schmerzen, sowie eine gute spontane Epithelialisierung von postinterventionellen Gewebedefekten. Zudem bestehen wesentliche Vorteile gegenüber anderen Lasersystemen. Diodenlaser sind die derzeit kompaktesten Laser, dadurch leicht und tragbar, haben eine bequeme und geringe Energiezufuhr durch elektrischen Strom, erreichen hohe elektrisch/optische Wirkungsgrade, besitzen eine sehr hohe Lebensdauer, zählen zu den preiswertesten Lasern, sind geeignet für den Puls- und

Dauerbetrieb, und ermöglichen Einkopplung und Transport der Strahlung in Lichtleitkabeln mit taktilem Feedback am Zielgewebe. Während beim Cholesteatom photochemische Laser-Gewebe-Wechselwirkungsprozesse ausgenutzt werden sollten, erfolgte bei den übrigen Krankheitsentitäten die photothermische Ablation der jeweiligen assoziierten bzw. zugrundeliegenden Pathologien.

Bei der Otitis media chronica cholesteatomatosa (2.1.1.) erwiesen sich die eingesetzten Laser und Absorptionsverstärker als potentiell geeignete Instrumente einer lasergestützten Cholesteatomchirurgie. Die dargestellten Verfahren führten in vitro zu einer Zerstörung von bis zu 92% aller gefärbten und bestrahlten Cholesteatom-Zellen, während ungefärbte bestrahlte Zellen nicht beeinträchtigt wurden. Mit den verwendeten Antikörpern war jedoch aufgrund von Kreuzreaktionen mit Mukosazellen keine selektive Zellmarkierung zu erzielen. Für eine zukünftige Realisierbarkeit einer postoperativ durchgeführten, selektiven Laserbestrahlung residualer Cholesteatomzellen zur Senkung der Rezidivrate bleibt es weiterführenden Untersuchungen vorbehalten, das Chromophor an einen spezifischen Antikörper zu koppeln, der ausschließlich an ein charakteristisches Cholesteatom-Oberflächenantigen bindet.

Bei Patienten mit therapie-refraktärer Rhinitis medicamentosa (2.2.1.) führte die Diodenlaser-basierte Reduktion der infolge Tachyphylaxie und „rebound“-Schwellung hyperplastischen unteren Nasenmuscheln zu einer langfristigen Besserung der nasalen Obstruktion. Dank der optimierten Nasenatmung konnte in der großen Mehrzahl der Fälle die psychophysische Abhängigkeit von abschwellenden Nasentopika („Privinismus“) durchbrochen und eine dauerhafte

Heilung vom schleimhautschädigenden topischen Vasokonstriktiva-Abusus erreicht werden.

Bei rezidivierender Polyposis nasi (2.3.1.) erwies sich die Diodenlaser-Polypektomie als hilfreich, die Hauptsymptome Nasenatmungsbehinderung und Dys-/Anosmie durch eine optimierte Ventilation bzw. die Freilegung der Polypen-verlegten Rima olfactoria deutlich zu verbessern. In Kombination mit einer hochdosierten, topischen Beclometason-Dipropionat-Anwendung resultierte bei den meisten Patienten eine langfristige Stabilisierung des Lokalbefundes. Neben einer Steigerung der Lebensqualität besteht dank der problemlosen minimal-invasiven Re-Applikationsmöglichkeit dieser Behandlungsoption die Aussicht, „große“ NNH-Eingriffe in Vollnarkose herauszuzögern bzw. zu reduzieren.

Bei Patienten mit schwerer saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis (2.4.1.) ließen sich mittels endonasal-laserchirurgischer Abtragung hyperplastischer Nasenmuscheln und obstruierender Septumpathologien alle typischen Allergie-assoziierten nasalen Symptome bessern, insbesondere Obstruktion und Rhinorrhoe. Risikoreiche Daueranwendungen von topischen Vasokonstriktiva und systemischen Kortikosteroiden können vermieden werden, da mit dieser Therapieoption bei insuffizienter oder kontraindizierter antiallergischer Standardtherapie ein guter Behandlungserfolg zu erzielen ist.

Bei therapie-resistenter chronischer Tubendysfunktion (2.5.1.) mit gestörtem tympanalen Druckausgleich ermöglichte die Laserablation am epipharyngealen Tubenostium eine dauerhafte Verbesserung der Mittelohrventilation, der

assoziierten otologischen Symptome (z.B. Ohrendruck, Hörminderung, Tinnitus) sowie der Lebensqualität. Bei Patienten mit Trommelfellperforation konnte aufgrund der präoperativen Lasertuboplastie die Erfolgsrate hörverbessernder Tympanoplastiken gesteigert werden. Mittels Diodenlaser-assistiertem Tuben-shaping lassen sich in vielen Fällen die kausalen Ursachen direkt an der Tuba auditiva, und nicht mehr nur die Folgen der sekundär resultierenden Mittelohrerkrankungen beheben.

Insgesamt konnten alle eingangs aufgestellten Arbeitshypothesen im wesentlichen bestätigt werden. Generell zeigten die dargestellten Ergebnisse, dass sich mit dem Diodenlaser aufgrund dessen idealer Laser-Gewebe-Wechselwirkungen verschiedenste hyperplastische und tumoröse Gewebeveränderungen effektiv und nebenwirkungsarm therapieren lassen. Die fasergestützte Applikation mittels Laserschaft nach Scherer zeichnet sich durch ihre vielfältigen, ambulant durchführbaren, minimal-invasiven Einsatzmöglichkeiten aus, durch die kausal oder symptom-orientiert die jeweiligen zugrundeliegenden Pathologien beseitigt bzw. die klinisch-assoziierten Beschwerdesymptomatiken langfristig verbessert werden können. Je nach medizinischer Indikation und darauf ausgerichteter photochemischer oder photothermischer Art der Anwendung ließen sich hervorragende vaporisierende, koagulierende, hämostatische, aber auch zytotoxische und immunmodulatorische Effekte erzielen. Der Diodenlaser erwies sich insgesamt als überaus geeignete, sichere und gut tolerierte Behandlungsoption bei den verschiedenen dargestellten, anderweitig therapie-resistenten bzw. -refraktären oto-rhinologischen Erkrankungen.

5. Literaturverzeichnis

1. Albegger K (1990) Symptomatische Therapie der allergischen Rhinitis. *Laryngorhinootologie* 69: 613-620
2. Ali MS (2008) Microscopic transtracheal repair of migrating tracheoesophageal fistula. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37: 794-798
3. Ambrosch P (2003) Laser im oberen Aerodigestivtrakt bei bösartigen Erkrankungen. *Laryngorhinootologie* 82 Suppl 1: S114-S143
4. Ambrosch P (2007) The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15: 82-88
5. Arriaga MA, Dixon P (1998) Cytotoxicity of cytokeratin monoclonal antibody against keratinocytes: a possible therapeutic adjunct for cholesteatoma? *Am J Otol* 19: 26-29
6. Ayad T, Peloquin L, Prince F (2005) Ergonomics in endoscopic sinus surgery: systematic review of the literature. *J Otolaryngol* 34: 333-340
7. Bajaj Y, Pegg D, Gunasekaran S, Knight LC (2010) Diode laser for paediatric airway procedures: a useful tool. *Int J Clin Pract* 64: 51-54
8. Bäuerle D (2008) *Laser. Grundlagen und Anwendungen in Photonik, Technik, Medizin und Kunst*. Berlin: Wiley-VCH
9. Bergler W (2003) Laser in der Mundhöhle und im Oropharynx. *Laryngorhinootologie* 82 Suppl 1: S77-S88
10. Berlien HP, Muller G, Waldschmidt J (1990) Lasers in pediatric surgery. *Prog Pediatr Surg* 25: 5-22
11. Bessler C, Haisch A, Jovanovic S, Sedlmaier B (2009) Die CO₂-Laser-assistierte Perforationsanfrischung bei persistierender Trommelfellperforation. Eine Alternative zu konventionellen operativen Vorgehensweisen. *HNO* 57: 1185-1192
12. Biel M (2006) Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers. *Lasers Surg Med* 38: 349-355
13. Boyd RW (2008) *Nonlinear Optics*. Amsterdam: Academic Press
14. Broekaert D, Cornille A, Eto H, Leigh I, Ramaekers F, Van Muijen G, Coucke P, De Bersaques J, Kluyskens P, Gillis E (1988) A comparative immunohistochemical study of cytokeratin and vimentin expression in middle ear mucosa and cholesteatoma, and in epidermis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 413: 39-51
15. Brook I (1995) Role of anaerobic bacteria in chronic otitis media and cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 31: 153-157

16. Bujia J, Kim C, Holly A, Sudhoff H, Ostos P, Kastenbauer E (1996) Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human middle ear cholesteatoma: an analysis of protein production and gene expression. *Am J Otol* 17: 203-206
17. Camerin M, Rello-Varona S, Villanueva A, Rodgers MA, Jori G (2009) Metallo-naphthalocyanines as photothermal sensitizers for experimental tumours: in vitro and in vivo studies. *Lasers Surg Med* 41: 665-673
18. Capon A, Mordon S (2003) Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol* 4: 1-12
19. Capon MR, Docchio F, Mellerio J (1988) Nd:YAG laser photodisruption: an experimental investigation on shielding and multiple plasma formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226: 362-366
20. Carruth JA (1983) The role of lasers in otolaryngology. *World J Surg* 7: 719-724
21. Chan Y, Lai CH (2003) Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 18: 51-55
22. Chen JZ, Alexiades-Armenakas MR, Bernstein LJ, Jacobson LG, Friedman PM, Geronemus RG (2003) Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the S-Caine Peel for induction of local anesthesia before long-pulsed Nd:YAG laser therapy for leg veins. *Dermatol Surg* 29: 1012-1018
23. Choudhary S, Nouri K, Elsaie ML (2009) Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci* 24: 971-980
24. Choy DS (1988) History of lasers in medicine. *Thorac Cardiovasc Surg* 36 Suppl 2: 114-117
25. Cordisco MR (2009) An update on lasers in children. *Curr Opin Pediatr* 21: 499-504
26. Csele M (2004) *Fundamentals of Light Sources and Lasers*. Hoboken: Wiley
27. Danno K, Mori N, Toda K, Kobayashi T, Utani A (2001) Near-infrared irradiation stimulates cutaneous wound repair: laboratory experiments on possible mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 17: 261-265
28. De Corso E, Marchese MR, Scarano E, Paludetti G (2006) Aural acquired cholesteatoma in children: surgical findings, recurrence and functional results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70: 1269-1273
29. Deppe H, Horch HH (2007) Laser applications in oral surgery and implant dentistry. *Lasers Med Sci* 22: 217-221
30. Duarte FJ (2008) *Tunable laser applications*. 2.Edition. Boca Raton: CRC Press
31. Eckel HE (2003) Laser in Larynx, Hypopharynx und Trachea bei gutartigen Erkrankungen. *Laryngorhinootologie* 82 Suppl 1: S89-113
32. Eivazi B, Ardelean M, Baumler W, Berlien HP, Cremer H, Elluru R, Koltai P, Olofsson J, Richter G, Schick B, Werner JA (2009) Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266: 187-197

33. Emergency Care Research Institute (2004) Surgical video systems. *Health Devices* 33: 109-147
34. Epstein M (1982) Fiber optics in medicine. *Crit Rev Biomed Eng* 7: 79-120
35. Eulner HH (1970) Die Entwicklung der medizinischen Spezialfächer an den Universitäten. Stuttgart: Ferdinand-Enke-Verlag
36. Faler BJ, Macsata RA, Plummer D, Mishra L, Sidawy AN (2006) Transforming growth factor-beta and wound healing. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 18: 55-62
37. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, Shaha AR, Genden EM, Johnson JT, de Carvalho MB, Myers EN (2002) Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol* 38: 747-751
38. Ferri E, Armato E (2008) Diode laser microsurgery for treatment of Tis and T1 glottic carcinomas. *Am J Otolaryngol* 29: 101-105
39. Fette A, Yonekawa K, Kothbauer KF (2006) Use of microsurgical laser in paediatric surgery and paediatric neurosurgery. *Technol Health Care* 14: 507-513
40. Filip AG, Clichici S, Daicoviciu D, Olteanu D, Muresan A, Dreve S (2008) Photodynamic therapy--indications and limits in malignant tumors treatment. *Rom J Intern Med* 46: 285-293
41. Fisher JC (1992) Photons, psychiatrics, and physicians: a practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part I. *J Clin Laser Med Surg* 10: 419-426
42. Franken PA, Hill AE, Peters CW, Weinreich G (1961) Generation of Optical Harmonics. *Phys Rev Lett* 7: 118-119
43. Frenz M (2007) Physical characteristics of various lasers used in stapes surgery. *Adv Otorhinolaryngol* 65: 237-249
44. Geldi C, Bozkulak O, Tabakoglu HO, Isci S, Kurt A, Gulsoy M (2006) Development of a surgical diode-laser system: controlling the mode of operation. *Photomed Laser Surg* 24: 723-729
45. Gerlinger I, Lujber L, Jarai T, Pytel J (2003) KTP-532 laser-assisted endoscopic nasal sinus surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 28: 67-71
46. Gibson KF, Kernohan WG (1993) Lasers in medicine--a review. *J Med Eng Technol* 17: 51-57
47. Gillis TM, Strong MS (1983) Surgical lasers and soft tissue interactions. *Otolaryngol Clin North Am* 16: 775-784
48. Giroldo LM, Felipe MP, de Oliveira MA, Munin E, Alves LP, Costa MS (2009) Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) with methylene blue increases membrane permeability in *Candida albicans*. *Lasers Med Sci* 24: 109-112
49. Glenn TN, Rastegar S, Jacques SL (1996) Finite element analysis of temperature controlled coagulation in laser irradiated tissue. *IEEE Trans Biomed Eng* 43: 79-87

50. Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier P, Vaughan L, Wang WC, Unger E, Henderson BW (2003) Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br J Cancer* 88: 1772-1779
51. Gontijo I, Navarro RS, Haypek P, Ciamponi AL, Haddad AE (2005) The applications of diode and Er:YAG lasers in labial frenectomy in infant patients. *J Dent Child (Chic)* 72: 10-15
52. Gordon JP, Zeiger HJ, Townes CH (1955) The Maser - New Type of Microwave Amplifier, Frequency Standard, and Spectrometer. *Phys Rev* 99: 1264-1274
53. Grant DC, Westropp JL, Shiraki R, Ruby AL (2009) Holmium:YAG laser lithotripsy for urolithiasis in horses. *J Vet Intern Med* 23: 1079-1085
54. Gross AJ, Herrmann TR (2007) History of lasers. *World J Urol* 25: 217-220
55. Gross SA, Wolfsen HC (2010) The role of photodynamic therapy in the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 20: 35-53, vi
56. Gudziol V, Mewes T, Mann WJ (2005) Rapid Rhino: A new pneumatic nasal tamponade for posterior epistaxis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 152-155
57. Gundlach P, Scherer H, Hopf J, Leege N, Muller G, Hirst L, Scholz C (1990) Die endoskopisch kontrollierte Laserlithotripsie von Speichelsteinen: In-vitro-Untersuchungen und erster klinischer Einsatz. *HNO* 38: 247-250
58. Gurdal M, Tekin A, Yucebas E, Sengor F (2003) Nd:YAG laser ablation plus transurethral resection for large prostates in high-risk patients. *Urology* 62: 914-917
59. Hall RN, Fenner GE, Kingsley JD, Soltys TJ, Carlson RO (1962) Coherent Light Emission from GaAs Junctions. *Phys Rev Lett* 9: 366-368
60. Halum SL, Moberly AC (2010) Patient Tolerance of the Flexible CO(2) Laser for Office-based Laryngeal Surgery. *J Voice* [Epub ahead of print]
61. Hamilton JW (2005) Efficacy of the KTP laser in the treatment of middle ear cholesteatoma. *Otol Neurotol* 26: 135-139
62. Hecht J (2005) *Beam: The Race to Make the Laser*. New York: Oxford University Press
63. Held A (1980) *General Relativity and Gravitation One Hundred Years after the Birth of Einstein*. Vol. 1. New York: Plenum Press
64. Helfmann J, Brodzinski T (2008) Thermische Wirkungen. In: *Laser- und Medizin-Technologie Berlin* (ed) Laser in der Medizin. Landsberg: Ecomed, Kap I-3.5, pp 1-8
65. Hendrick DA, Meyers A (1995) Wound healing after laser surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 28: 969-986
66. Hsu YC, Ho KY, Chai CY, Lee KW, Wang LF, Wu SC, Kuo WR, Tsai SM (2003) Expression of epidermal growth factor receptor in human middle ear cholesteatoma. *Kaohsiung J Med Sci* 19: 497-502

67. Huygens C (2009) Abhandlung über das Licht (Tractatus de lumini). Frankfurt/M: Deutsch. Repr. d. Ausg. 1690
68. Jaehne M, Wollmer W, Ussmuller J (2002) Erste Anwendungsergebnisse des Wave-Guide bei der CO₂-laserchirurgischen Verkleinerung der hyperplastischen Nasenmuscheln. *Laryngorhinootologie* 81: 289-292
69. Janda P, Sroka R, Mundweil B, Betz CS, Baumgartner R, Leunig A (2003) Comparison of thermal tissue effects induced by contact application of fiber guided laser systems. *Lasers Surg Med* 33: 93-101
70. Janda P, Sroka R, Tauber S, Baumgartner R, Grevers G, Leunig A (2000) Diode laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates. *Lasers Surg Med* 27: 129-139
71. Javan A, Bennett WR, Herriot DR (1961) Population Inversion and Continuous Optical Maser Oscillation in a Gas Discharge Containing a He-Ne Mixture. *Phys Rev Lett* 6: 106-110
72. Jovanovic S (2003) Laser in der Otologie. *Laryngorhinootologie* 82 Suppl 1: S21-S53
73. Jovanovic S, Schonfeld U, Scherer H (2004) CO₂ laser stapedotomy with the "one-shot" technique--clinical results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 750-757
74. Judy MM, Matthews JL, Aronoff BL, Hults DF (1993) Soft tissue studies with 805 nm diode laser radiation: thermal effects with contact tips and comparison with effects of 1064 nm Nd:YAG laser radiation. *Lasers Surg Med* 13: 528-536
75. Juzeniene A, Peng Q, Moan J (2007) Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis. *Photochem Photobiol Sci* 6: 1234-1245
76. Kalra M, Gloviczki P (2006) Fifteen years ago laser was supposed to open arteries, now it is supposed to close veins: what is the reality behind the tool? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 18: 3-8
77. Kaylie DM, Gardner EK, Jackson CG (2006) Revision chronic ear surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 443-450
78. Kelman MM, Poiman DJ, Jacobson BL (2009) Laser gingivectomy for pediatrics. A case report. *N Y State Dent J* 75: 26-29
79. Kimmig W (2003) Lasereingriffe in der Dermatologie. Risiken und Chancen. *Hautarzt* 54: 583-593
80. Klass BR, Grobbelaar AO, Rolfe KJ (2009) Transforming growth factor beta1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance. *Postgrad Med J* 85: 9-14
81. Knappe V, Frank F, Rohde E (2004) Principles of lasers and biophotonic effects. *Photomed Laser Surg* 22: 411-417
82. Koester CJ, Snitzer E, Campbell CJ, Rittler MC (1962) Experimental Laser Retinal Photocoagulation. *J Opt Soc Am* 52: 607
83. Konopka K, Goslinski T (2007) Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res* 86: 694-707

84. Kopfermann H, Ladenburg R (1928) Experimental Proof of 'Negative Dispersion'. *Nature* 122: 438-439
85. Kousis PC, Henderson BW, Maier PG, Gollnick SO (2007) Photodynamic therapy enhancement of antitumor immunity is regulated by neutrophils. *Cancer Res* 67: 10501-10510
86. Krammer B, Plaetzer K (2008) ALA and its clinical impact, from bench to bedside. *Photochem Photobiol Sci* 7: 283-289
87. Krauss JM, Puliavito C (1995) Lasers in ophthalmology. *Lasers Surg Med* 17: 102-159
88. Krespi YP, Stoodley P, Hall-Stoodley L (2008) Laser disruption of biofilm. *Laryngoscope* 118: 1168-1173
89. Kuhnel TS, Wagner BH, Schurr CP, Strutz J (2005) Clinical strategy in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 19: 508-513
90. L'Esperance FA, Jr. (1989) Historical aspects of ophthalmic lasers. *Caduceus* 5: 4-23
91. Lenz H, Eichler J, Knof J, Salk J, Schafer G (1977) Endonasales Ar-Laser-Strahlführungssystem und erste klinische Anwendungen bei der Rhinopathia vasomotorica. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 56: 749-755
92. Lepercque S, Broekaert D, Van Cauwenberge P (1993) Cytokeratin expression patterns in the human tympanic membrane and external ear canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250: 78-81
93. Liang J, Michaels L, Wright A (2003) Immunohistochemical characterization of the epidermoid formation in the middle ear. *Laryngoscope* 113: 1007-1014
94. Liedtke S, Popp J (2006) *Laser, Licht und Leben: Techniken in der Medizin*. Weinheim: Wiley-VCH
95. Lippert BM (2003) Laser in der Rhinologie. *Laryngorhinootologie* 82 Suppl 1: S54-S76
96. Mackety CJ (1990) Lasers in urology. *Nurs Clin North Am* 25: 697-709
97. Maier W, Krebs A (1998) Ist die Chirurgie der inneren Nase vor Tympanoplastik indiziert? Auswirkungen einer nasalen Obstruktion und ihrer Sanierung auf die Ohrtrompete. *Laryngorhinootologie* 77: 682-688
98. Maiman TH (1960) Stimulated Optical Radiation in Ruby. *Nature (London)* 187: 493-494
99. Maisch T (2009) A new strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: antimicrobial photodynamic treatment. *Mini Rev Med Chem* 9: 974-983
100. McHugh JD, Marshall J, Ffytche TJ, Hamilton AM, Raven A, Keeler CR (1989) Initial clinical experience using a diode laser in the treatment of retinal vascular disease. *Eye (Lond)* 3 (Pt 5): 516-527
101. Menapace R (1996) Posterior capsule opacification and capsulotomy rates with ta-co-style hydrogel intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 22 Suppl 2: 1318-1330

102. Mie G (1908) Pioneering mathematical description of scattering by spheres. *Ann Phys* 25: 337
103. Mitton D, Ackroyd R (2008) A brief overview of photodynamic therapy in Europe. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 5: 103-111
104. Mrochen M, Schelling U, Wuellner C, Donitzky C (2009) Influence of spatial and temporal spot distribution on the ocular surface quality and maximum ablation depth after photoablation with a 1050 Hz excimer laser system. *J Cataract Refract Surg* 35: 363-373
105. Natalin RA, Phillips CK, Clayman RV, Landman J (2008) Urologic laser types and instrumentation. *Arch Esp Urol* 61: 971-977
106. Newman J, Anand V (2002) Applications of the diode laser in otolaryngology. *Ear Nose Throat J* 81: 850-851
107. Nilsson AM, Sturesson C, Liu DL, Andersson-Engels S (1998) Changes in spectral shape of tissue optical properties in conjunction with laser-induced thermotherapy. *Appl Opt* 37: 1256-1267
108. Norberto L, Polese L, Angriman I, Erroi F, Cecchetto A, D'Amico DF (2005) Laser photoablation of colorectal adenomas: a 12-year experience. *Surg Endosc* 19: 1045-1048
109. O'Connor AE, Gallagher WM, Byrne AT (2009) Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 85: 1053-1074
110. Olszewska E, Sudhoff H (2007) Comparative cytokeratin distribution patterns in cholesteatoma epithelium. *Histol Histopathol* 22: 37-42
111. Orabi AA, Sen A, Timms MS, Morar P (2007) Patient satisfaction survey of outpatient-based topical local anesthetic KTP laser inferior turbinectomy: a prospective study. *Am J Rhinol* 21: 198-202
112. Ossoff RH, Coleman JA, Courey MS, Duncavage JA, Werkhaven JA, Reinisch L (1994) Clinical applications of lasers in otolaryngology--head and neck surgery. *Lasers Surg Med* 15: 217-248
113. Paschen C, Goktas O, Caffier P, Schrom T (2006) Kombinierte Splint-Tamponaden bei Septumplastik und submuköser Muschelplastik. *Laryngorhinootologie* 85: 9-13
114. Perkowitz S (1998) Eine kurze Geschichte des Lichts. Die Erforschung eines Mysteriums. München: DTV
115. Philipp CM, Berlien HP (2003) Physikalisch-medizinische Grundlagen. *Laryngorhinootologie* 82 Suppl 1: S1-20
116. Pickering JW (1992) Optical property changes as a result of protein denature in albumen and yolk. *J Photochem Photobiol B* 16: 101-111
117. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T (2009) Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers Med Sci* 24: 259-268

118. Plinkert P, Lowenheim H (1997) Trends and perspectives in minimally invasive surgery in otorhinolaryngology-head and neck surgery. *Laryngoscope* 107: 1483-1489
119. Post JC, Hiller NL, Nistico L, Stoodley P, Ehrlich GD (2007) The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15: 347-351
120. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M (2005) Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg* 31: 334-340
121. Pyne SJ (2001) *Fire. A Brief History*. Seattle: University of Washington Press
122. Quinto-Su PA, Venugopalan V (2007) Mechanisms of laser cellular microsurgery. *Methods Cell Biol* 82: 113-151
123. Raslan W, Wiet RJ, Rybak LP (1989) Lessening cholesteatoma residual with laser: an experimental study. In: Tos M, Thomsen J, Peitersen E (eds) *Proceedings of the third international conference on cholesteatoma and mastoid surgery*, Copenhagen, 1988. Amsterdam: Kugler, pp 761-767
124. Rastan A, Sixt S, Schwarzwald U, Kerker W, Burgelin K, Frank U, Noory E, Gremmelmeier D, Branzan D, Hauswald K, Brantner R, Schwarz T, Zeller T (2007) Initial experience with directed laser atherectomy using the CLiRpath photoablation atherectomy system and bias sheath in superficial femoral artery lesions. *J Endovasc Ther* 14: 365-373
125. Reddy GK (2004) Photobiological basis and clinical role of low-intensity lasers in biology and medicine. *J Clin Laser Med Surg* 22: 141-150
126. Reinisch L (1996) Laser physics and tissue interactions. *Otolaryngol Clin North Am* 29: 893-914
127. Rettinger G, Kirsche H (2006) Complications in septoplasty. *Facial Plast Surg* 22: 289-297
128. Reuter CW, Morgan MA, Eckardt A (2007) Targeting EGF-receptor-signalling in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 96: 408-416
129. Saetti R, Silvestrini M, Cutrone C, Narne S (2008) Treatment of congenital subglottic hemangiomas: our experience compared with reports in the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 848-851
130. Salvinelli F, Casale M, Greco F, D'Ascanio L, Petitti T, Di P, V (2005) Nasal surgery and eustachian tube function: effects on middle ear ventilation. *Clin Otolaryngol* 30: 409-413
131. Sandhu AS, Temple RH, Timms MS (2004) Partial laser turbinectomy: two year outcomes in patients with allergic and non-allergic rhinitis. *Rhinology* 42: 81-84
132. Sands D (2005) *Diode lasers*. Bristol: Institute of Physics Publishing
133. Schaberg MR, Anand VK, Schwartz TH, Cobb W (2010) Microscopic versus endoscopic transnasal pituitary surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18: 8-14

134. Schawlow AL, Townes CH (1958) Infrared and Optical Masers. *Phys Rev* 112: 1940-1949
135. Scherer H, Fuhrer A, Hopf J, Linnarz M, Philipp C, Wermund K, Wigand I (1994) Derzeitiger Stand der Laserchirurgie im Bereich des weichen Gaumens und der angrenzenden Regionen. *Laryngorhinootologie* 73: 14-20
136. Scherer H, Hopf JU, Hopf M (2001) Endoscopically based endonasal and transnasal lasersurgery. *Diagn Ther Endosc* 7: 109-127
137. Schindler S, Lanser MJ (1989) The surgical management of cholesteatoma. In: Tos M, Thomsen J, Peitersen E (eds) *Proceedings of the third international conference on cholesteatoma and mastoid surgery, Copenhagen, 1988*. Amsterdam: Kugler, pp 769-778
138. Schultz-Coulon HJ (2006) Anmerkungen zur Septumplastik. *HNO* 54: 59-69
139. Schwab JA, Pirsig W (1997) Complications of septal surgery. *Facial Plast Surg* 13: 3-14
140. Sedlmaier B, Bohlmann P, Jakob O, Reinhardt A (2010) Ambulant durchgeführte Diodenlasertonsillotomie bei symptomatischer Tonsillenhyperplasie des Kindes. Klinische Ergebnisse. *HNO* [Epub ahead of print]
141. Sheehy JL, Brackmann DE, Graham MD (1977) Cholesteatoma surgery: residual and recurrent disease. A review of 1,024 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86: 451-462
142. Skilbeck CJ, Oakley R (2006) The fist model for nasal packing. *Eur J Emerg Med* 13: 97-98
143. Soong HK, Malta JB (2009) Femtosecond lasers in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 147: 189-197
144. Souil E, Capon A, Mordon S, Dinh-Xuan AT, Polla BS, Bachelet M (2001) Treatment with 815-nm diode laser induces long-lasting expression of 72-kDa heat shock protein in normal rat skin. *Br J Dermatol* 144: 260-266
145. Spadea L, Di Gregorio A (2005) Enhancement outcomes after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis using topographically guided excimer laser photoablation. *J Cataract Refract Surg* 31: 2306-2312
146. Spengler B (2002) Grundlagen der Lasertechnik. Zugriff am 01.07.2010 unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/MedFak/LaserMedizin/Laserkurs/skript/Kapitel1.PDF>
147. Sroka R, Janda P, Killian T, Vaz F, Betz CS, Leunig A (2007) Comparison of long term results after Ho:YAG and diode laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates. *Lasers Surg Med* 39: 324-331
148. Stammberger H, Posawetz W (1990) Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 247: 63-76
149. Steiner R (1994) Thermal and non-thermal laser dissection. *Endosc Surg Allied Technol* 2: 214-220

150. Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M (2004) Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope* 114: 1485-1491
151. Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M (2004) Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 26: 477-484
152. Strickland D, Mourou G (1985) Compression of amplified chirped optical pulses. *Opt Commun* 56: 219-221
153. Sullins KE (2002) Diode laser and endoscopic laser surgery. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 32: 639-48, vii
154. Sun J, Cecic I, Parkins CS, Korbelik M (2002) Neutrophils as inflammatory and immune effectors in photodynamic therapy-treated mouse SCCVII tumours. *Photochem Photobiol Sci* 1: 690-695
155. Swope CH, Innis RE (1969) Fiber optic laser devices. *Ann N Y Acad Sci* 168: 446-458
156. Taylor DL, Schafer SA, Nordquist R, Payton ME, Dickey DT, Bartels KE (1997) Comparison of a high power diode laser with the Nd:YAG laser using in situ wound strength analysis of healing cutaneous incisions. *Lasers Surg Med* 21: 248-254
157. Testa D, Motta G, Galli V, Iovine R, Guerra G, Marenzi G, Testa B (2006) Outcome assessment in patients with chronic obstructive rhinitis CO2 laser treated. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 26: 32-37
158. Theodossiou T, Rapti GS, Hovhannisyan V, Georgiou E, Politopoulos K, Yova D (2002) Thermally induced irreversible conformational changes in collagen probed by optical second harmonic generation and laser-induced fluorescence. *Lasers Med Sci* 17: 34-41
159. Thomsen S (1991) Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions. *Photochem Photobiol* 53: 825-835
160. Toros SZ, Bolukbasi S, Naiboglu B, Er B, Akkaynak C, Noshari H, Egeli E (2007) Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 1003-1008
161. Townes CH (2002) *How the Laser Happened: Adventures of a Scientist*. New York: Oxford University Press
162. Tsai YL, Su CC, Lee HS, Chen HC, Chen MK (2009) Symptoms treatment for allergic rhinitis using diode laser: results after 6-year follow-up. *Lasers Med Sci* 24: 230-233
163. Tsunoda K, Tsunoda A, Ishimoto S, Kimura S (2006) Clinical applications of commercially available video recording and monitoring systems: inexpensive, high-quality video recording and monitoring systems for endoscopy and microsurgery. *Surg Technol Int* 15: 41-43
164. Usuda J, Kato H, Okunaka T, Furukawa K, Tsutsui H, Yamada K, Suga Y, Honda H, Nagatsuka Y, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T (2006) Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers. *J Thorac Oncol* 1: 489-493

165. Vogel A, Nahen K, Theisen D, Birngruber R, Thomas RJ, Rockwell BA (1999) Influence of Optical Aberrations on Laser-Induced Plasma Formation in Water and their Consequences for Intraocular Photodisruption. *Appl Opt* 38: 3636-3643
166. Vogel A, Venugopalan V (2003) Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. *Chem Rev* 103: 577-644
167. Wackym PA, King WA, Meyer GA, Poe DS (2002) Endoscopy in neuro-otologic surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 35: 297-323
168. Wadsworth WJ (1994) Diode Lasers. An overview. Zugriff am 01.07.2010 unter <http://www-phys.physics.ox.ac.uk/research/groups/laser/diodes.html>
169. Wainwright M (1998) Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother* 42: 13-28
170. Wang JB, Liu LX (2007) Use of photodynamic therapy in malignant lesions of stomach, bile duct, pancreas, colon and rectum. *Hepatogastroenterology* 54: 718-724
171. Watanabe S (2008) Basics of laser application to dermatology. *Arch Dermatol Res* 300 Suppl 1: S21-S30
172. Weber H (1998) *Laser: eine revolutionäre Erfindung und ihre Anwendungen*. München: Beck
173. Weber B, McCallum TJ, Tulip J, Moore RB (2008) Laser photoablation of renal pelvic tumours. *Can Urol Assoc J* 2: 413-416
174. Wyman A, Duffy S, Sweetland HM, Sharp F, Rogers K (1992) Preliminary evaluation of a new high power diode laser. *Lasers Surg Med* 12: 506-509
175. Yamasaki A, Ito H, Yusa J, Sakurai Y, Okuyama N, Ozawa R (2009) Expression of heat shock proteins, Hsp70 and Hsp25, in the rat gingiva after irradiation with a CO laser in coagulation mode. *J Periodontal Res* [Epub ahead of print]
176. Youn J, Telenkov S, Kim E, Bhavaraju N, Wong B, Valvano J, Milner T (2000) Optical and thermal properties of nasal septal cartilage. *Lasers Surg Med* 27: 119-128
177. Yu PY, Cardona M (2004) *Fundamentals of Semiconductors: Physics and Materials Properties*. Berlin: Springer
178. Zahnert T (2003) Laser in der Ohrforschung. *Laryngorhinootologie* 82 Suppl 1: S157-S180
179. Zeitels SM, Burns JA (2007) Office-based laryngeal laser surgery with local anesthesia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15: 141-147
180. Zhang JZ, Shen YG, Zhang XX (2009) A dynamic photo-thermal model of carbon dioxide laser tissue ablation. *Lasers Med Sci* 24: 329-338
181. Zimmermann C (2008) Diodenlaser. Zugriff am 01.07.2010 unter <http://www.pit.physik.uni-tuebingen.de/zimmermann/lehre/skripten/diodenlaser.pdf>

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BDPAS	Beclometason-Dipropionat Aerosol-Spray
CK	Zytokeratin
COM	chronische Otitis media
DVD	digital versatile disk
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
FESS	functional endoscopic sinus surgery
HSP	Hitzeschockprotein
IgE	Immunglobulin E
ILM	Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik
ITN	Intubationsnarkose
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LCD	liquid crystal display
LMZ	Laser-Medizin-Zentrum GmbH Berlin [seit 1995 Laser- und Medizin-Technologie GmbH Berlin (LMTB)]
MLL	Medizinisches Laserzentrum Lübeck
Nd:YAG	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat
NNH	Nasennebenhöhlen
pAR	perenniale allergische Rhinitis

PDT	Photodynamische Therapie
sAR	saisonale allergische Rhinitis
Tab	Tabelle
TGF- β	transforming growth factor beta

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Entstehung von Laserlicht durch stimulierte Emission. Schematische Darstellung der Interaktion zwischen anfallendem Licht und Atomen.	7
Abbildung 2:	Schematischer Aufbau eines Lasers, bestehend aus Verstärker (= Lasermedium) und Resonator (= End- und Austrittsspiegel).	8
Abbildung 3:	Charakteristika von Diodenlasern. Links: Energieschema im Bändermodell. Rechts: Aufbau einer Doppel-Heterostruktur-AlGaAs-Laserdiode.	11
Abbildung 4:	Vergleichbare Wirkung verschiedener Laser durch Variation des Applikationsmodus am Schweineleber-Präparat.	12
Abbildung 5:	Charakteristische Absorptionskurven ultravioletter, sichtbarer und infraroter Strahlung von wesentlichen Bestandteilen biologischen Gewebes.	14

Abbildung 6:	Leistungsdichte (Intensitäten) und Wechselwirkungszeiten (Einwirk- bzw. Pulsdauer) für therapeutische Laseranwendungen.	15
Abbildung 7:	Das Diodenlaser-Operationssystem.	22
Abbildung 8:	Prinzip einer zukünftigen Therapie bei rezurren-ter chronischer Otitis media cholesteatomatosa.	84
Abbildung 9:	Endonasale faser-gestützte Applikation des Diodenlasers.	89

6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Thermische Gewebeveränderungen nach Laserbestrahlung.	17
------------	--	----

7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Manfred Gross, Leiter des Centrum 16 und Prodekan für Lehre der Charité - Universitätsmedizin Berlin, sowie Herrn Prof. Dr. med. Hans Scherer, ehemaliger Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité, für die Überlassung des Themas und der Arbeitsmittel, die entscheidenden Hinweise bei der Konzeption und die Gelegenheit zur Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Scherer gilt mein besonderer Dank, da er mich erstmals an dieses Thema herangeführt und so mein langjähriges Interesse an der Laserchirurgie geweckt hat. Seine hohe wissenschaftliche Kompetenz, sein menschlicher Stil, seine Kreativität und persistierende Begeisterung für fachliche Probleme waren prägend und überaus motivierend für das Zustandekommen dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Benedikt Sedlmaier, ehemaliger kommissarischer und operativer Leiter der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité am Campus Mitte, danke ich für die Realisierung der Versuchsdurchführung im klinischen Alltag, die fachliche Unterstützung und anregenden Diskussionen im Rahmen der wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

Die statistische Beratung verdanke ich Frau Dipl. Ing. (FH) Heidemarie Haupt aus dem Molekularbiologischen Innenohrlabor, und Herrn Dr. rer. nat. Konrad Neumann aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité.

Mein Dank gilt des weiteren Herrn Prof. Dr. med. H.-Peter Berlien, Chefarzt der Abteilung für Lasermedizin der Evangelischen Elisabeth Klinik Berlin (EKL), und Herrn Dr. med. Carsten M. Philipp, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Lasermedizin e.V. und Leitender Oberarzt der Abteilung für Lasermedizin am EKL, für den fruchtbaren wissenschaftlichen Austausch und die Vermittlung praktischer Tipps und Tricks im Rahmen ihrer Laserkurse.

Für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit danke ich ferner allen involvierten Mitarbeitern: meinen ärztlichen Kollegen, dem Labor- und Pflegepersonal, unseren Ingenieuren, medizinisch- und physikalisch-technischen Assistenten, und nicht zuletzt allen Patienten und Probanden, die bereit waren, an den Untersuchungen teilzunehmen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meiner Ehefrau Rena Kohinata-Caffier und meinen Eltern bedanken, die mich in schwierigen Phasen geduldig unterstützt haben. Ohne ihre Fürsorge und ihr Verständnis für den oft notwendigen Verzicht auf eine gemeinsame Zeit sowie die vorübergehende Einschränkung des Tanzsporttrainings wäre das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

8. Erklärung

gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charite

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift