

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Poliklinik für Hör-, Stimm- und Sprachheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. Markus Hess

Gibt es Kompartimente im Reinke-Raum?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Wiebke Friederike Scheschonka
aus Hamburg

Hamburg 2014

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25. November 2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. M. Hess

Prüfungsausschuss: zweiter Gutachter: Prof. Dr. Michael Jaehne

Prüfungsausschuss: dritter Gutachter: Prof. Dr. Roland Bender

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Histoarchitektur der menschlichen Stimmlippe	2
1.2	Die Embryonalentwicklung des Larynx – Common Knowledge?.....	4
1.3	Fragestellung	5
1.4	Ziele.....	7
1.4.1	Experimenteller Teil	7
1.4.2	Literarischer Teil	8
2	Material und Methoden	9
2.1	Organ- und Stichprobenbeschreibung.....	9
2.1.1	Präparation und Fixierung des Kehlkopfes	9
2.1.2	Dokumentation	11
2.2	Versuchsdurchführung	12
2.2.1	Inspektion der Stimmlippen.....	12
2.2.2	Injektion.....	12
2.2.3	Beobachtung	14
2.2.4	Eröffnung des Reinke-Raums.....	14
2.2.5	Untersuchung des Reinke-Raums.....	14
3	Ergebnisse	15
3.1	Pathologien des Untersuchungskollektivs.....	15
3.2	Beobachtungen der Farbverteilung im Reinke-Raum.....	15
3.2.1	Intakte Stimmlippen	16
3.2.2	Stimmlippe mit Schleimhautriss.....	16
3.2.3	Stimmlippen mit multiplen Pathologien.....	16
3.3	Eröffnung und Untersuchung der Stimmlippe	17
3.4	Die verwendeten Farbstoffe	18
3.5	Tabellarische Übersicht.....	18
4	Die Entwicklung des Larynx – ein literarisches Review.....	22
4.1	Das 4. Schlundbogenpaar und das kaudal davon gelegene Gewebe: die gewebliche Herkunft der Larynxanlage	23
4.2	Die Larynxentwicklung in der Embryonalzeit	25
4.2.1	Carnegie-Stadium 9	25
4.2.2	Carnegie-Stadium 10 - 11.....	26
4.2.3	Carnegie-Stadium 12 - 14.....	27
4.2.4	Carnegie-Stadium 15	29
4.2.5	Carnegie-Stadium 16 - 17.....	32
4.2.6	Carnegie-Stadium 18 – 20	39
4.2.7	Carnegie-Stadium 21 – 23	47
4.3	Die Larynxentwicklung in der Fetalzeit.....	55
4.3.1	Der dritte Monat	55
4.3.2	Der vierte Monat bis zur Geburt.....	69

4.4	Die Larynxentwicklung nach der Geburt	88
4.4.1	Studien zur Anatomie und Histologie des neonatalen Kehlkopfes	89
4.4.2	Studien zur postnatalen Entwicklung des histologischen Baus der Stimm lippe.	92
4.4.3	Hypothese der postnatal einschichtigen/uniformen Lamina propria der Stimm lippe	93
5	Diskussion	99
5.1	Der experimentelle Teil: Farbinjektionen in den Reinke-Raum	99
5.2	Die literarischen Erkenntnisse.....	100
5.3	Ausblick	105
6	Zusammenfassung.....	107
	Literaturverzeichnis	VII
	Tabellenverzeichnis	XVI
	Abbildungsverzeichnis	XVI
	Abkürzungsverzeichnis.....	XXI
	Danksagung.....	XXII
	Lebenslauf	XXIII
	Eidesstattliche Versicherung	XXIV

“O, how wonderful is the human voice! It is indeed the organ of the soul!”
(Longfellow 1859, S. 210)

1 Einleitung

Die Funktion der menschlichen Stimme ist nicht nur die Grundvoraussetzung für verbale Kommunikation, sondern auch Ausdrucksmittel von Emotion, Persönlichkeit, Geschlechtszugehörigkeit sowie ein wichtiger Bestandteil der darstellenden Künste. Obwohl wir traditionell vornehmlich in einer visuell orientierten Kultur leben, gewinnt die Stimme u.a. aufgrund des wachsenden Stellenwertes der Telekommunikationstechnologie im Alltag zunehmend an Bedeutung (Kolesch und Krämer 2006). In unserer modernen Welt ist ungefähr ein Drittel der Arbeitskräfte in Berufen tätig, in denen die Stimme als wichtigstes Arbeitsinstrument gilt (Vilkman 2000).

Erkenntnisse wie diese legen die Vermutung nahe, dass Erkrankungen der Stimme zukünftig weiter in den Fokus der medizinischen Forschung rücken müssen, denn beinahe 30% der Erwachsenen sind im Laufe ihres Lebens von Dysphonie betroffen (Roy et al. 2005) und erleiden dadurch Einschränkungen der Lebensqualität und Arbeitskraft (Roy et al. 2005, Roy et al. 2007, Cohen et al. 2006). So zeigt sich am Beispiel der USA, dass Heiserkeit bei Lehrern, einer wichtigen Gruppe der Sprechberufe, dem amerikanischen Gesundheitssystem jährlich Kosten von geschätzt 1,46 Milliarden US-Dollar für diagnostische und therapeutische Maßnahmen verursacht und zudem wirtschaftliche Einbußen in Höhe von geschätzt mehr als 372 Millionen US-Dollar jährlich durch Arbeitsunfähigkeit bzw. den Einsatz von Vertretungspersonal nach sich zieht (Verdolini und Ramig 2001).

Das Symptombild der Dysphonie ist vielgestaltig und zeigt sich in Form von Heiserkeit, Missempfindungen, Räusperzwang oder Halsschmerzen sowie der Verminderung der stimmlichen Leistungsfähigkeit (Wendler 1997). Mindestens ebenso vielgestaltig sind die Krankheitsbilder, die für die Dysphonie verantwortlich sein können. Neben funktioneller Dysphonie, Laryngitis, Reflux, Stimmbandparese und malignen Neoplasien des Kehlkopfes (Van Houtte et al. 2010, Coyle et al. 2001) spielen hier vor allem benigne Strukturveränderungen der Stimmbänder wie Knoten, Polypen und das Reinke-Ödem eine zentrale Rolle, die nach Herrington-Hall et al. (1988) die am häufigsten vorkommenden laryngealen Pathologien darstellen.

Umso mehr überrascht es, dass die Pathomechanismen, die zu benignen Stimmlippenläsionen führen, bis heute noch nicht vollständig geklärt und verstanden werden konnten. Phonotrauma, als Folge unökonomischen oder fehlerhaften Einsatzes der Stimme (Dikkers und Nikkels 1995) sowie Zigarettenrauch (Marcotullio et al. 2002, Branski et al. 2009), Refluxerkrankungen (Toohill und Kuhn 1997) und Allergien (Hočevár-Boltežar et al. 1997) wurden bisher als wesentliche kausale Einflussgrößen betrachtet und waren Gegenstand

medizinischer Studien. Jedoch gibt es bis heute keine Studien, die den Einfluss kongenitaler Prädisposition auf benigne Stimmbandläsionen untersuchen.

Gray (2000, S. 679) schrieb „[...] most vocal lesions originate in the lamina propria.“ und es wird deutlich, dass für derartige Studien eine genaue Kenntnis des histologischen Baus der Lamina propria der Stimmlippe und des Ablaufs seiner vorgeburtlichen Entwicklung unabdingbar sind.

1.1 Die Histoarchitektur der menschlichen Stimmlippe

Das Gewebe der Stimmlippen besteht aus Muskelgewebe (Muscularis) und Schleimhaut (Mucosa). Unsere heutige Kenntnis vom Feinbau der Stimmlippen begründet sich im Wesentlichen auf den Ausführungen Hiranos (1974, 1975, 1981), der den mehrschichtigen Aufbau der Stimmlippe beschrieb, durch den sie ihre schwingungsmechanischen Eigenschaften erhält, die für die Stimmproduktion notwendig sind (Hirano und Kakita 1985). Hiranos Erkenntnisse fanden unter der Bezeichnung „Body-Cover-Model“ weltweit Anerkennung. Es unterteilt die Stimmlippe in drei funktionelle und fünf lichtmikroskopisch unterscheidbare histologische Schichten.

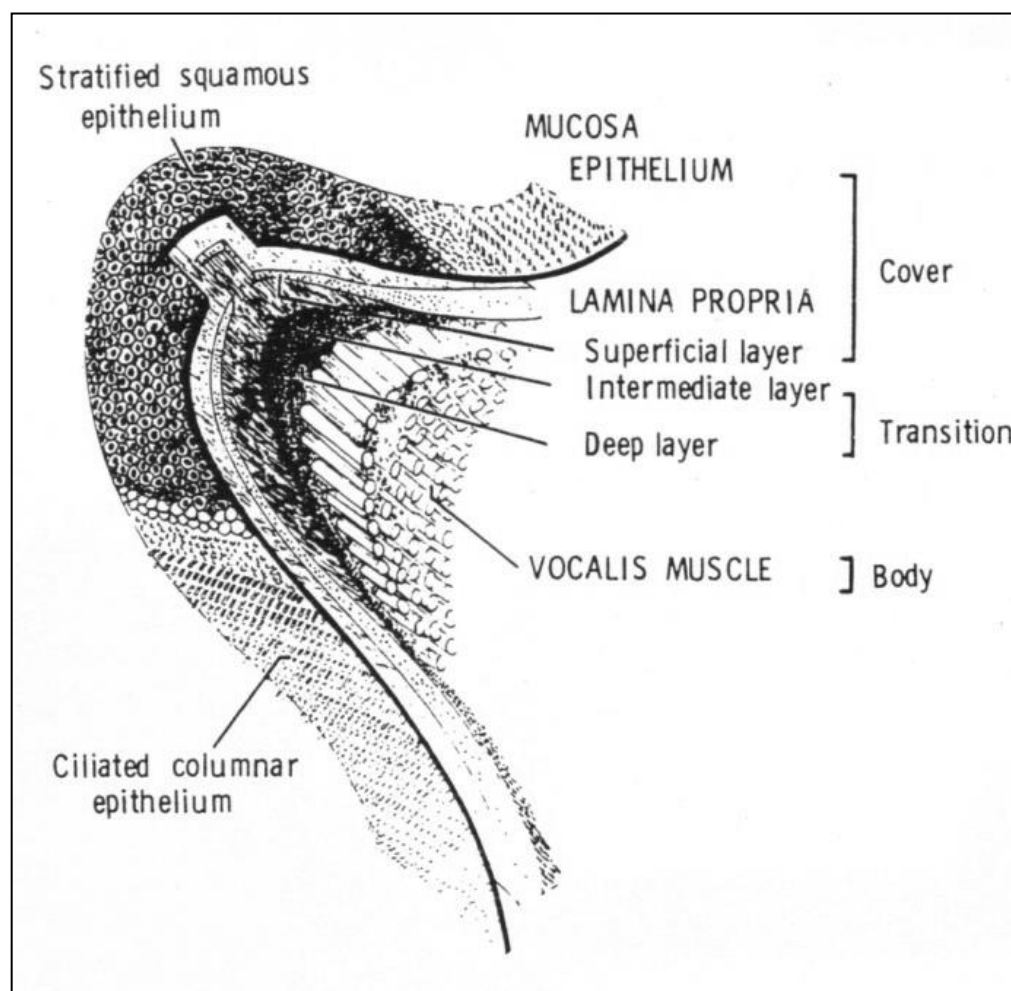


Abb. 1: Schematische Darstellung Stimmlippe im Frontalschnitt nach dem „Body-Cover-Model“, Hirano (1991) Fig. 7, S. 30.

Die stabile Masse des M. vocalis fungiert als zugrundeliegender Körper („body“) der Stimmlippe. Es folgen die tiefe und mittlere Schicht der Lamina propria, die funktionell als Übergangszone („transition“) zu der aufgelagerten stark vibrierenden Schichtdecke („cover“) verstanden werden können. Das „cover“ setzt sich zusammen aus der oberflächlichen Schicht der Lamina Propria und dem Epithel der Schleimhaut (Abb. 1). Die oberflächliche Schicht der Lamina propria wird im klinischen Sprachgebrauch Reinke-Raum genannt. Diese Bezeichnung verdankt sie dem Anatomen Friedrich Reinke (1895, 1897), der in Anlehnung an zuvor von Hajek (1891) durchgeführte Untersuchungen, diese Schicht und ihre Begrenzung durch die sog. Linea arcuata superior und inferior mittels Leim- und Luftinjektionen nachwies. Laut Prades et al. (2010) macht sie durchschnittlich nur 13% der Gesamttiefe der Lamina propria der Stimmlippe aus, ist damit deutlich flacher als die mittlere oder die tiefe Schicht und weist nach Hirano (1991) als die bei der Phonation am stärksten vibrierende Schicht einen besonders lockeren Bau auf, der sich durch Formbarkeit auszeichnet. Die mittlere und die tiefe Schicht der Lamina propria bilden zusammen das eigentliche Stimmband (Lig. vocale).

Abb. 2 illustriert die Insertionselemente der Stimmlippen. Die ventrale Insertion des Lig. vocale am Schildknorpel erfolgt über zwei charakteristische Strukturen der vorderen Kommissur: die Stimmbandsehne (Broyles-Sehne) und die Macula flava anterior. Die dorsale Insertion des Lig. vocale erfolgt über die Macula flava posterior am Proc. vocalis des Stellknorpels (Kutta et al. 2007).

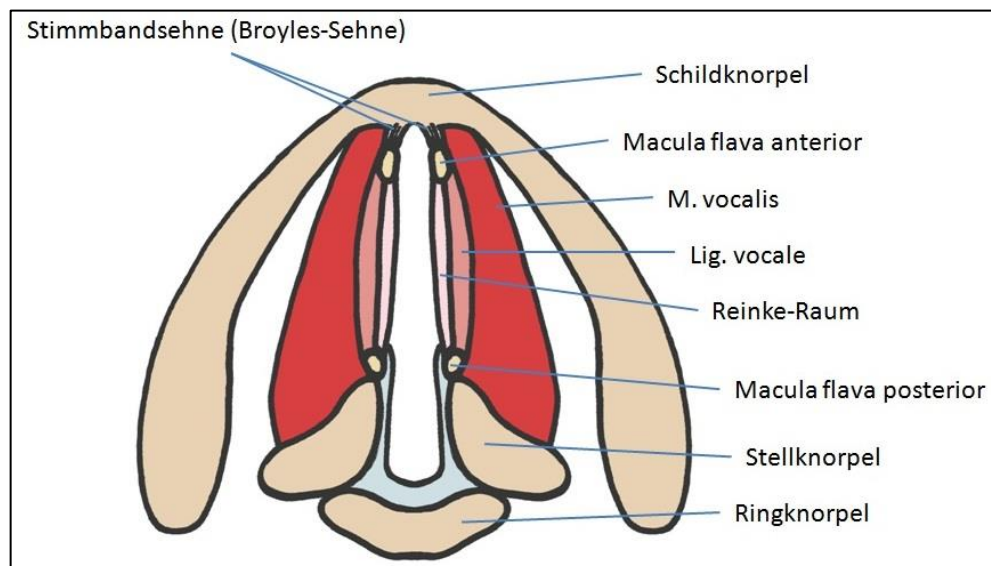


Abb. 2: Schematisierte Darstellung Kehlkopf mit Insertionselementen der Stimmlippen im Transversalschnitt.

Die Maculae flavae sind elliptische, etwa 1,5 x 1,5 x 1mm durchmessende, Areale dichten fibrösen Gewebes (Sato und Hirano 1995a). Sie zeigen sich bei der laryngoskopischen Untersuchung des Kehlkopfes als weißlich-gelbe Knötchen, eingelagert im vorderen und

hinteren Abschnitt der Stimmlippe (Sato et al. 2010a), eine Beobachtung, die Reinke (1897) zu ihrer Bezeichnung als *Maculae flavae* („gelbe Flecken“) veranlasste, die bis heute in der relevanten Literatur Verwendung findet. Erwähnt bereits bei Mayer (1826) und detaillierter beschrieben bei Gerhardt (1860), waren sie seit Ende des 19. Jahrhunderts Gegenstand anatomischer und histologischer Beobachtungen zahlreicher Autoren (Paulsen und Tillmann 1996). Ihre ebenfalls noch gebräuchliche Bezeichnung als „*Noduli elastici*“ geht auf Imhofer (1905) zurück, der, wie Lewis (1905), entgegen zuvor von anderen Seiten formulierten Auffassungen (Mayer 1826, Gerhardt 1860, v. Luschka 1871, Reinke 1897), die diese Struktur dem Knorpelgewebe zuordnet hatten, ihren Aufbau aus rein elastischen Bestandteilen betonte.

1.2 Die Embryonalentwicklung des Larynx – Common Knowledge?

„Das Knorpelskelett und die Muskeln [des Kehlkopfes] gehen aus dem Mesenchym des 4. und 6. Schlundbogens hervor.“ (Sadler 2008, S. 267)

Es sind Formulierungen wie diese, die sich Medizinstudierende seit vielen Jahrzehnten während ihres Studiums einprägen oder die der interessierte Leser beim Nachschlagen über die Embryonalentwicklung des Kehlkopfes in den aktuellen embryologischen Lehr- und Fachbüchern vorfindet. Oftmals beschränken diese sich dabei auf wenige einleitende Sätze im Rahmen der Besprechung der Embryonalentwicklung von Trachea und Lunge und auf die Einstufung des Kehlkopfes als Schlundbogenderivat.

Nach der Schlundbogentheorie kommt es beim Menschen, wie bei den anderen Vertebraten, im Rahmen der kraniofazialen embryonalen Entwicklung zur Ausbildung wulstartiger paariger Vorwölbungen lateral des embryonalen Pharynx, dem rostralen Teil des embryonalen Vorderdarms (O’Rahilly und Müller 1999). Diese Schlundbögen (Pharyngealbögen) machen nach traditionellem Verständnis die evolutionäre Abstammung der landlebenden Vertebraten von den wasserlebenden Vertebraten mit Kiemenbögen nachvollziehbar und tragen während der weiteren Entwicklung des Embryos wesentlich zur Bildung von Gesicht, Nasenhöhle, Mund, Larynx, Pharynx und Hals bei (Moore und Persaud 2007). Am Ende der 4. Entwicklungswoche weist der Embryo vier Schlundbogenpaare mit Gewebe aus allen drei Keimblättern auf (Moore und Persaud 2007). Die äußere Schicht der Schlundbögen wird durch Ektoderm gebildet, aus dem die dermalen Strukturen entstehen. Der innere Kern jedes Schlundbogens besteht aus Mesenchym, hergeleitet vom paraxialen Mesoderm, in das ab der 4. Entwicklungswoche Zellen der Neuralleiste einwandern, welche neuroektodermalen Ursprungs sind. Innen sind die Schlundbögen mit Entoderm bedeckt, aus dem sich die epitheliale Auskleidung des Schlundes entwickelt. Der 1. – 4. Schlundbogen sind außen

jeweils durch Schlundfurchen voneinander getrennt und innen durch Schlundtaschen. Traditionell werden ihnen in der embryologischen Literatur Strukturen des Skeletts, der Muskulatur, der motorischen Innervierung und der arteriellen Blutversorgung im Kopf- und Halsbereich zugeordnet (Abb. 3), die als ihre Derivate verstanden werden (O’Rahilly und Müller 1999, Moore und Persaud 2007).

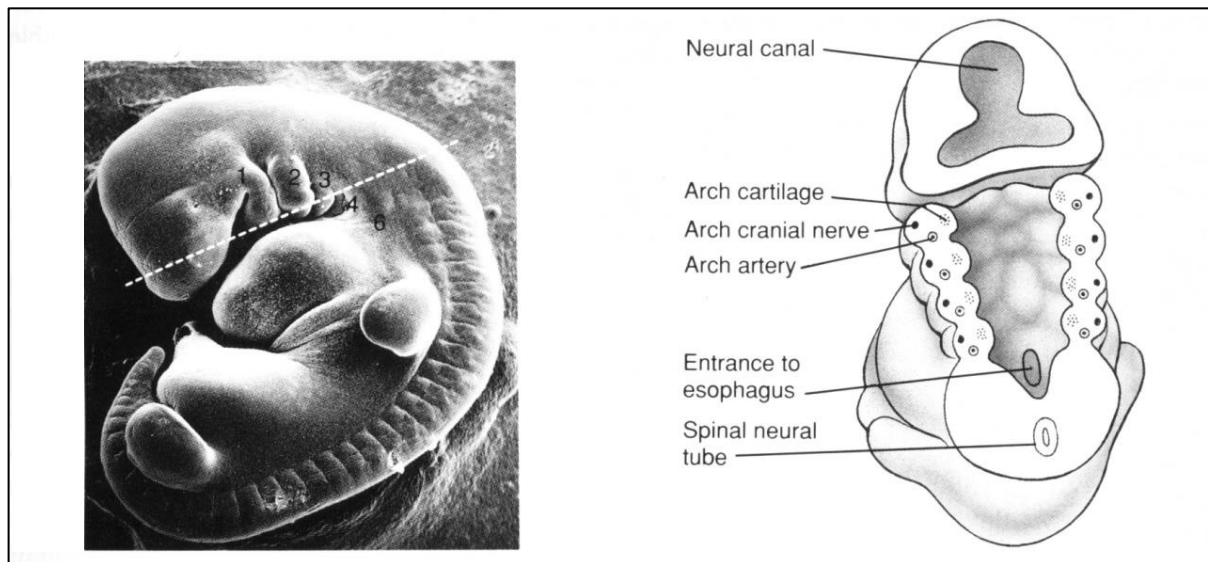


Abb. 3: Foto 31 Tage alter Embryo mit Nummerierung d. Schlundbögen u. schematisierter Querschnitt auf Höhe der im Foto markierten Schnittebene, Larsen (1993) Fig. 12-4. C u. D, S. 319.

Der Larynx gilt in diesem System als Derivat des 4. Schlundbogenpaares sowie eines möglicherweise kaudal davon gelegenen, weiteren 5. oder 6. Schlundbogenpaares. Die Auffassungen über das relevante Gewebe kaudal des 4. Schlundbogenpaares sind bis heute strittig.

1.3 Fragestellung

Entgegen der Vorstellung, die die Bezeichnung der oberflächlichen Schicht der Lamina propria der Stimmlippe als „Reinke-Raum“ vermitteln mag, stellt sich dieser, in dem die häufigsten benignen Veränderungen, wie Polyp, Knötchen oder das Reinke-Ödem vorkommen (Hirano 1991) histologisch keineswegs als raumartige Struktur dar, sondern ist eher als lockere bindegewebige „Verschiebeschicht“ zu verstehen (Reiß 2009, S. 573, Hirano 1991, S. 26). Zudem kann er gelegentlich klinisch den Aspekt einer Kompartimentierung aufweisen (Abb. 4), die im Widerspruch zu dieser beschriebenen einheitlichen Formation aus überwiegend amorpher Grundsubstanz (Hirano 1991) steht.

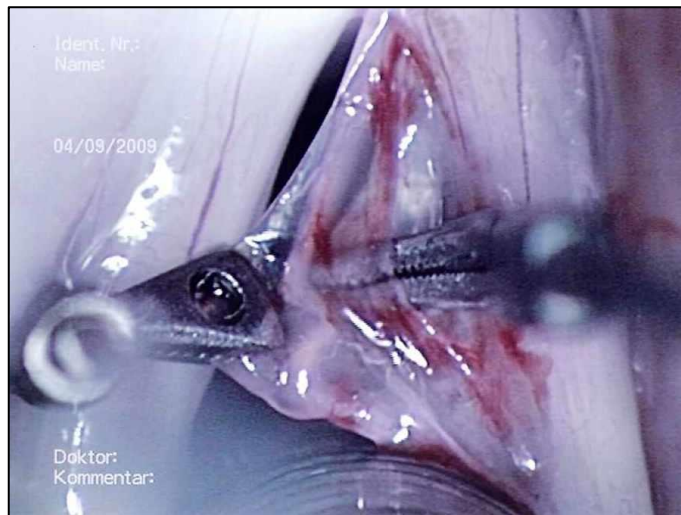


Abb. 4: Subepithelial kompartimentierte Lamina propria bei chirurgischer Eröffnung der Stimmlippe.
Foto mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med Markus Hess, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.

Es erscheint wahrscheinlich, dass derartige Kompartimente die Schwingungseigenschaften der Stimmlippe bei der Phonation beeinflussen oder sogar stören können. Insbesondere Erhöhungen der auf die Stimmlippe wirkenden Bernoulli-Kräfte (Dikkers und Nikkels 1995) und des vibrationsabhängigen Kapillardrucks in der Stimmlippe (Czerwonka et al. 2008) könnten dabei das Entstehen von Reinke-Ödem, Knötchen oder Polyp der Stimmlippe begünstigen oder sogar verursachen.

In Hinblick auf den Pathomechanismus der Kompartimentbildung im Reinke-Raum stellt sich zunächst die Frage, ob es sich um eine kongenitale Anomalie oder später erworbene Läsion handelt. Andere Mikromembranen der Glottis, wie beispielsweise das sog. „laryngeal web“ der vorderen Kommissur werden als kongenitale Anomalie angesehen (Tucker et al. 1978).

Insbesondere vor dem Hintergrund der Schlundbogen Theorie, die den Kehlkopf als Derivat von zwei verschiedenen Schlundbogenpaaren ansieht, erscheint die Entstehung von zwei getrennten Kompartimenten in der Stimmlippe als Rudiment dieser beiden embryonalen Gewebe oder ihrer unvollständigen Verschmelzung denkbar.

Die Recherche der detaillierten embryologischen Zusammenhänge zur Klärung dieser Hypothese gestaltet sich jedoch schwierig, da die relevanten literarischen Quellen der sog. „modernen Embryologie“ ab dem 19. Jahrhundert (Moore und Persaud 2007), auf die sich die meisten Lehrbücher bis heute stützen, aufgrund ihres Alters derzeit nicht in medizinischen Datenbanken wie PubMed gelistet und auffindbar sind. Zudem wurden früher traditionell zahlreiche wichtige Werke der embryologischen Forschung in deutscher oder französischer Sprache abgefasst, so dass sie in der heute englischsprachig dominierten Forschungswelt vielen verschlossen bleiben.

Es existieren bis heute lediglich zwei Veröffentlichungen (Walander 1950, Wind 1970), deren literarische Reviews auch einige dieser älteren Abhandlungen über die Embryologie des

Larynx mit einbezogen haben. Eine aktuelle Aufarbeitung des Themas unter Einbeziehung neuerer Studienergebnisse und eine schwerpunktmäßige Betrachtung der Embryologie der Lamina propria der Stimmlippe fehlen bisher gänzlich.

1.4 Ziele

1.4.1 Experimenteller Teil

In Anlehnung an die durch Reinke durchgeführten Injektionsexperimente zur Erzeugung eines künstlichen Ödems (Abb. 5) der Stimmlippe (Reinke 1895)

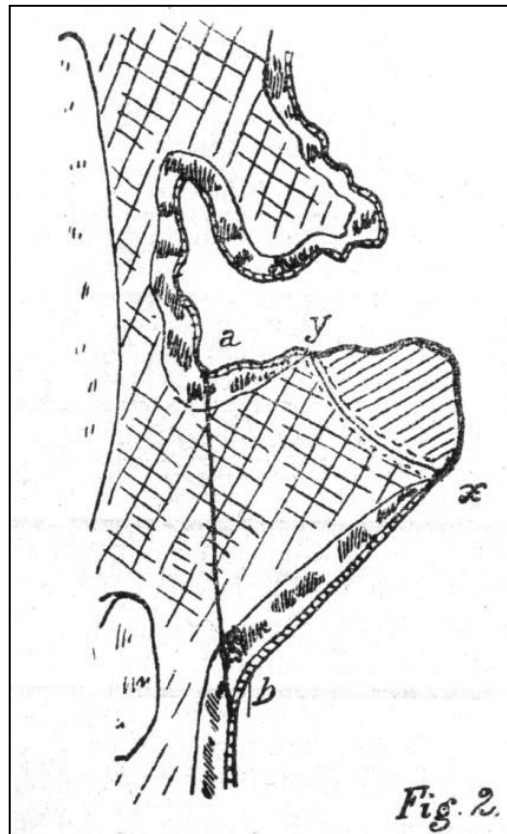


Abb. 5: Zeichnung Frontalschnitt Stimmlippe mit künstlich erzeugtem subepithelalem Ödem, Reinke (1895) Fig. 2, S. 472.

Laterale Grenze der Stimmlippe (a-b), Linea arcuata superior (y), Linea arcuata inferior (x), elastisches Stimmband (gebogene Linie y-x).

soll mittels Injektion einer Farblösung in den Reinke-Raum menschlicher Stimmlippen und anschließender Evaluation der subepithelialen Farbverteilung der Reinke-Raum auf seine Durchgängigkeit geprüft bzw. auf mögliche abgrenzbare Zonen der Farbaussparung untersucht werden. Ziel ist die mögliche Detektion von Kompartimentierungen oder Mikromembranen im Reinke-Raum (Abb. 6) im Vergleich zur gleichmäßigen Farbausbreitung im nicht-kompartimentierten Reinke-Raum (Abb. 7).

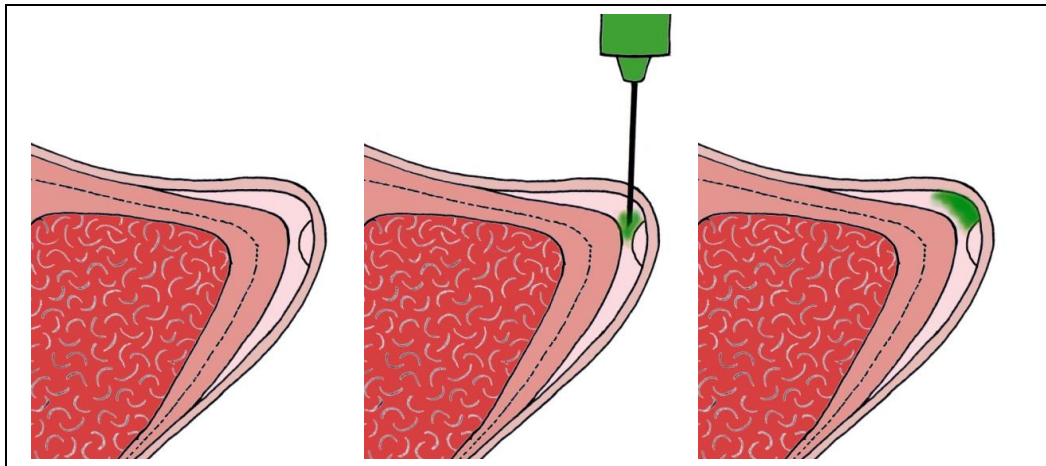


Abb. 6: Schematisierte Darstellung Farbinjektion in den Reinke-Raum einer kompartimentierten Stimmlippe im Frontalschnitt.

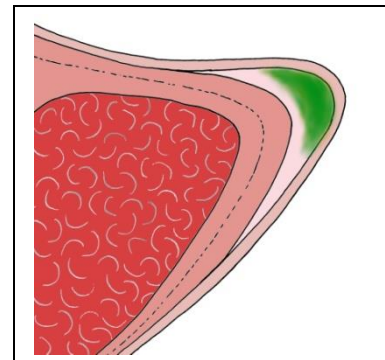


Abb. 7: Schematisierte Darstellung nicht-kompartimentierte Stimmlippe im Frontalschnitt mit Farbödem.

Wie durch Reinke (1895, S. 473 - 474) geschildert, soll eine möglichst flache Injektion mit ständiger Sicht auf die subepithelial befindliche Nadelspitze angestrebt werden, da eine zu tiefe Injektion (in das Lig. vocale oder den M. vocalis) als Hauptfehlerquelle anzusehen sei, die eine Injektion verhindert. Anzustreben ist jedoch, im Gegensatz zum Experiment Reinkes (1895) nicht die Injektion einer maximalen Flüssigkeitsmenge mit dementsprechend maximaler Ausprägung des Reinke-Ödems, sondern die Injektion einer geringen Farbmenge zur Beobachtung ihrer subepithelialen Ausbreitung innerhalb des Reinke-Raums.

Zudem soll die Durchführung des Injektionsexperimentes als Erprobung der Methode an einem kleinen Probandenkollektiv auf ihre Anwendbarkeit bei größeren Kollektiven bewertet werden.

1.4.2 Literarischer Teil

Im Rahmen eines literarischen Reviews sollen bisherige Erkenntnisse zur Embryonalentwicklung der menschlichen Stimmlippe zusammengetragen und verglichen werden. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Bildung der Lamina propria der Stimmlippe, ihrer geweblichen Herkunft und der Frage, ob die embryonale Herkunft des Larynx aus zwei verschiedenen Schlundbogenpaaren die Ausbildung von Mikromembranen oder Kompartimenten im Reinke-Raum als kongenitale Anomalie verursachen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Organ- und Stichprobenbeschreibung

Das Untersuchungsgut dieser Studie umfasst 12 Kehlköpfe und wurde aus dem Sektionsgut des Institutes für Rechtsmedizin des UKE Hamburg unter der Leitung von Prof. Dr. Püschel zur Verfügung gestellt.

Die Kehlköpfe wurden im Rahmen von Routineautopsien im Zeitraum Mai 2010 bis Juni 2011 post mortem den Leichen entnommen, in das Labor der Poliklinik für Stimm-, Hör-, und Sprachheilkunde verbracht und dort bei -80°C eingefroren. Nach Ende des Experiments wurden die Kehlköpfe einschließlich des jeweils für das Experiment abpräparierten Gewebes ordnungsgemäß in das Institut für Rechtsmedizin zurückgebracht. Kehlköpfe von Spendern mit bekannten Tumorerkrankungen oder traumatischen Verletzungen im Bereich des Halses wurden nicht in das Untersuchungsgut aufgenommen.

Jeder Spender hatte eingewilligt, Untersuchungen zu Gunsten der Wissenschaft an Organen seines Körpers durchführen zu lassen.

Es wurden Versuche an Kehlköpfen von 12 Leichen, davon zehn männlichen und zwei weiblichen durchgeführt. Der Altersdurchschnitt der Spender betrug 59 Jahre, die Altersspannbreite reichte von 36 bis 100 Jahren.

Vor jeder Injektion wurden die Stimmlippen und die umliegende Kehlkopfschleimhaut mittels eingehender makroskopischer und mikroskopischer Inspektion auf das Vorliegen vorbestehender Defekte oder Pathologien untersucht und diese dokumentiert.

Eine Stimmlippe musste aufgrund eines klaffenden Schleimhautdefektes, der bis auf den Muskel reichte und sich über die gesamte Länge der Stimmlippe erstreckte, vom Experiment ausgeschlossen werden.

Es wurden dementsprechend im Rahmen der Studie Injektionen an 23 Stimmlippen durchgeführt.

2.1.1 Präparation und Fixierung des Kehlkopfes

Der jeweilige, bereits im Rahmen seiner Exzision aus dem Leichnam von umliegenden Halsweichteilen, Ösophagus und dem Großteil der Trachea befreite Kehlkopf wurde bei Raumtemperatur (20°C) über einen Zeitraum von 6 - 8 Stunden aufgetaut. Anschließend wurden verbleibende Trachealknorpel, das Zungenbein (Os hyoideum) vollständig sowie die Epiglottisspitze in einem vom Übergang der Epilottis/Aryepiglottischen Falte (Plica aryepiglottica) bis zum oberen Rand des Schildknorpels (Cartilago thyroidea) verlaufenden Schnitt (Abb. 8) entfernt (Abb. 9).

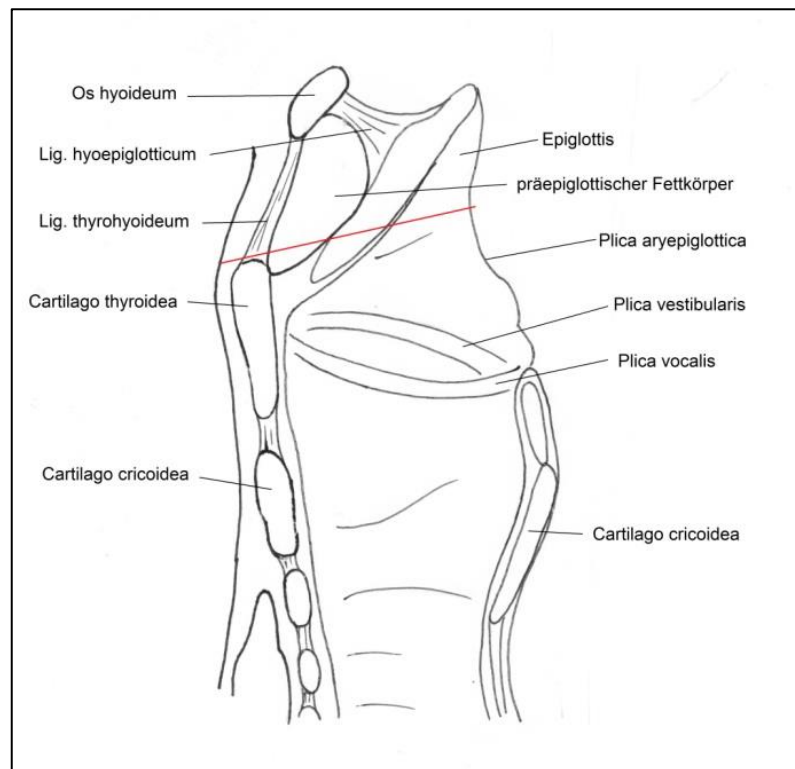


Abb. 8: Schematisierte Darstellung Mediansagittalschnitt durch den Pharynx.
Die rote Linie illustriert die im Experiment gewählte Schnittführung der Präparation im anatomischen Gesamtzusammenhang.

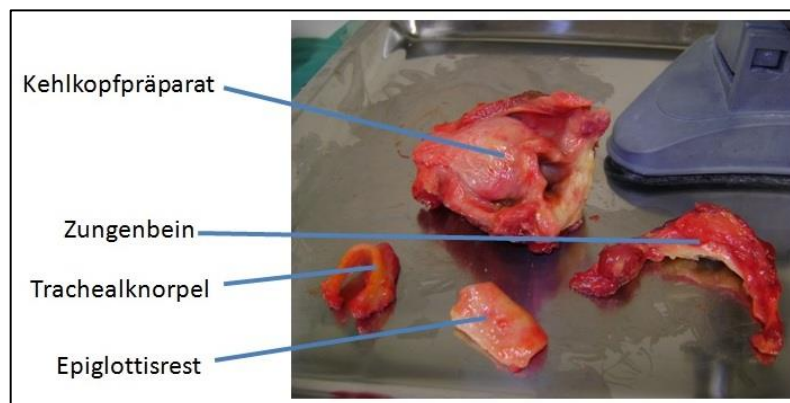


Abb. 9: Kehlkopfpräparat mit den für das Experiment abpräparierten Strukturen

Der so präparierte Kehlkopf wurde an den ersten Knorpelspangen der Trachea in einer Zwinde fixiert.

Bei Präparaten mit besonders ausgeprägtem präepiglottischem Fettkörper wurde der am Präparat verbleibende Epiglottisrest mittels einer Nadel nach ventral an der oberen Kante des Schildknorpels fixiert, um eine bessere Sichtlinie auf die Glottis zu ermöglichen (Abb. 10).

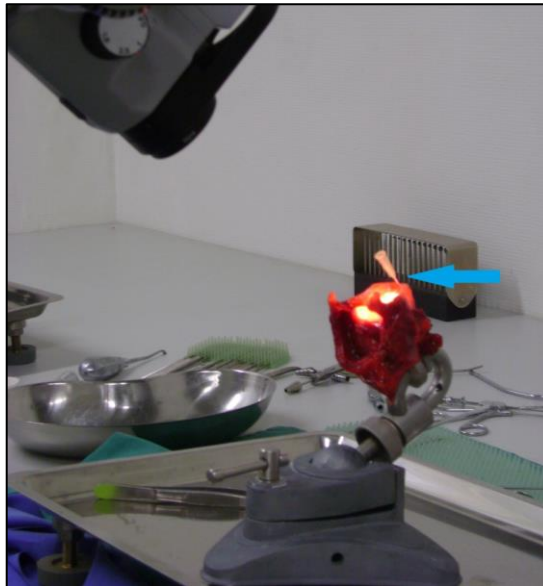


Abb. 10: In Zwinde fixierter, präparierter Kehlkopf. Nadel (blauer Pfeil) fixiert den präepiglottischen Fettkörper und Epiglottisrest an der oberen Kante des Schildknorpels.

Bei der Präparation und Fixierung des Kehlkopfes wurde besonderes Augenmerk auf die Schonung der Strukturen der Commissura anterior, der Stimmlippen, der Taschenfalten (Plicae vestibulares) und die diese umgebende Kehlkopfschleimhaut gelegt, bei gleichzeitigem Anstreben größtmöglicher ungehinderter mikroskopischer Einsehbarkeit der Glottis (Abb. 11).

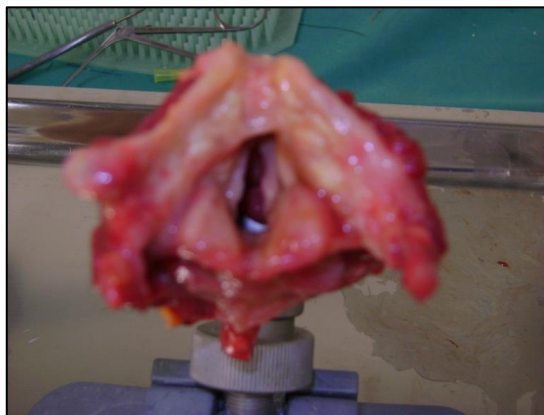


Abb. 11: Makroskopische Untersucherperspektive auf die Glottis eines präparierten Kehlkopfes.

2.1.2 Dokumentation

Jedem Kehlkopf wurde im Rahmen des Experiments eine Nummer zugewiesen und vor und während des Experiments mit einer Kamera des Typs

Sony Cyber-shot DSC-S750
7.2 Megapixel

fotografiert und tabellarisch geordnet. Die tabellarische Übersicht (Tab. 1, S. 21) kategorisiert die Kehlkopfnummer, Alter und Geschlecht des Spenders, den verwendeten Farbstoff für die

Injektion, in welche Stimmlippe eine Injektion stattfand, sowie vorbestehende Defekte des Gewebes, falls vorhanden.

2.2 Versuchsdurchführung

2.2.1 Inspektion der Stimmlippen

Zunächst erfolgte eine eingehende makroskopische und mikroskopische Inspektion der Stimmlippen und der umliegenden Kehlkopfschleimhaut (Abb. 12).

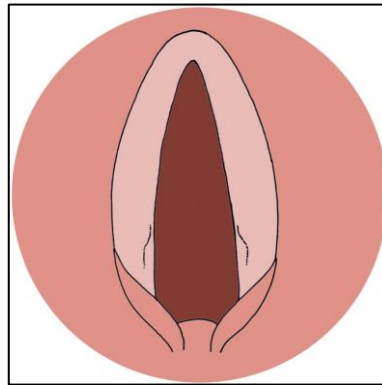


Abb. 12: Schematisierte Darstellung mikroskopische Sicht auf die Stimmlippen bei der Inspektion.

Im Rahmen des Experiments wurde ein

Zeiss-Mikroskop

Typ: OPMI 1

Okular: 12,5-fach

Objektivbrennweite: 200mm

Vergrößerungswähler: 1-fach

verwendet.

Daraus ergibt sich laut Hersteller folgende mikroskopische Vergrößerung:

$$\frac{\text{Okular } 12,5 \times \text{Tubusbrennweite } 170 \times \text{Vergrößerung (Wechsler) } 1}{\text{Objektbrennweite } 200} = 10,625.$$

Es erfolgte die fotografische Dokumentation der Stimmlippen vor der Injektion.

2.2.2 Injektion

Es wurden im Rahmen der Studie zwei verschiedene Farbstoffe verwendet.

Bei 11 Injektionen wurde

Condi-Lebensmittelfarbstoff

Typ: hellgrün

Inhaltsstoffe: E104 (Chinolingelb) und E132 (Indigotin1)

Hersteller: Schreiber-Essenzen Barsbüttel

verwendet.

Bei 12 Injektionen wurde

Methylenblau 1% (Metiltioninio 50mg/5ml)

Hersteller: S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico (Bergamo)

verwendet.

Der Farbstoff wurde in einer

*Feindosierungsspritze
Typ Omnifix®-F Tuberkulin
0.01ml – 1ml/Luer Solo
Hersteller: B. Braun Melsungen AG*

aufgezogen.

Um eine möglichst flache Einstichposition mit Injektion direkt unter das Epithel zu erreichen bzw. um eine zu tiefe Injektion in das unterhalb des Reinke-Raumes verlaufende Stimmband zu vermeiden, wurde die Spitze der verwendeten

*Einmal-Injektions-Kanüle
Typ Sterican®
Gr. 20 (0.40 x 20mm)
Hersteller: B. Braun Melsungen AG*

vor der Injektion manuell um ca. 10° gebogen (Abb. 13) und die Öffnung der geschliffenen Kanülenspitze in Richtung des freien Randes der Stimmlippe orientiert.

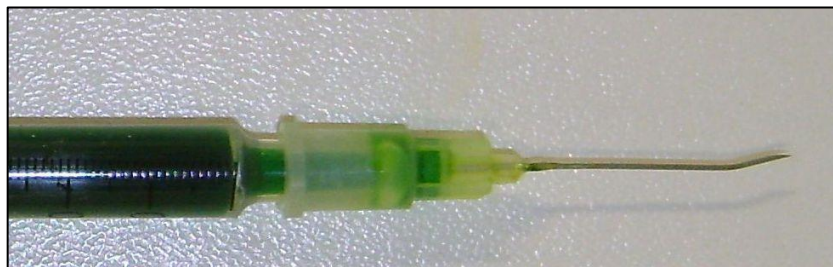


Abb. 13: Injektionskanüle, Spitze für das Experiment um ca. 10° gebogen.

Unter mikroskopischer Kontrolle und Sicht auf die subepithelial befindliche Kanülenspitze wurde 0.01ml Farbstoff in medialer Position (Abb. 14) und bei möglichst flachem Einstichwinkel unter das Epithel der Stimmlippe in den Reinke-Raum injiziert (Abb. 15).

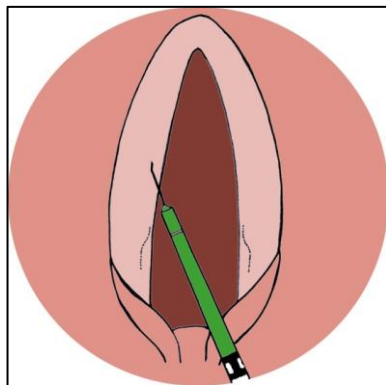


Abb. 14: Schematisierte Darstellung Injektionsposition.

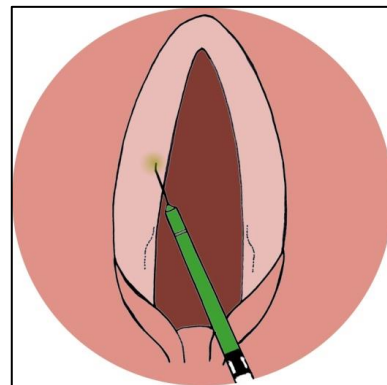


Abb. 15: Schematisierte Darstellung Farbinjektion in den Reinke-Raum.

2.2.3 Beobachtung

Über einen Zeitraum von 15 Minuten nach der Injektion wurde die Verteilung des Farbstoffes in der Stimmlippe beobachtet. Das endgültige Verteilungsbild wurde fotografisch dokumentiert (Abb. 16).

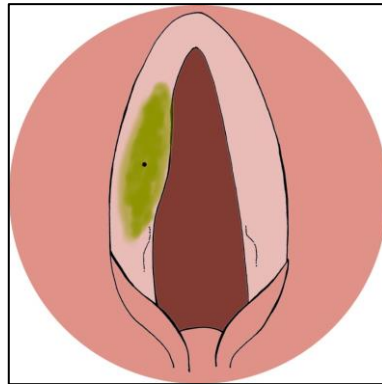


Abb. 16: Schematisierte Darstellung Stimmlippe mit Farbödem im Reinke-Raum nach Farbinjektion.

2.2.4 Eröffnung des Reinke-Raums

Mittels eines Skalpells wurde die Stimmlippe im Bereich der injizierten Farblösung eröffnet (Abb. 17).

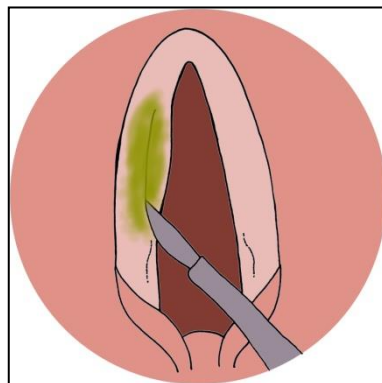


Abb. 17: Schematisierte Darstellung Eröffnung der Stimmlippe mittels Skalpell.

2.2.5 Untersuchung des Reinke-Raums

Das angefärbte Gewebe und die Übergänge zum ungefärbten Gewebe wurden sorgfältig auf ihre Beschaffenheit untersucht (Abb. 18).

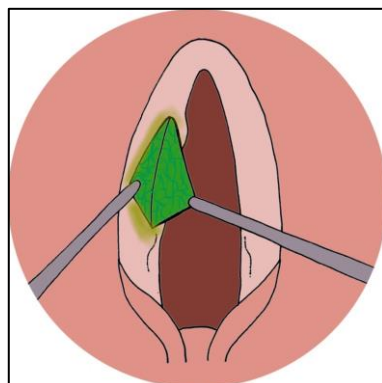


Abb. 18: Schematisierte Darstellung Begutachtung der Farbverteilung im Gewebe.

3 Ergebnisse

3.1 Pathologien des Untersuchungskollektivs.

Im Rahmen der Inspektion wurden folgende Pathologien an den Stimmlippen des Untersuchungskollektivs festgestellt:

Bei den Kehlköpfen Nr. 4 und Nr. 5 wurde an jeweils einer Stimmlippe ein Defekt in Form einer Schleimhautinzision festgestellt, wie sie typischerweise durch Manipulation mit einer spitzen Pinzette oder einem Skalpell beispielsweise bei der Entnahme oder Präparation des Kehlkopfes entstehen kann. Eine Injektion in die defekte linke Stimmlippe des Kehlkopfes Nr. 5 war aufgrund der Tiefe und Länge der Schleimhautläsion nicht möglich.

Kehlkopf Nr. 12 wies multiple Pathologien an beiden Stimmlippen auf. Es zeigten sich beidseits hyper- bis dysplastische Epithelveränderungen auf ganzer Länge der Stimmlippen mit besonders starker Ausprägung im mittleren Drittel der Glottis, wie sie beispielsweise bei einer chronischen Laryngitis oder Stimmlippenkarzinomen vorkommen können, an der rechten Stimmlippe fanden sich zudem eine polypöse runde Verdickung und eine pathologische Stellung des rechtseitigen Aryknorpels, wie er beispielsweise bei einer Aryluxation vorkommen kann (Abb. 19).

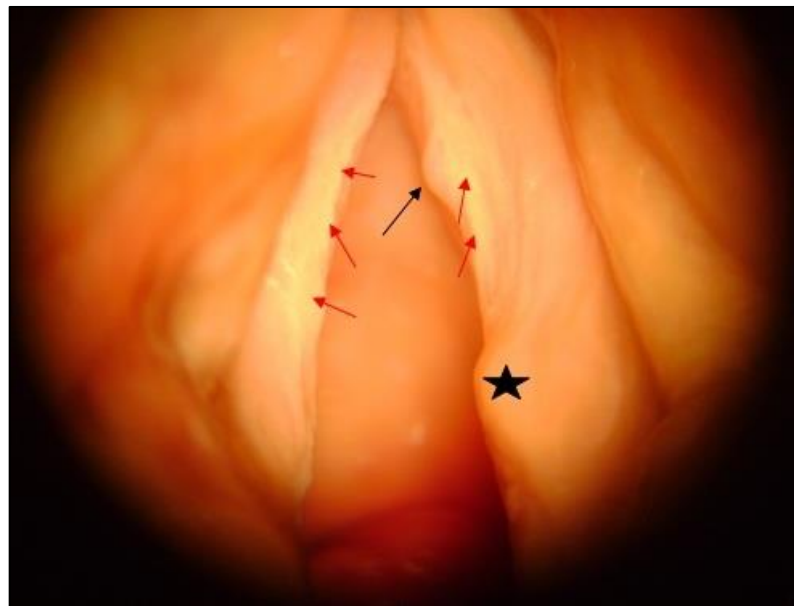


Abb. 19: Mikroskopische Sicht Stimmlippen Kehlkopf Nr. 12 mit multiplen Pathologien. Hyper- bis dysplastische Epithelveränderungen (rote Pfeile), polypöse Verdickung (schwarzer Pfeil), pathologische Stellung des Aryknorpels (Stern).

3.2 Beobachtungen der Farbverteilung im Reinke-Raum

Bei allen 23 durchgeführten Injektionen gelang es, unter mikroskopischer Kontrolle, Farblösung in den Reinke-Raum einzubringen. In allen Fällen spielte sich die Farbausbreitung im Reinke-Raum unmittelbar während der Injektion ab. Eine weitere Veränderung der

Farbausbreitung während des Beobachtungszeitraumes und über die Zeit der verbleibenden Versuchsschritte konnte nicht festgestellt werden.

3.2.1 Intakte Stimmlippen

Bei der Injektion von 0,01ml Farblösung in den Reinke-Raum von intakten Stimmlippen bildete sich jeweils ein lokal umschriebenes Farbödem im Reinke-Raum mit Verteilung der Farbe sowohl in ventraler als auch dorsaler Richtung von der Einstichstelle. Das Farbödem zeigte die höchste Farbintensität unmittelbar um die Einstichstelle, zu den Rändern des Ödems nahm die Farbintensität ab. Das Ausmaß der ödematösen Vorwölbung variierte je nach Größe, Festigkeit und Beschaffenheit der Stimmlippen der verschiedenen Kehlköpfe stark (Abb. 20).

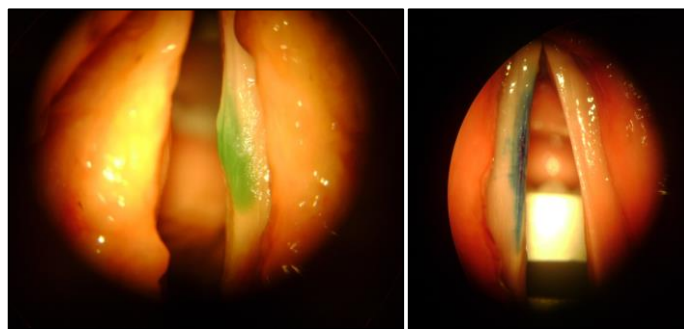


Abb. 20: Mikroskopische Sicht, Beispiele unterschiedlicher Grad der Vorwölbung des Farbödems. Deutliche Vorwölbung (rechte Stimmlippe Kehlkopf Nr. 3) und geringe Vorwölbung (linke Stimmlippe, Kehlkopf Nr. 11).

Zudem kam es oftmals, insbesondere bei besonders straffen Stimmlippen, nach dem Herausziehen der Spritze nach der Injektion zu einem retrograden Farbaustritt aus der Injektionswunde, so dass davon auszugehen ist, dass die tatsächlich Menge an Farblösung innerhalb der Stimmlippen schwankt.

3.2.2 Stimmlippe mit Schleimhautriss

Bei der Injektion von 0,01ml Farblösung in den Reinke-Raum der Stimmlippe mit vorbestehender Inzision der Schleimhaut (Kehlkopf Nr. 4, linke Stimmlippe) bildete sich kein lokales Farbödem, sondern es kam zu einer gleichmäßigen Farbverteilung ausgehend von der Injektionsstelle über die gesamte Länge der Stimmlippe bis zum Schleimhautdefekt im vorderen Drittel der Stimmlippe mit sofortigem Farbaustritt eben dort.

3.2.3 Stimmlippen mit multiplen Pathologien

Bei der Injektion von 0,01 ml Farblösung in den Reinke-Raum der Stimmlippen mit hyper- und dysplastischen Epithelveränderungen sowie einer rechtseitigen polypösen Läsion und Aryluxation (Kehlkopf Nr. 12) kam es beidseits zu einer deutlich inhomogenen subepithelilaen Verteilung des Farbstoffes (Abb. 21).

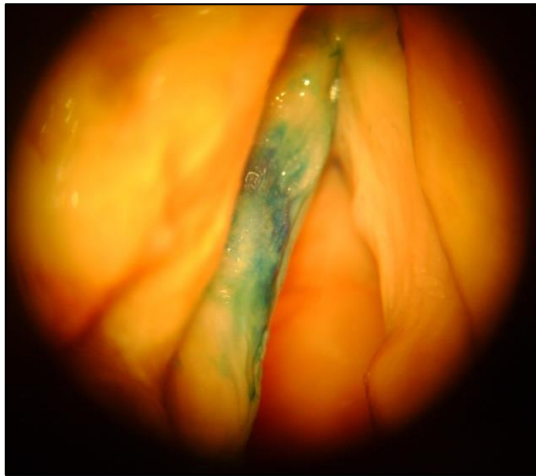


Abb. 21: Mikroskopische Sicht inhomogene Farbverteilung nach Farbinjektion in den Reinke-Raum der linken Stimmlippe bei vorbestehenden hyper- und dysplastischen Epithelveränderungen, Kehlkopf Nr. 12.

Die polypöse Verdickung zeigte nach Farbinjektion in den Reinke-Raum in ihrer unmittelbaren Nähe eine deutliche Aussparung von Farbe (Abb. 22).

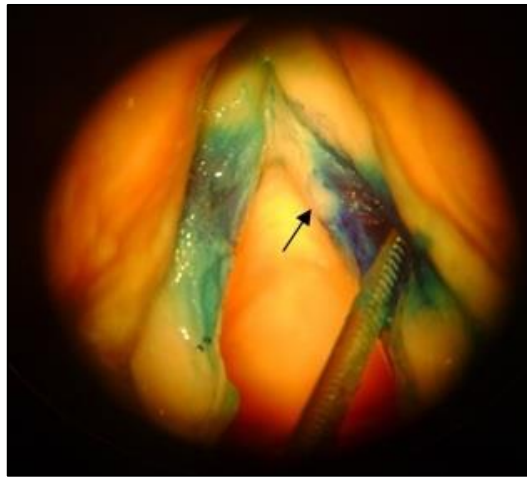


Abb. 22: Mikroskopische Sicht Farbaussparung (Pfeil) der polypösen Verdickung nach Farbinjektion in den Reinke-Raum, Kehlkopf Nr. 12.

3.3 Eröffnung und Untersuchung der Stimmlippe

In keinem Fall fand sich bei Eröffnung und Untersuchung der Stimmlippe nach der Farbinjektion eine Membran oder ein Kompartiment im Bereich des Farbödems oder daran angrenzend.

Im Falle der Farbaussparung der polypösen Verdickung der rechten Stimmlippe des Kehlkopfes Nr. 12 kam es bei Eröffnung des Reinke-Raums zu einer nachträglichen Anfärbung der polypösen Verdickung (Abb. 23).

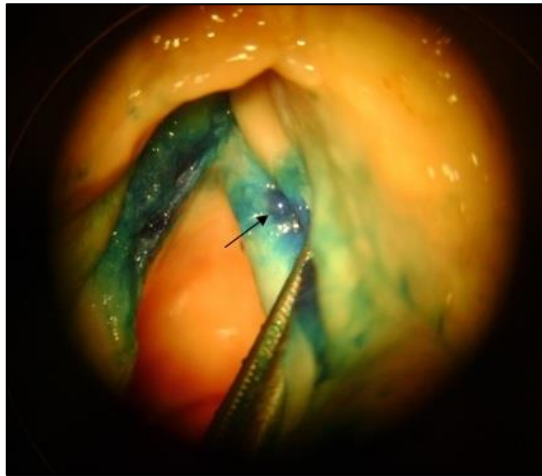


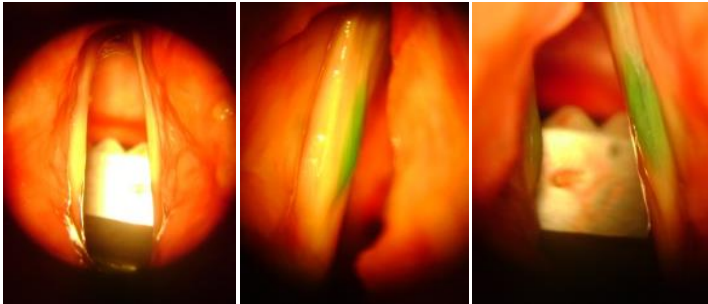
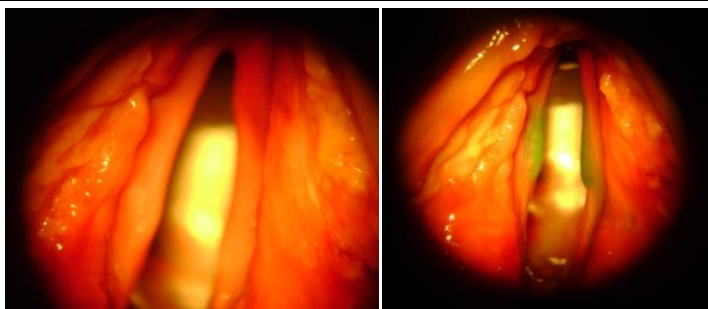
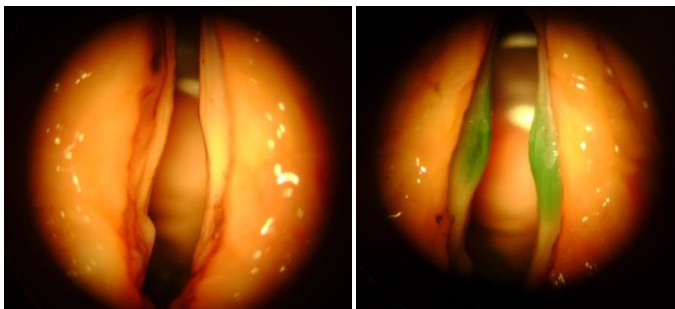
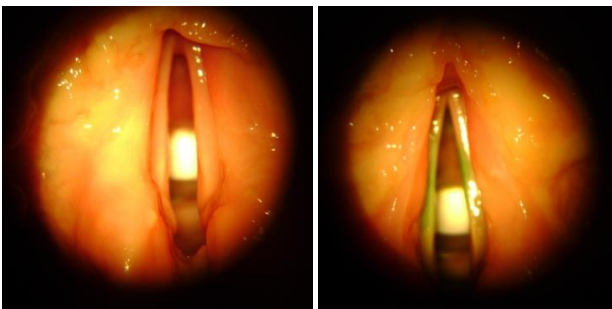
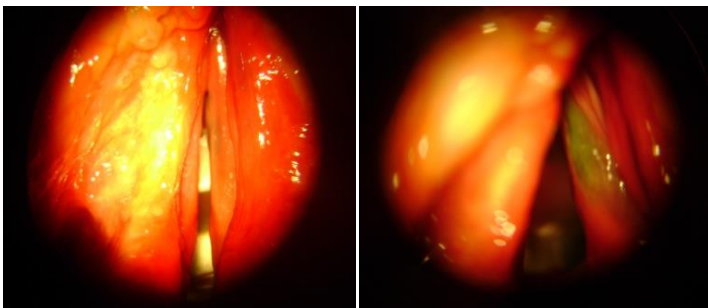
Abb. 23: Mikroskopische Sicht angefärbte polypöse Verdickung, rechte Stimmlippe nach Eröffnung des Reinke-Raums, Kehlkopfes Nr. 12.

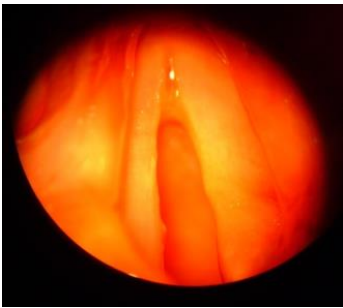
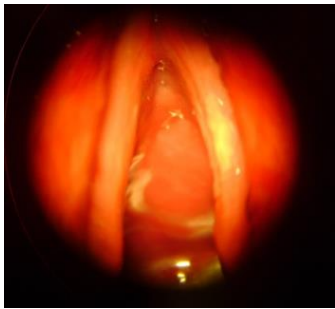
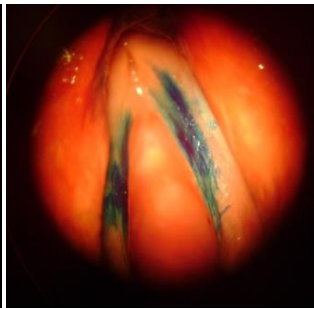
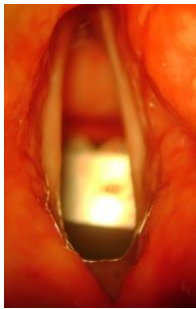
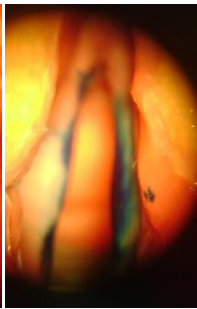
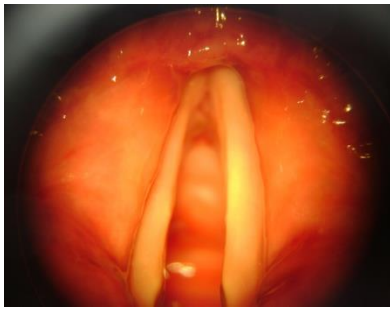
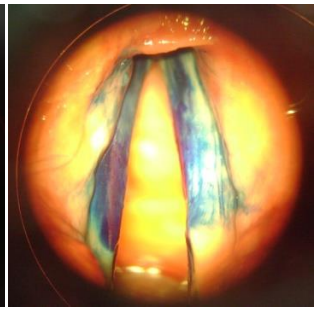
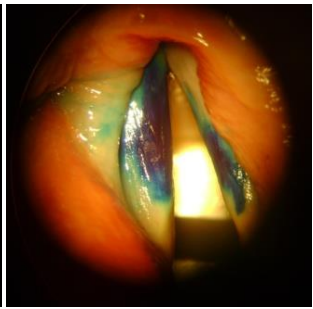
3.4 Die verwendeten Farbstoffe

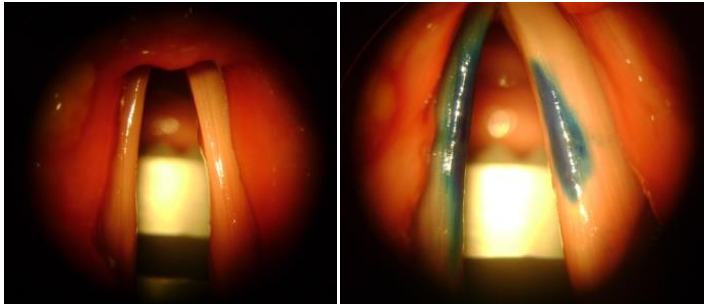
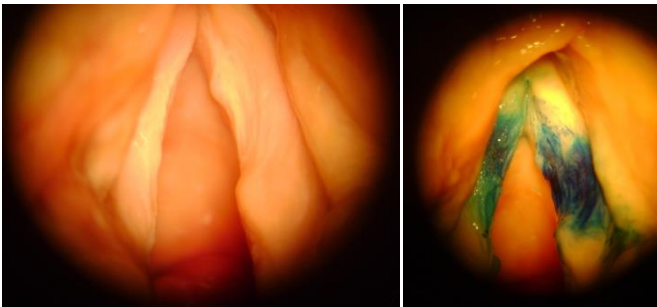
Bei der experimentellen Farbinjektion in den Reinke-Raum der Stimmlippen wurden als unterschiedliche Farbstoffe grüne Lebensmittelfarbe und Methylenblau erprobt (vgl. S. 12). Mit beiden Farbstoffen ließ sich ein durch Injektion erzeugtes umschriebenes Farbödem in der Stimmlippe mikroskopisch erkennen und fotografisch dokumentieren. Die Versuchsdurchführung zeigte, dass prinzipiell beide Farbstoffe für die angewendete Methode der Beobachtung der Farbverteilung nach Injektion in den Reinke-Raum geeignet sind. Überlegen zeigte sich das Methylenblau dadurch, dass sich bei dem damit erzeugten Farbödemen deutlicher als bei mit Lebensmittelfarbe erzeugten Farbödemen Abstufungen der Farbtintensität innerhalb des Ödems unterscheiden ließen, die damit Rückschlüsse auf die Farbstoffverteilung im Gewebe zulassen. Mit der Injektion des Methylenblaus ließ sich zudem insgesamt eine höhere Farbtintensität des Farbödems erreichen als mit der Injektion der Lebensmittelfarbe. Dies ermöglichte zum einen eine klarere mikroskopische Abgrenzbarkeit des Ödems an Stellen mit niedriger Farbstoffkonzentration wie z.B. im Randbereich, zum anderen erwies es sich als vorteilhaft bei der Kontrastdarstellung der fotografischen Dokumentation.

3.5 Tabellarische Übersicht

Die folgende Tabelle (Tab. 1) zeigt eine Übersicht über die durchgeführten Injektionen. Sie dokumentiert die Nummer, die dem Kehlkopf im Rahmen des Experimentes zugewiesen wurde, das Geschlecht (m = männlich, w = weiblich) und Alter des Spenders in Jahren, an welcher Stimmlippe eine Injektion vorgenommen werden konnte (li. = links, re. = rechts), den verwendeten Farbstoff (L = Lebensmittelfarbe, M= Methylenblau), Defekte der Stimmlippen, sowie die Fotos der Stimmlippen vor und nach der Injektion.

Kehlkopf-Nr.	1	
Geschlecht	m	
Alter	58	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	L	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	2	
Geschlecht	m	
Alter	45	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	L	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	3	
Geschlecht	m	
Alter	42	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	L	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	4	
Geschlecht	w	
Alter	93	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	L	
Defekte	li. kleiner Schleimhautriss im anterioren Drittel	
Kehlkopf-Nr.	5	
Geschlecht	m	
Alter	45	
Injektion li.	nein	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	L	
Defekte	li.: klaffender Schleimhautriss gesamte Stimmlippe	

Kehlkopf-Nr.	6	 
Geschlecht	m	
Alter	42	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	L	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	7	 
Geschlecht	m	
Alter	59	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	M	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	8	 
Geschlecht	m	
Alter	36	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	M	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	9	 
Geschlecht	m	
Alter	74	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	M	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	10	 
Geschlecht	w	
Alter	100	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	M	
Defekte	nein	

Kehlkopf-Nr.	11	
Geschlecht	m	
Alter	46	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	M	
Defekte	nein	
Kehlkopf-Nr.	12	
Geschlecht	m	
Alter	75	
Injektion li.	ja	
Injektion re.	ja	
Farbstoff	M	
Defekte	bds-: hyper- u. dysplastische Epithelveränderungen re.: runde polypöse Läsion, Aryluxation	

Tab. 1 Übersicht über die durchgeführten Injektionen

4 Die Entwicklung des Larynx – ein literarisches Review

Obwohl die Kenntnis des anatomischen Aufbaues des Kehlkopfes von Säugetieren bereits auf den Griechen Galen und die Zeit 131 – 201 n. Chr. zurückgeht und dieses Wissen im Mittelalter durch den Anatomen Andreas Vesalius im 16. Jahrhundert in Bezug auf den Menschen vertieft und graphisch dokumentiert wurde (Feldmann 2001), finden sich erst bei den Aufzeichnungen des Erlanger Anatomen Gottfried Fleischmann (zitiert nach Valentin 1835) aus dem Jahr 1820 erste Erkenntnisse über die embryonale Kehlkopfentwicklung. Umfassendere Studien folgten erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts. Voraussetzung für diese Studien waren die aufwendige Beschaffung, Präparation, Beschreibung und zeichnerische Dokumentation einzelner oder ganzer Sammlungen von Embryonen unterschiedlichster Entwicklungsstufen. Da der menschliche Kehlkopf makroskopisch frühestens ab der 20. Entwicklungswoche erkennbar ist, mussten zudem mikroskopische Verfahren und das aufwendige Verfahren der Herstellung von Serienschnitten zur dreidimensionalen vergrößerten Rekonstruktion von Wachsmodellen nach Born angewendet werden (Wind 1970).

Der Schweizer Anatom Wilhelm His (1885) ging in seinem ausführlichen Werk über die Embryologie des Menschen auf die Kehlkopfentwicklung lediglich am Rande seiner Beschreibung der embryonalen Entwicklung des Mundrachenraumes und der Zunge ein. Zwar erscheinen His Ausführungen (1885) heute unvollständig und die von ihm gezogenen Schlüsse zur Herkunft der Kehlkopfbestandteile wirken, aus der Perspektive des heutigen wissenschaftlichen Strebens, die zelluläre Herkunft eines Gewebes molekular nachzuweisen, konstruiert und spekulativ, dennoch sind viele der von ihm gewählten Bezeichnungen für die embryonalen Pharynx-Strukturen im deutschen Sprachraum bis heute gebräuchlich und insbesondere seine Zeichnungen zur Entwicklung des Mundrachenraumes aus den embryonalen Schlundbögen sind unverkennbar weiterhin die Grundlage von Graphiken in aktuellen Lehrbüchern der Embryologie (Abb. 24).

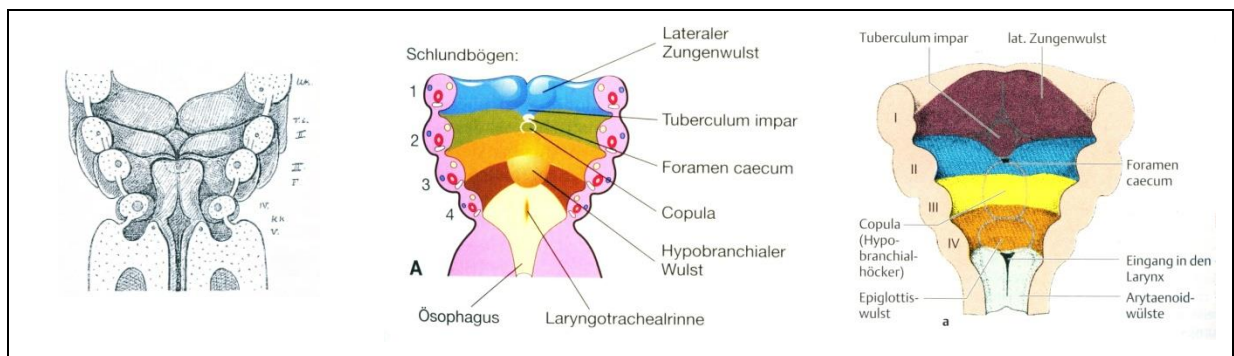


Abb. 24: Vergleich zeichnerische Darstellungen embryonaler Schlund, His (1885) Fig. 43, S. 65, Moore und Persaud (2007) Fig. 10.24A, S. 243, Sadler (2008) Fig. 17.14a, S. 366.

Die Abbildungen der modernen Lehrbücher weisen noch heute wesentliche Übereinstimmungen mit der Zeichnung von His (1885) auf.

Neben His (1885) bemühten sich zahlreiche andere Autoren, die Entwicklung der Bestandteile des Kehlkopfes, insbesondere seiner Knorpel, aus dem Schlundbogenewebe herzuleiten und kamen zu teilweise stark voneinander abweichenden Schlussfolgerungen über die Anzahl der Schlundbogenpaare und ihre Beteiligung an den sich entwickelnden Strukturen. Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts führte dies zu kontroversen Diskussionen in den Publikationen über die Embryologie des Kehlkopfes (Kallius 1897, Soulié und Bardier 1907, Frazer 1910, Walander 1950) und es erklärt die heutige Uneinheitlichkeit in den embryologischen Lehrbüchern.

4.1 Das 4. Schlundbogenpaar und das kaudal davon gelegene Gewebe: die gewebliche Herkunft der Larynxanlage

In der Literatur herrscht Uneinigkeit bezüglich des Baus des kaudal des 4. Schlundbogenpaares gelegene Gewebes. Moore und Mitarbeiter (Moore 1988, Moore und Persaud 2007) vermuten, dass ein 5. und 6. Schlundbogenpaar lediglich rudimentär angelegt und deshalb nicht sichtbar seien. Larsen (1993) vertritt die Auffassung, dass zu Beginn der 5. Entwicklungswoche die Anlage eines weiteren Schlundbogenpaares erkennbar sei, welche entwicklungsgeschichtlich dem primitiven 6. Schlundbogenpaar der evolutionären Vorfahren des landlebenden Vertebraten entspräche und demzufolge ebenso bezeichnet werden sollte, wohingegen ein 5. Schlundbogenpaar entweder gar nicht, oder lediglich als kurzlebige Rudimente angelegt sei, welches sich umgehend zurückbilde.

O’Rahilly und Müller (1999, S. 277) fassen die Situation folgendermaßen zusammen: „Die möglichen Beziehungen zwischen dem sich entwickelnden Kehlkopf und den Pharyngealbogen und -taschen sind noch immer nicht voll abgeklärt.“

Neben diesen Unterschieden der Auffassung in Hinblick auf die Anzahl und Nummerierung der Schlundbogenpaare beim Menschen und ihre Rolle bei der Kehlkopfentwicklung ist bis heute auch die zelluläre Herkunft des 4. Schlundbogens und des kaudal davon gelegene Gewebes umstritten.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der mesenchymale Kern der Schlundbögen vom paraxialen Mesoderm abstammt, aus dem sich in der Folge Muskulatur und endotheliales Gewebe bildet (Couly et al. 1992, 1993, Noden 1983a, Trainor et al. 1994). Ab der vierten Entwicklungswoche wandern Zellen der Neuralleiste ein, welche sich zu Mesenchym differenzieren, sodass schließlich der größte Anteil des Schlundbogenmesenchyms neuroektodermaler Herkunft ist (Moore und Persaud 2007). Aus den Zellen der Neuralleiste entstehen die Skelettanteile und bindegewebigen Strukturen der Schlundbögen, wie

beispielsweise Knorpel und Sehnen (Le Lièvre und Le Douarin 1975, Noden 1983b, Couly et al. 1993, Noden und Trainor 2005).

Aufgrund von tierexperimentellen Studien Nodens (1986, 1988) hat sich gezeigt, dass im Falle des 4. und 6. Schlundbogens bei Vögeln nicht das paraxiale Mesoderm, sondern das Seitenplattenmesoderm als Ursprungsgewebe anzusehen sein könnte, da er bei Vogelembryos Vorläuferzellen der Stell- und Ringknorpel im lateralen Mesoderm detektierte, als dessen Derivat er demnach die Larynxknorpel, ihre assoziierten Bindegewebsstrukturen und die Larynxmuskulatur einstufte. Wissenschaftliche Nachweise, die eine Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf den Menschen erlauben, wie Noden (1988) sie am graphischen Modell vornahm (Abb. 25), existieren noch nicht.

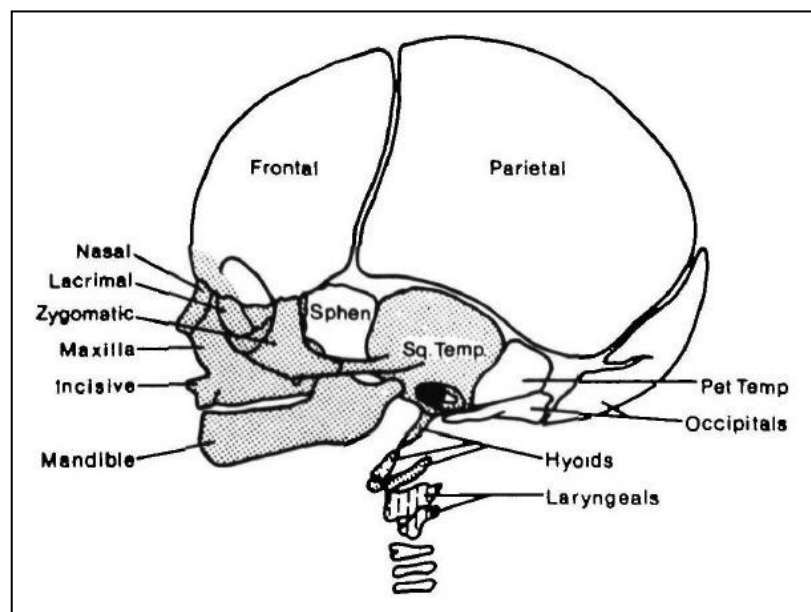


Abb. 25: Graphische Übertragung Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien an Vögeln und Amphibien zur embryonalen Herkunft kranialer skelettaler Strukturen beim Menschen, Noden (1988) Fig. 3, S. 124. Paraxiales Mesoderm (weiß), Neuralleiste (gepunktet), Seitenplattenmesoderm (gestreift)

Zudem zeigten Trainor et al. (1994), dass bei Mausembryos das paraxiale Mesoderm zwar an der Bildung der 1. – 4. Schlundbogenpaare beteiligt ist, nicht jedoch an der Bildung des 5. und 6. Schlundbogens.

Ebenfalls auf tierexperimentellen Studien basieren die heutigen Erkenntnisse über Gene, die bei der Embryonalentwicklung der segmentierten Pharynxregion eine wesentliche Rolle spielen. So konnten Piotrowski und Nüsslein-Volhard (2000) zeigen, dass neben dem bereits seit den 1980iger Jahren bekannten „homeobox-Gen“ (hox), das die Neuralleistenzellen in den Pharyngealbögen exprimieren, bei Zebrafischen auch das Entoderm unter dem Einfluss des „van gogh-Gens“ (vgo) für die pharyngeale Segmentierung und Ausbildung der Pharyngealbögen und ihrer Strukturen maßgeblich verantwortlich ist. Vergleichbare Daten zur menschlichen Embryologie existieren noch nicht.

4.2 Die Larynxentwicklung in der Embryonalzeit

Die Embryonalzeit umfasst die ersten 8 Entwicklungswochen nach der letzten Ovulation bzw. ab dem Tag der Empfängnis, d.h. post conceptionem (p.c.). Während der Embryonalzeit kommt es zur Anlage aller wesentlicher Organe und sie wird heute nach O’Rahilly (1973, zitiert nach O’Rahilly und Müller 1987), in 23 Entwicklungsstadien des sog. Carnegie-Staging Systems eingeteilt.

Das Carnegie-Staging System basiert auf der umfangreichen Sammlung von Embryos durch Franklin P. Mall, dem Gründer des „Department of Embryology of the Carnegie Institution of Washington“, dessen Nachfolger G.L. Streeter die Embryos der Carnegie-Sammlung erstmals in definierte Stadien einteilte (Drews 2006).

Da die Zuordnung von Embryos zu Entwicklungsreihen basierend allein auf Längenangaben oder geschätzten Alters sich in der embryologischen Forschung als unpräzise erwiesen hatte, wiesen Tucker und Mitarbeiter (Tucker und O’Rahilly 1972, O’Rahilly und Tucker 1973, Tucker und Tucker 1975, Tucker et al. 1976, 1978, Tucker 1990, 1996) in zahlreichen Studien zur Embryonalentwicklung des Kehlkopfes auf die Notwendigkeit eines einheitlichen Systems der Stadieneinteilung von Embryos hin und etablierten hierfür die Verwendung der Carnegie-Stadien, welche sich vor allem auf morphologische Kriterien stützen und ein besseres Verständnis der Kehlkopfentwicklung erlauben.

Die Besprechung von Embryos aus älteren Publikationen in dieser Arbeit im Rahmen von Carnegie-Stadien orientiert sich an den durch die o.g. Gruppe um Tucker und Mitarbeiter beschriebenen Entwicklungsschritten und wurde zugunsten der Übersicht, basierend auf zu diesen Embryonen vorliegenden Größen- und Altersangaben sowie den geschilderten Merkmalen der Kehlkopfentwicklung, vorgenommen. Sie sollte jedoch aufgrund von möglichen Ungenauigkeiten von Alters- und Längenangaben keinesfalls als definitive nachträgliche Zuordnung zu den jeweiligen Carnegie-Stadien verstanden werden.

4.2.1 Carnegie-Stadium 9

Den ersten sichtbaren Anhaltspunkt des embryonalen Respirationstraktes bildet der durch His (1885) als „Furche“ beschriebene embryonale Eingang zum Kehlkopfraum.

Soulié und Bardier (1907) hatten diese primitive Öffnung beim Embryo von 3mm beobachtet und zunächst als „gouttière respiratoire“ („respirationische Rinne“) bezeichnet. Nach O’Rahilly und Tucker (1973) wird sie zunächst als primitive mediane Rinne („median groove“) im Carnegie-Stadium 9 erkennbar (Abb. 26), was etwa dem 25. – 27. Entwicklungstag des Embryos bei einer Größten Länge (GL) von 1,5 – 2,5mm entspricht (O’Rahilly und Müller 2010).

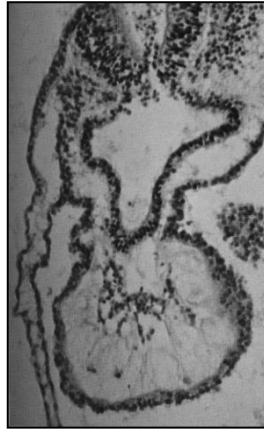


Abb. 26: Schnitt Pharynx, Embryo Carnegie-Stadium 9, 3. Woche, 1,38mm L, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 5, o.S.
Die „mediane Rinne“ des Pharynx liegt dorsal (im Bild oberhalb) der Herzanlage.

4.2.2 Carnegie-Stadium 10 - 11

Im Carnegie-Stadium 10 – 11 misst der Embryo 1,4 – 5mm GL und ist 28 – 30 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010).

Im Carnegie-Stadium 10 werden bilateral die ersten beiden Schlundbögen erkennbar und in diesem Stadium zeigt sich kaudal der primitiven Larynxöffnung ebenfalls erstmals die unpaarige, symmetrische Lungenanlage (O’Rahilly und Tucker 1973), auch als „Lungendivertikel“ (Sadler 2008) oder „Lungenknospe“ (Moore und Persaud 2007) bezeichnet, die nach O’Rahilly und Tucker (1973), bereits im Carnegie-Stadium 11 erste Anzeichen einer sich am kaudalen Ende bildenden Zweiteilung zeigt, aus der im weiteren Verlauf der rechte und linke Hauptbronchus entstehen. Es wird deutlich, dass, ähnlich der von den Gliedmaßenknospen bekannten proximodistalen Entwicklungsabfolge (d.h. beispielsweise bei der oberen Extremität entwickelt sich nach dem Arm die Hand, nach der Hand entwickeln sich die Finger) bei der Entwicklung des Respirationstraktes eine rostrokaudale Entwicklungssequenz vorliegt, bei der sich die Larynxanlage vor der Lungenentwicklung zeigt (O’Rahilly und Tucker 1973).

Mit Entwicklung der Lungenanlage wird bei Soulié und Bardier (1907) die primitive respiratorische Rinne („gouttière respiratoire“) zur laryngealen Rinne („fente laryngienne“). In der aktuelleren Literatur haben sich inzwischen im englischen Sprachraum v.a. die Bezeichnungen „laryngotracheal sulcus“ (O’Rahilly und Tucker 1973, Sañudo und Domenech-Mateu 1990) und „laryngotracheal groove“ (Wind 1970, Moore 1988, Tucker 1993, Aronson und Bless 2009) durchgesetzt, für die als deutsche Übersetzung „Laryngotrachealrinne“ (Moore und Persaud 2007) treffend erscheint. Sie befindet sich in der Vorderwand des embryonalen Darmrohres (Abb. 27) und Walander (1950) sah sie als Folgestruktur einer zuvor breiteren Verbindung zum embryonalen Dottersack an.

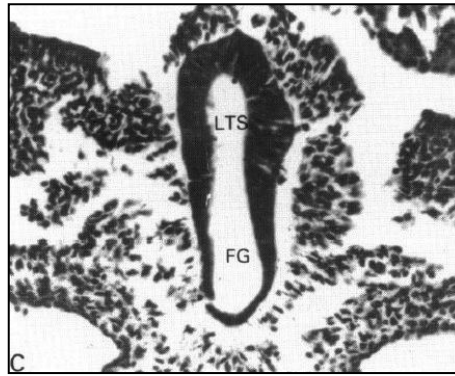


Abb. 27: Transversalschnitt Schlund kaudal der 4. Schlundtasche, Embryo Carnegie-Stadium 11, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 1C, S. 210.

„Laryngotracheal sulcus“ (LTS) und embryonales Darmrohr („foregut“, FG) stehen in Verbindung.

4.2.3 Carnegie-Stadium 12 - 14

Laut O’Rahilly und Tucker (1973) bilden sich in diesem Stadium die Schlundbögen weiter aus, so dass im Carnegie-Stadium 13 beidseits die 4. Schlundtasche zu erkennen ist. Im Carnegie-Stadium 13 ist der Embryo 30 – 33 Tage alt und weist durchschnittlich eine GL von 4,9mm auf (O’Rahilly und Müller 2010). Diese Entwicklungsphase stimmt möglicherweise überein mit einem durch Soulié und Bardier (1907) beschriebenen 4mm Embryo, und Frazers (1910) Beschreibung eines 5mm Embryos, bei denen jeweils ebenfalls die ersten vier Schlundbogenpaare und ihre Schlundtaschen erkennbar waren.

Laut Frazer (1910) verläuft die Laryngotrachealrinne zu diesem Zeitpunkt sagittal unterhalb der Ebene der 4. Schlundtaschen. Beidseits von ihr erhebt sich der Pharynxboden zu abgerundeten Aufwölbungen („rounded swellings“), wobei die 3. und 4. Schlundbögen zu einer zentralen Erhebung („central mass“) zusammenlaufen (Abb. 28).

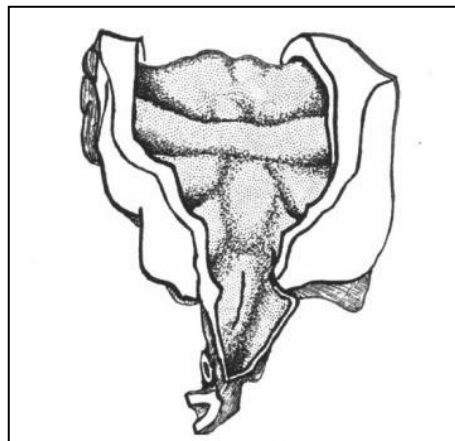


Abb. 28: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell 5mm Embryo, Frazer (1910) Fig. 1, S. 157. Sagittale Laryngotrachealrinne und zentrale Erhebung („central mass“) der 3. und 4. Schlundbögen.

Frazers (1910) „rounded swellings“ des 5mm Embryos entsprechen dabei den zuvor durch His (1885) als „cristae terminales“ und durch Kallius (1897) als „Arytänoidwülste“ bezeichneten Strukturen, welche Soulié und Bardier (1907) bei einem 6mm Embryo „bourelets aryténoïdiens“ bezeichneten. O’Rahilly und Tucker (1973) übernahmen die im

englischen Sprachraum übliche Bezeichnung und nennen sie, entsprechend ihrer in Grays (1918) berühmtem anatomischen Lehrbuch verwendeten Benennung „arytenoid swellings“ (Abb. 29) und ordneten ihr Erscheinen dem Carnegie-Stadium 14 zu, bei dem der Embryo durchschnittlich 6,5mm GL misst und 37 – 40 Tage alt ist (O’Rahilly und Müller 2010).

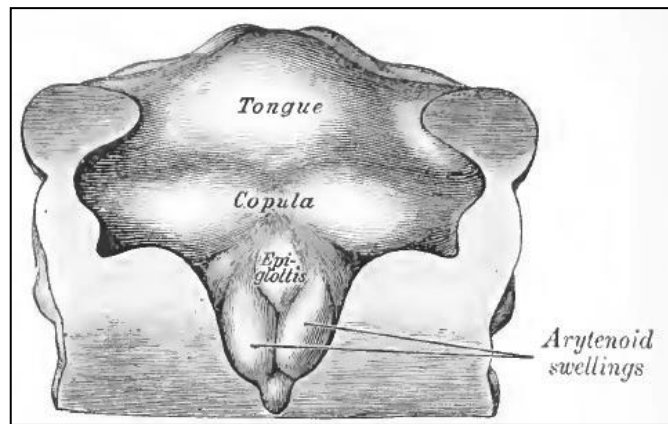


Abb. 29: Zeichnerische Darstellung Schlund, Embryo 30 Tage alt, Gray (1918) Fig. 981, S. 1103. Arytaenoidwülste lateral der Laryngotrachealrinne. Epiglottisanlage als zentrale Erhebung.

Bei Frazers (1910) „central mass“ oder „median prominence“, bzw. „median eminence“, die der Laryngotrachealrinne vorgelagert ist und sich beim Embryo von 7,5mm deutlich vorwölbt (Abb. 30) handelt es sich um die Epiglottisanlage, welche zuvor schon von Soulié und Bardier (1907) als „bourrelet épiglottique“ beschrieben worden war.

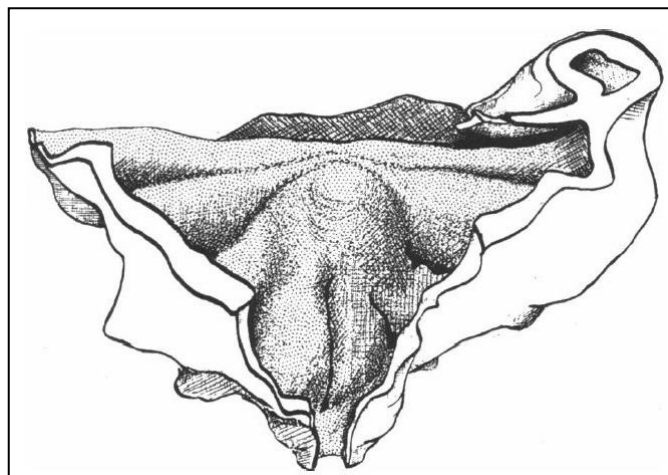


Abb. 30: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell 7,5mm Embryo, Frazer (1910) Fig. 3, S. 11. Deutliche Vorwölbung der Epiglottisanlage.

In ihrer Lage stimmt sie mit der durch His (1885) als „Furcula“ bezeichneten Epiglottisanlage überein (Abb. 31), welche Kallius (1897) fälschlicherweise als vereinigte Struktur einer zuvor paarigen Anlage interpretiert hatte.

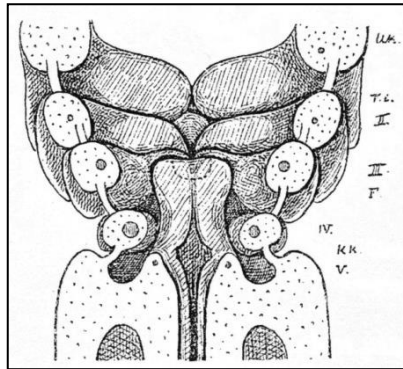


Abb. 31: Zeichnerische Darstellung Schlund, Embryo 5mm, His (1885) Fig. 43, S. 65.

F = Furcula, KK = Kehlkopfeingang, II – V = Ordnungsziffern der Schlund- bzw. Aortenbögen, UK = Unterkiefer, T.i. = Tuberculum impar,

In späteren Publikationen fanden im englischsprachigen Raum für die Epiglottisanlage die Begriffe „epiglottic eminence“ (Walander 1950), „hypopharyngeal eminence“ (Wind 1970, O’Rahilly und Tucker 1973) und „hypobranchial eminence“ (Moore 1988) Verwendung. Allerdings sind zu diesem Zeitpunkt der Embryonalentwicklung noch keinerlei knorpelige oder muskuläre Strukturen in der Larynx-Region zu finden und auch die Epiglottisanlage besteht zunächst lediglich aus dichtem Mesenchym.

In dieser Entwicklungsphase kommt es zur ersten Ausbildung einer primitiven epithelialen Lamina („epithelial lamina“) in der Medianebene zwischen den Arytaenoidwülsten (O’Rahilly und Tucker 1973, Tucker 1996).

4.2.4 Carnegie-Stadium 15

Im Carnegie-Stadium 15 misst der Embryo 6 – 11mm GL und ist 35 – 37 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010).

Soulié und Bardier (1907) stellten für einen Embryo von 8mm graphisch dar, dass die primitive laryngeale Öffnung in diesem Stadium einem Dreieck ähnelt, welches rostral durch die Epiglottisanlage und lateral durch die Arytaenoidwülste begrenzt wird (Abb. 32).

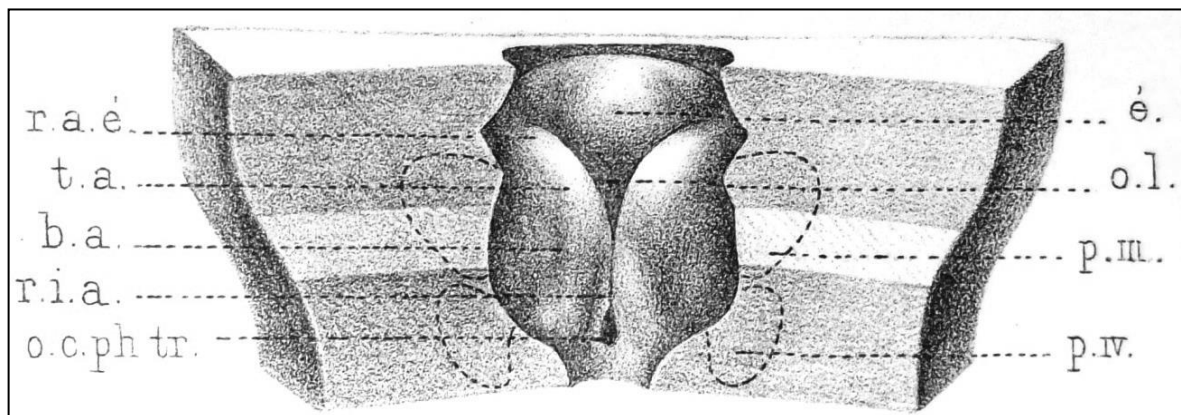


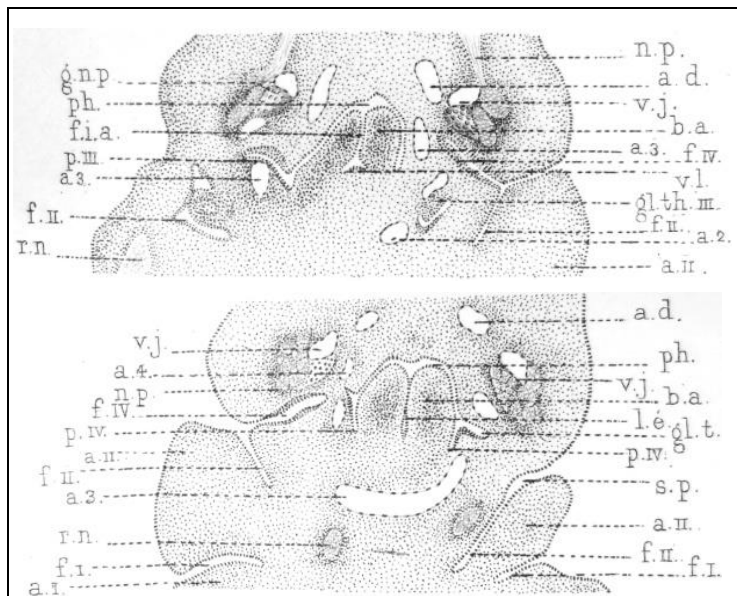
Abb. 32: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell Embryo 8mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 2, Tafel X.

Schematische Kennzeichnung Schlundtaschen III und IV (=p.III./ p.IV.).

Die Kehlkopföffnung (orifice pharyngien du larynx = o.l.) ähnelt einem Dreieck.

r.a.é = Plica aryepiglottica, é = Epiglottis, t.a. = „Tubercule aryténoïdien“, b.a. = Arytaenoidwulst, r.i.a. = interarytaenoidaler Spalt, o.c.ph.tr. = Öffnung des Pharyngotrachealkanals.

Vor Frazer hatten schon Soulié und Bardier (1907) festgestellt, dass die Arytaenoidwülste in diesem Stadium deutlich an Größe zugenommen hätten und dass ein Aneinanderpressen der Arytaenoidwülste zu einer teilweisen Obliteration der Larynxöffnung führte (Abb. 34, Abb. 35).



offene laryngeale Rinne

geschlossene laryngeale Rinne

30

Dementsprechend konstatierten Soulié und Bardier (1907), dass beim 8mm Embryo der Pharynx mit der Trachea über zwei Kanäle kommuniziert, wobei der anteriore Kanal („le canal vestibulo-trachéal“) den oberen Anteil des laryngealen Vestibulums repräsentiert und im mittleren Abschnitt obliteriert, während der posteriore Kanal („le canal pharyngo-trachéal“) stets offen bleibt.

Diese Beobachtung stimmt weitestgehend überein mit den zuvor von Kallius (1897) beschriebenen Verhältnissen an einem von ihm als 28 – 29 Tage alt eingestuften Embryo. Auch Kallius (1897) hatte während des Aneinanderpressens der Arytaenoidwülste zwei Öffnungen beschrieben: eine ventrale und eine dorsale. Er vertrat die Ansicht, dass es durch das Aneinanderpressen der Arytaenoidwülste zu einer zeitweisen „Epithelverklebung“ im mittleren Teil des primitiven Kehlkopfeinganges käme (Abb. 36), durch die die ventrale Öffnung in tieferen Schichten kaudalwärts geschlossen würde, während die Kommunikation zwischen Rachen und Trachea stets bestehen bleibe.

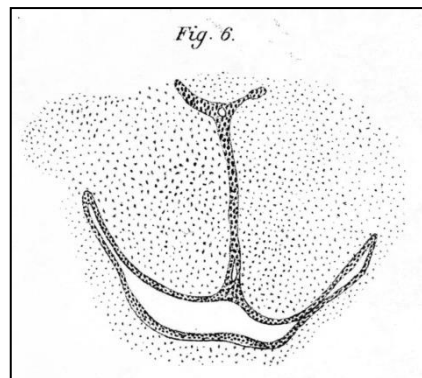


Abb. 36: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 28 – 29 Tage alt, Kallius (1897) Fig. 6, Tafel XXIV/XXV.
„Epithelverklebung“ des medianen Spaltes.

Die in Abb. 34 und Abb. 36 gezeigten, Zeichnungen von Kallius (1897) und Soulié und Bardier (1907) ähneln der fotografischen Dokumentation in mikroskopischer Vergrößerung, die Wind (1970) von einem 8mm messenden Embryo anfertigte (Abb. 37). Diese deutet jedoch auf eine vollständige Okklusion des laryngealen Lumens hin, die bereits O’Rahilly und Tucker (1973) nach Untersuchungen an einem 8,1mm messenden Embryo für plausibel hielten.

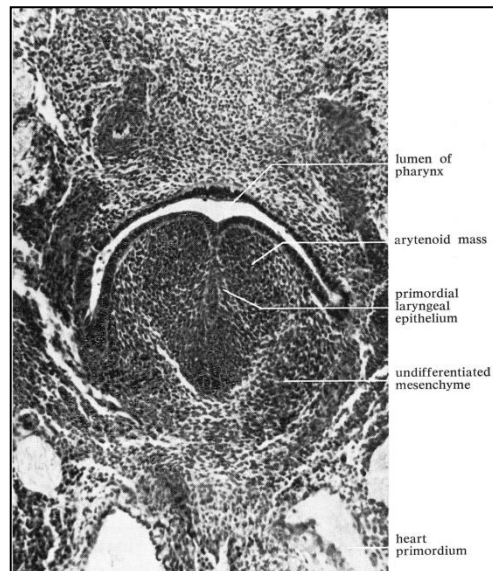


Abb. 37: Transversalschnitt Schlund, Embryo 8mm SSL, Wind (1970) Fig. 43, S. 93.
Die aneinander gepressten Arytaenoidwülste okkludieren das laryngeale Lumen vollständig.

Spätere Untersuchungen durch Sañudo und Domenech-Mateu (1990) konnten zeigen, dass bei einem Embryo des Carnegie-Stadiums 15 in Abhängigkeit der Wahl der Schnitthöhe sowohl eine vollständige Okklusion des Laryngotrachealen Sulcus auf Höhe der 4. Schlundtaschen nachzuweisen ist, als auch eine nur partielle Okklusion im mittleren Anteil unterhalb der 4. Schlundtaschen (Abb. 38). Hier, wie schon bei O’Rahilly und Tucker (1973) und vermutlich in Anlehnung an die von Soulié und Bardier (1907) vorgeschlagenen Bezeichnungen, wird der anteriore Kanal „Vestibulo-tracheal-duct“ und der posteriore Kanal „Pharyngo-tracheal-duct“ genannt.

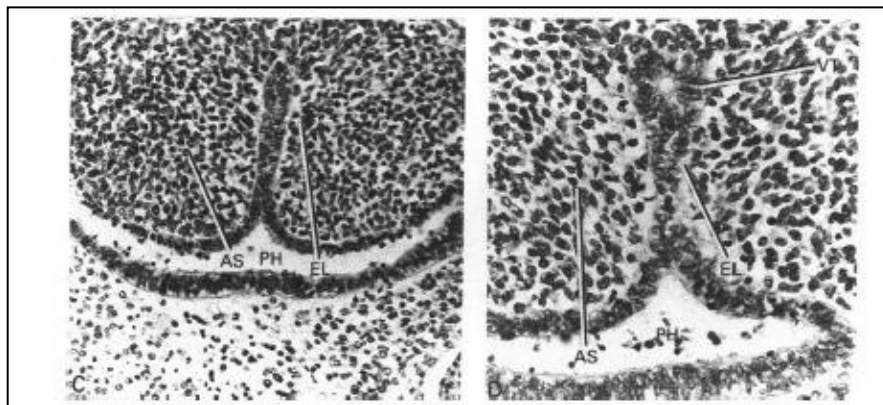


Abb. 38: Transversalschnitte auf Höhe der 4. Schlundtaschen und kaudal davon, Embryo Carnegie-Stadium 15, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 5C u. D, S. 214.
C: vollständige Okklusion des Laryngotrachealen Sulcus auf Höhe der 4. Schlundtaschen.
D: offener Vestibulo-tracheal-duct (=VT) unterhalb der 4. Schlundtaschen.
AS = Arytaenoidwülste, PH = Pharynx, EL = epitheliale Lamina.

4.2.5 Carnegie-Stadium 16 - 17

Im Carnegie-Stadium 16 misst der Embryo 7 – 12,2mm GL und ist 37 – 40 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010).

Frazer (1910) beschrieb bei einem 12mm messenden Embryo, dass die Epiglottisanlage an Höhe und Rundung, und die Arytaenoidwülste weiter an Dicke gewonnen hätten, so dass die Schenkel der Y-förmigen Öffnung zunehmend auseinander wichen (Abb. 39).

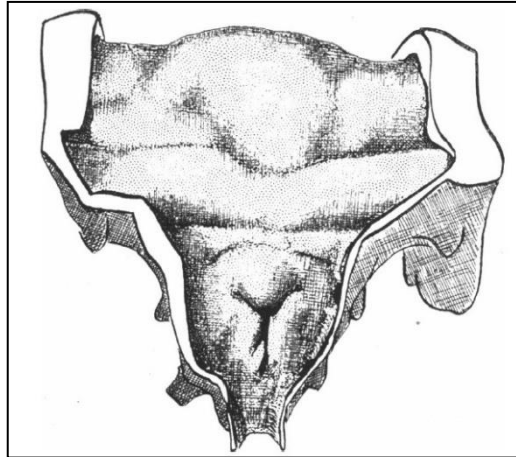


Abb. 39: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell 12mm Embryo, Frazer (1910) Fig. 5, S. 161. Die Schenkel der Y-förmigen Schlundöffnung weichen zunehmend auseinander (vgl. Abb. 33, S. 30).

Laut Tucker (1990, 1996) werden, wie schon mikroskopisch durch Tucker und O’Rahilly (1972) dokumentiert, in diesem Stadium der Vestibulotracheal-Kanal und der Pharyngotracheal-Kanal deutlicher innerhalb der epithelialen Lamina abgrenzbar (Abb. 40, Abb. 41).



Abb. 40: Sagittalschnitt durch die epitheliale Lamina, 8,1mm Embryo, Carnegie-Stadium 16, Markierungen eingefügt, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 11, o.S.

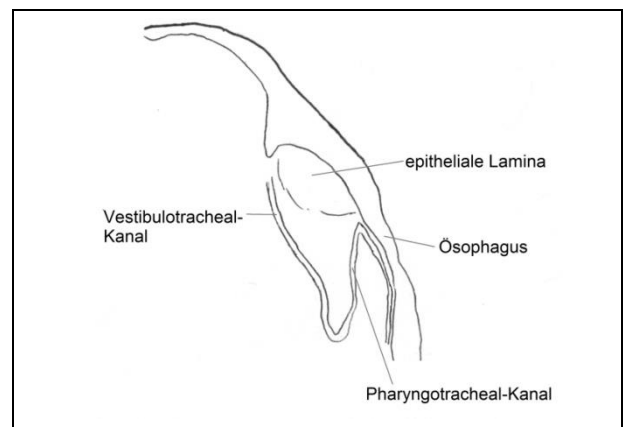


Abb. 41 Skizzenhafte Erläuterung der von Tucker und O’Rahilly (1972) in ihrer Fig. 11 (Abb. 40) dargestellten anatomischen Verhältnisse.

Auch Sañudo und Domenech-Mateu (1990) stellten fest, dass in den Carnegie-Stadien 16 - 17 eine vollständige Trennung des Laryngotrachealen Sulcus vom Darmrohr vollzogen ist und auf Höhe der 4. Schlundtaschen eine Höhle mit zwei Kanälen („bitubular cavity“) entstanden ist. Kranial davon, etwa auf Höhe der 3. Schlundtaschen, befindet sich am ventro-cranialen Ende der epithelialen Lamina zwischen der Epiglottisanlage und den Polen der Arytaenoidwülste eine dreieckige Höhle, die sie „vestibular recess“ nennen (Abb. 42).

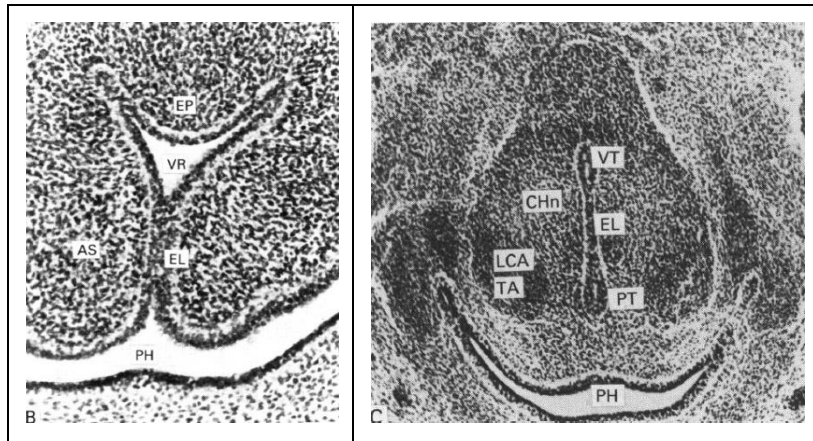


Abb. 42: Transversalschnitte auf Höhe der 3. Schlundtaschen und kaudal der 4. Schlundtaschen, Embryo Carnegie-Stadium 16, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 6B u. C, S. 215.

Epiglottisanlage (EP), „vestibular recess“ (VR), Arytaenoidwülste („arytenoid swellings“ AS), epitheliale Lamina (EL), Pharynx (PH), Vestibulotracheal-Kanal (VT), Pharyngotracheal-Kanal (PT), M. cricoarytaenoideus lateralis (LCA), M. thyroarytaenoideus (TA), „Chorda nodule“ (CHn).

Dieser Recessus findet sich in ähnlicher Weise schon in Kallius (1897) Zeichnung eines Transversalschnitts durch den Kehlkopf eines von ihm als 28 – 29 Tage alt eingestuften Embryos (Abb. 43) sowie unter der Bezeichnung „Larynx lumen“ in Lissers (1911) Zeichnung eines Transversalschnitts durch den Kehlkopf eines 10mm messenden Embryos (Abb. 44).

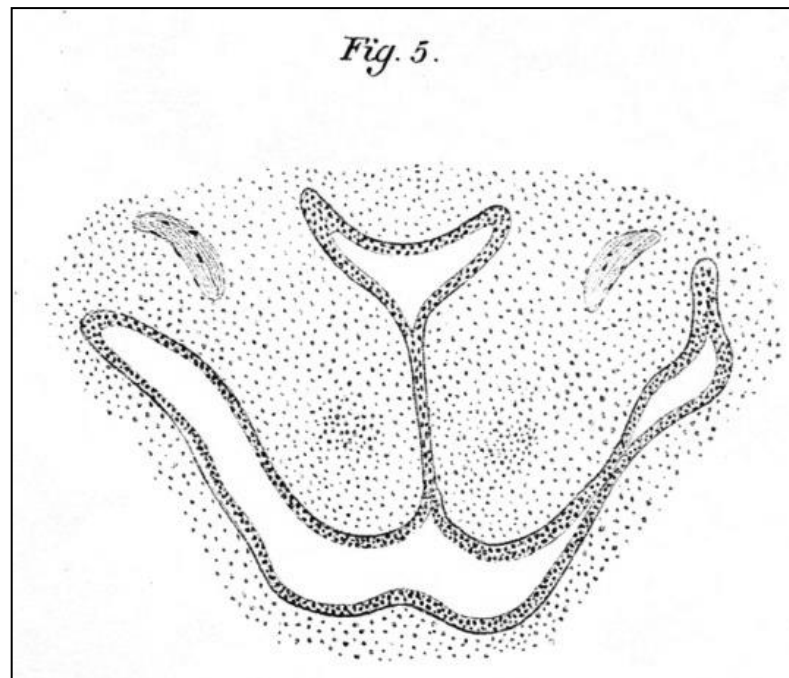


Abb. 43: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 28 – 29 Tage alt, Kallius (1897) Fig. 5, Tafel XXIV/XXV.

„Vestibular recess“ im anterioren Teil des embryonalen Kehlkopfes.

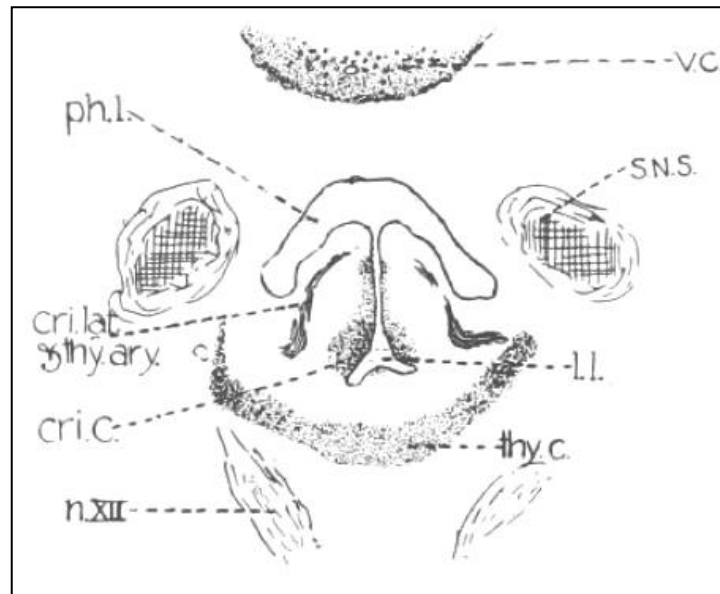


Abb. 44: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Schlund, Embryo 10,5mm, Lisser (1911) Fig. 2, S. 37.

„Larynx lumen“ im anterioren Teil des embryonalen Kehlkopfes.

Ph.L. = Pharynx lumen, L.L. = Larynx lumen, V.C. = Wirbelsäule, S.N.S. = sympathisches Nervensystem, thy.c. = Schildknorpel, thy.ary. = M. thyroarytaenoideus, cri.lat. = M. cricoarytaenoideus lateralis, cic.c. = Ringknorpel, thy.c. = Schildknorpel, n.XII = N. hypoglossus.

Kallius (1897), Soulié und Bardier (1907), Frazer (1910) sowie O’Rahilly und Müller (1984b) und Müller et al. (1985) schilderten, dass es in dieser Entwicklungsphase zu einer Konformationsänderung des ehemals sagittalen Spaltes der respiratorischen Öffnung käme.

Kallius (1897) beschrieb an zwei 39 – 42 Tage alten Embryos, dass, bedingt durch ein zunehmendes Vordrängen der Arytaenoidwülste in Richtung der Epiglottis, der Kehlkopfeingang eine zunehmend T-förmige Gestalt annähme, während die Epiglottis eine nach dorsal konkave Form erhielt (Abb. 45).

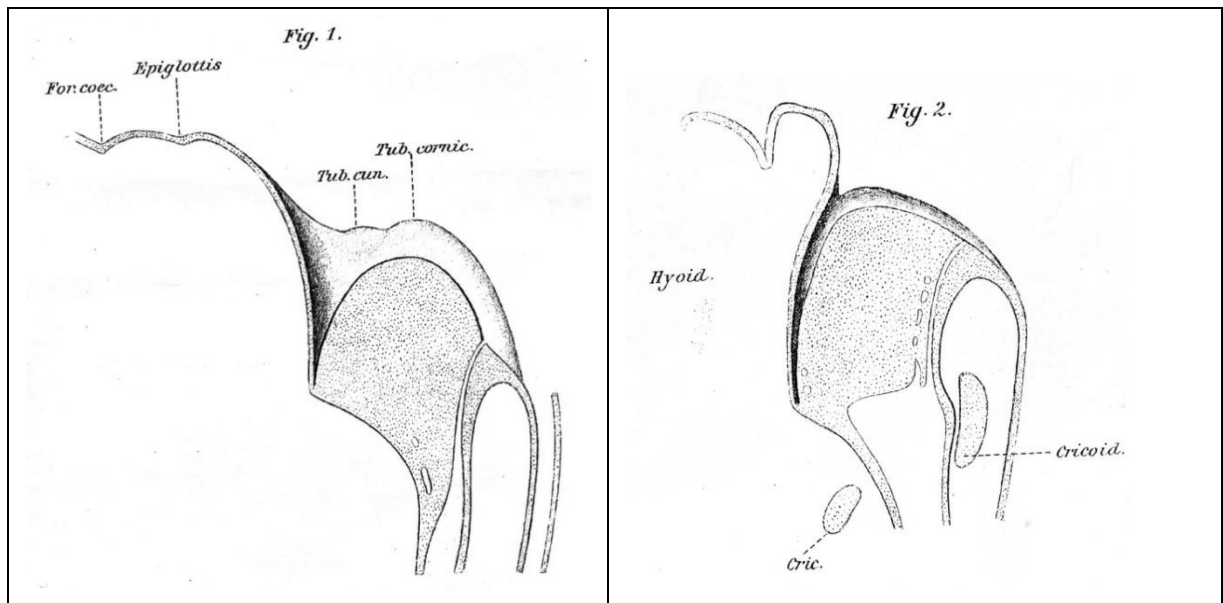


Abb. 45: Vergleich Medianschnitte Schlund, Rekonstruktion Embryo 28 – 29 Tage alt u. Embryo 40 – 42 Tage alt, Kallius (1897) Fig. 1. u. 2, Tafel XXIV/XXV.

Der Vergleich der Bilder illustriert das Vordrängen der Arytaenoidwülste in Richtung Epiglottis.

Die entstandene T-förmige Konformation des Kehlkopfeingangs illustriert seine Zeichnung einer Rekonstruktion von einem 40 – 42 Tage alten Embryo (Abb. 46).

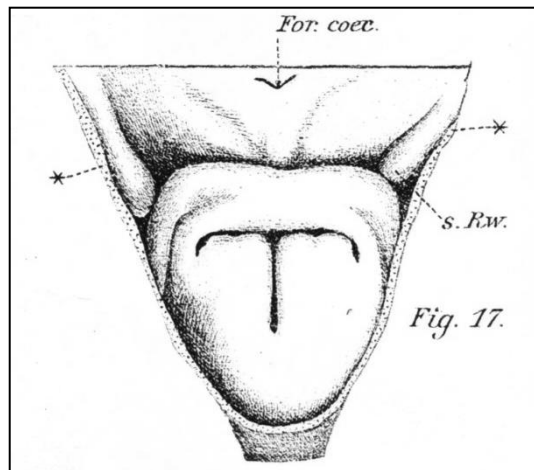


Abb. 46: Zeichnerische Darstellung T-förmige Larynxöffnung, Rekonstruktion Embryo 40 – 42. Tage alt, Kallius (1897) Fig. 17, Tafel XXVI.

Foramen coecum (For.coec.), seitliche Rachenwülste (s.R.w.), Schnittfläche der Rachenwand (*).

Die von Kallius (1897) vorgenommene Alterseinstufung der Embryos lässt zwar keine verlässliche Zuordnung zu einem Carnegie-Stadium zu, könnte jedoch etwa zum Carnegie-Stadium 17 passen, bei dem der Embryo 10 – 14,5mm GL misst und 39 – 42 Tage alt ist (O’Rahilly und Müller 2010).

Als weitestgehend unmöglich erweist sich eine nachträgliche Zuordnung zu Carnegie-Stadien der beiden 19mm messenden Embryos, bei denen Soulié und Bardier (1907) das Entstehen der T-förmigen Konformation des Kehlkopfeingangs beschrieben und die sie als 40 Tage alt eingeschätzt hatten, jedoch für unterschiedlich weit entwickelt hielten.

Wie Kallius (1897) führten auch sie die Gestaltänderung des Kehlkopfeingangs auf eine Größenzunahme der Arytaenoidwülste zurück. Ebenfalls deutliche Übereinstimmungen mit diesen durch Kallius (1897) und Soulié und Bardier (1907) geschilderten Verhältnissen zeigen die Beobachtungen Frazers (1910). Auch er beobachtete, dass „am Ende des ersten oder Beginn des zweiten Entwicklungsmonats“ die zuvor Y-förmige Höhle zunehmend eine T-förmige Gestalt (Abb. 48) annahm.

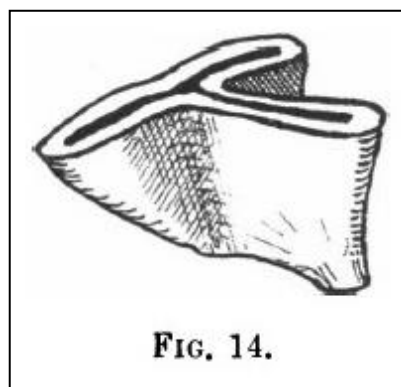


Abb. 47: Zeichnerische Darstellung T-förmige Larynxöffnung, Frazer (1910) Fig. 14, S. 174.

Diese Konformationsänderung führte er auf ein zunehmendes vorwärts gerichtetes „Überlappen“ der Epiglottisanlage („central mass“) durch die Arytaenoidwülste („lateral masses“) zurück (Abb. 48), die er als Teile der 4. und 5. Schlundbögen betrachtete, sowie auf die zunehmende Breite der sich bildenden Epiglottis.

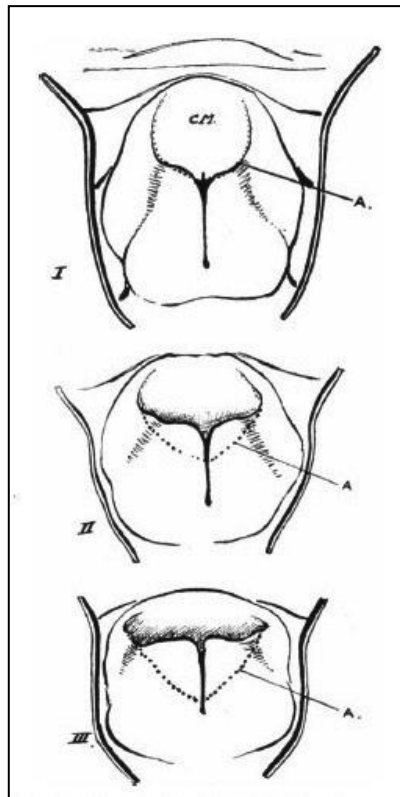


Abb. 48: Zeichnerische Darstellung Konformationsänderung Larynxöffnung von Y-Form zu T-Form, Frazer (1910) Fig. 13, S. 173.

Überlappen der Epiglottisanlage (central mass = C.M.) durch die Arytaenoidwülste auf der Linie A.

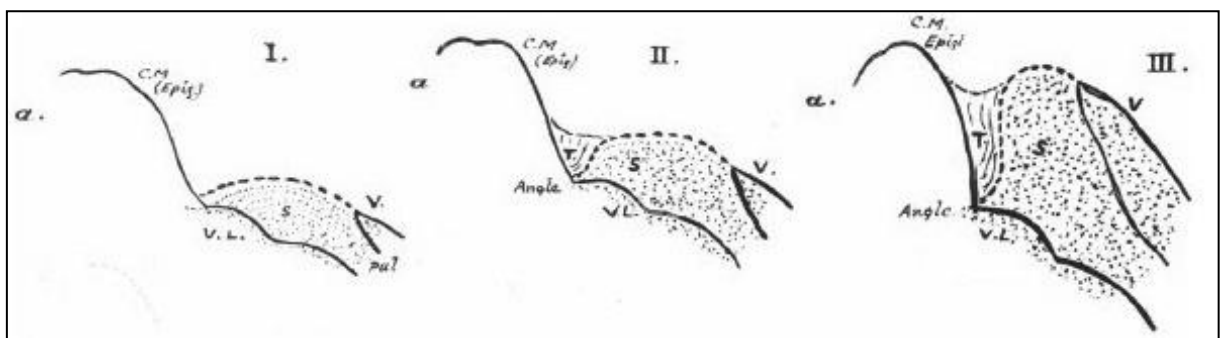


Abb. 49: Zeichnerische Darstellung Ausbildung embryonale Larynxhöhle anhand von Medianschnitten, Frazer (1910) Fig. 12a, S. 171.

Durch Größenzunahme des hinteren Anteils des 5. Schlundbogens (V) Hebung des vorderen Anteils nach ventral. Die Arytaenoidwülste überlappen die Epiglottisanlage („central mass“ = C.M.). Zusätzlich zum sagittalen Spalt (S) entsteht eine transversale Höhle (T.).

„Ventral lamina“ (V.L.) als Gewebeverbindung der 5. Schlundbögen am Boden der sagittalen Spalte.

Die dorsale Seite der durch die Konformationsänderung neu entstandenen transversalen Höhle (Abb. 49) ordnete er den 4. Schlundbögen zu, die er auch als Ursprung der späteren adulten Aryepiglottischen Falten (Plicae aryepiglotticae) ansah, während er die Wände der sagittalen Spalte als den 5. Schlundbögen zugehörig einstufte.

O’Rahilly und Müller (1984b) führten die Bildung einer querverlaufenden Spalte („transverse cleft“), die dem embryonalen Larynx ein T-förmiges Aussehen verleiht, darauf zurück, dass es im „vestibular part“, dem ventralen Anteil der Arytaenoidwülste, in den Carnegie-Stadien 16 – 18 zu einer lateralen Aufweitung und Bildung eines Vestibulums („vestibule“) kommt (Abb. 50).

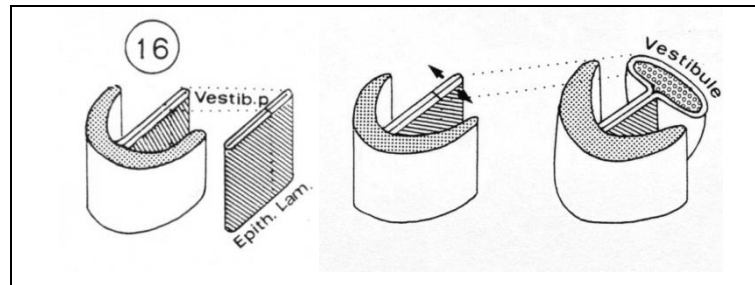


Abb. 50: Schematische Darstellung Entwicklung Pharynx und Larynx Carnegie-Stadium 16, O’Rahilly und Müller (1984b) Fig. 5, S. 424.

Laterale Aufweitung des ventralen Teils der Arytaenoidwülste bildet das laryngeale Vestibulum.

Müller et al. (1985) bezeichneten die sich quer zur sagittalen Spalte („sagittal cleft“) bildende Spalte der embryonalen Larynxhöhle als koronale Spalte („coronal cleft“) (Abb. 51).

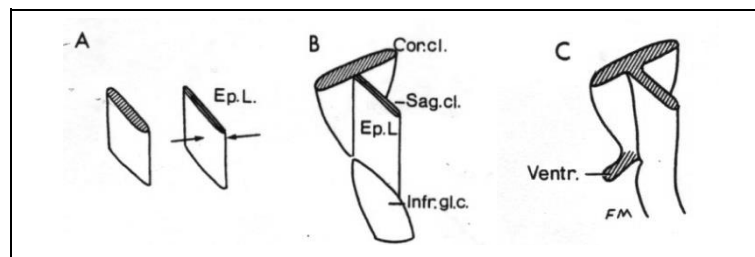


Abb. 51: Schematisierte Darstellung Bildung der laryngealen Räume, Müller et al. (1985) Fig. 1A – C, S. 608.

A: Verschluss der sagittalen Spalte (Sag.cl.) durch Verklebung des Epithels (Ep.L.).

B: Ausbildung der koronalen Spalte (Cor.cl.) zwischen Epiglottis und den Arytaenoidwülsten.

C: Wiederöffnung der sagittalen Spalte und bilaterale Bildung Ventrikel (Ventr.)

Sañudo und Domenech-Mateu (1990) konnten, wie schon Lissner (1911) in seiner Fig. 2 (Abb. 44, S. 35), in ihrer Fig. 6C (Abb. 42, S. 34) mikroskopisch zeigen, dass bereits im Carnegie-Stadium 16 die Anlagen des M. cricoarytenoideus lateralis und des M. thyroarytenoideus erkennbar sind. Außerdem fanden Sañudo und Domenech-Mateu (1990) eine Zone zellulärer Kondensation, welche sie als Anlage des Conus Elasticus betrachteten und „chorda nodule“ nannten. Diese Struktur erinnert namentlich an das von Frazer (1910) beschriebene „chordal nodule“, aus dessen Befestigung an den Stellknorpeln sich nach seiner Auffassung die Stimmlippen entwickeln, sowie aufgrund seiner Lage an das von Goerttler (1950) und Seiter (1956) als „Stimmbandblastem“ bezeichnete Gewebe der Anlage der Stimmlippen. Sañudo und Domenech-Mateu (1990) selbst betrachteten diese Bezeichnungen als Synonyme für ein und dieselbe Struktur. Im Gegensatz zu Sañudo und Domenech-Mateu (1990) hatte Lissner (1911) die Anlage der Stimmlippen nicht thematisiert.

Darüber hinaus wird in der Literatur die laryngeale Knorpelentwicklung in dieser Entwicklungsphase erörtert. Kallius (1897) beschrieb bei einem von ihm untersuchten 40 – 42 Tage alten Embryo erste dichte bindegewebige Vorstufen der Knorpelentwicklung des Ringknorpels, wobei ihm in diesem Stadium noch keine charakteristische Anfärbung der Zellen als hyaline Knorpelzellen gelang.

Diese Beschreibung ähnelt der von Soulié und Bardier (1907) für den ersten von ihnen untersuchten, 19mm messenden und als „a“ bezeichneten Embryo, welchen sie als weniger weit entwickelt einstufen als den als „b“ bezeichneten Embryo gleicher Körperlänge.

Sie schilderten, dass der untersuchte Embryo „a“ zwar deutlich ausgebildete Meckel-, und Reichert-Knorpel – d.h. die Knorpelspangen des 1. und 2. Schlundbogens – aufwies, sich jedoch im Bereich des embryonalen Kehlkopfes lediglich zelluläre Kondensationen im Sinne von Knorpelvorstufen zeigten.

Auch Tucker (1990, 1996) beobachtete im Carnegie-Stadium 17 erste zelluläre Kondensationen von Knorpelvorstufen des ventralen Ringknorpels und erste interstitielle Knorpelbildung. Zudem beschrieb er erste zelluläre Differenzierungen von Myoblasten.

Lisser (1911) verzeichnete bei einem 10,5mm messenden Embryo mesenchymale Kondensationen, die er „pre cartilage“ nannte, im Bereich des sich bildenden Schild- und Ringknorpels und kennzeichnete sie schon in dieser Phase namentlich als ihre Vorstufen in seiner Zeichnung Fig. 2 (Abb. 44, S. 35).

4.2.6 Carnegie-Stadium 18 – 20

Im Carnegie-Stadium 18 misst der Embryo 11,7 – 17,2mm GL und ist 42 – 45 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010). Nach Sañudo und Domenech-Mateu (1990) kommt es in dieser Phase zu einer deutlichen Verlängerung der embryonalen Larynxhöhle, bei der zeitgleich eine Abtrennung des rostraleren Anteils der Larynxhöhle vom Pharynx stattfindet. Als ursächlich für diese Konformationsänderung sahen die Autoren die sich vollziehende Verlagerung des Herzens nach kaudal an, sowie den sich im Rahmen der Herzentwicklung ausbildenden Aortenbogen.

Darüber hinaus erscheinen nach Sañudo und Domenech-Mateu (1990) im Carnegie-Stadium 18 die muskulären und knorpeligen Anteile des Larynx, bis im Carnegie-Stadium 20 schließlich sämtliche verknorpelnden Zentren erkennbar sind.

Auch nach Tucker (1990, 1996) steht die Ausbildung der muskulären und knorpeligen Anteile zu diesem Zeitpunkt der Kehlkopfentwicklung im Vordergrund. Im Carnegie-Stadium 18 beobachtete er zunehmend zelluläre Kondensationen im Bereich der lateralen Anteile des Ringknorpels.

Diese Auffassung deckt sich mit den Beobachtungen Lissers (1911), der anhand von Embryos von 12,5mm, 14mm und 16mm Länge die weiteren Kondensationen der laryngealen Knorpelanlagen und die weitere Gestaltwerdung der Kehlkopfmuskeln beschrieb, jedoch beim Vergleich insbesondere des 14mm messenden Embryos mit dem 16mm messenden Embryo lediglich eine geringfügige Weiterentwicklung feststellen konnte.

Im Carnegie-Stadium 19, der Embryo misst nun 15,5 – 21,5mm und ist 45 – 47 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010), sieht Tucker (1990, 1996) die Knorpelspange des Ringknorpels als geschlossen an und die konkave Gestalt der Epiglottis ist erkennbar. Zur Illustration zog er wiederholt Bilder einer früheren Veröffentlichung (Tucker und O’Rahilly 1972) heran, die die anatomischen Verhältnisse illustrieren (Abb. 52).

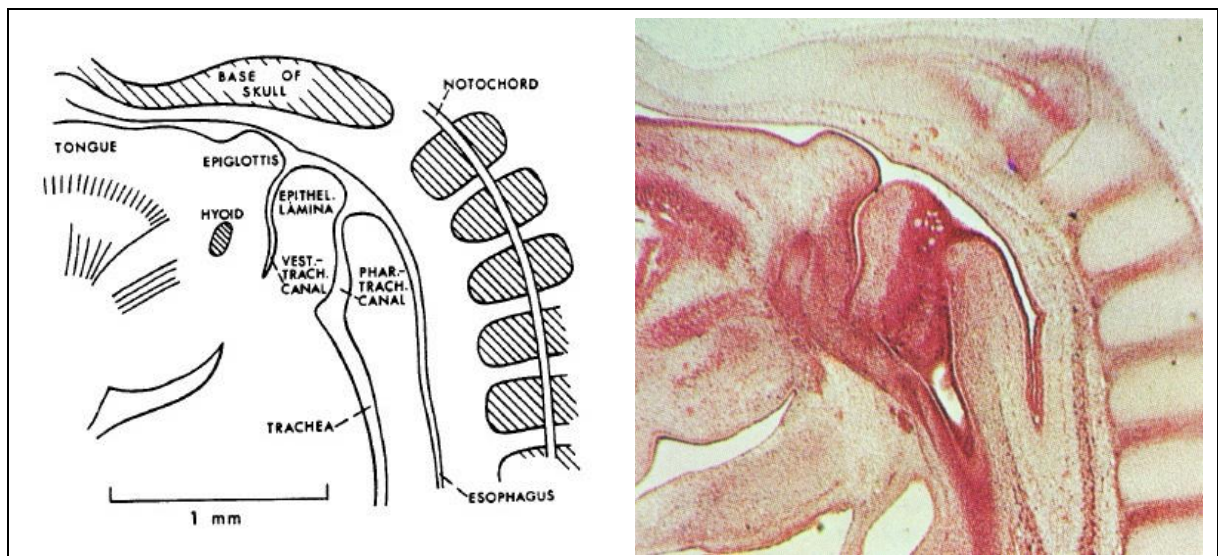


Abb. 52: Vergleich Schematisierte Darstellung und mikroskopisches Foto Medianschnitt Hals, Embryo Carnegie-Stadium 19, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 3. u. 13 (Bildausschnitt), o.S.

Im Carnegie-Stadium 20 misst der Embryo 18 – 23mm GL und ist 47 – 50 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010).

Tucker (1990, 1996) beobachtete in diesem Stadium die Bildung des Perichondriums des Ringknorpels durch appositionelles Wachstum.

Tucker und O’Rahilly (1972) dokumentierten in der Transversalebene die in diesem Stadium bereits deutlich ausgeprägte Knorpelspange des Schildknorpels, das Zungenbein und die Kondensation der Stellknorpel (Abb. 53, Abb. 54).

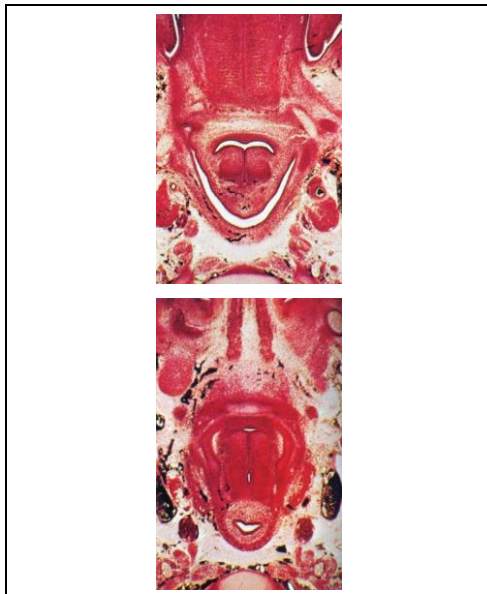


Abb. 53: Bildausschnitte Transversalschnitte Schlund, Embryo 21mm, Carnegie-Stadiums 20, Markierungen nachträglich eingefügt, Tucker und O'Rahilly (1972) Fig. 15 u. 16, o.S.

Schnittebene von Fig. 16 etwas kaudal der Schnittebene von Fig. 15.

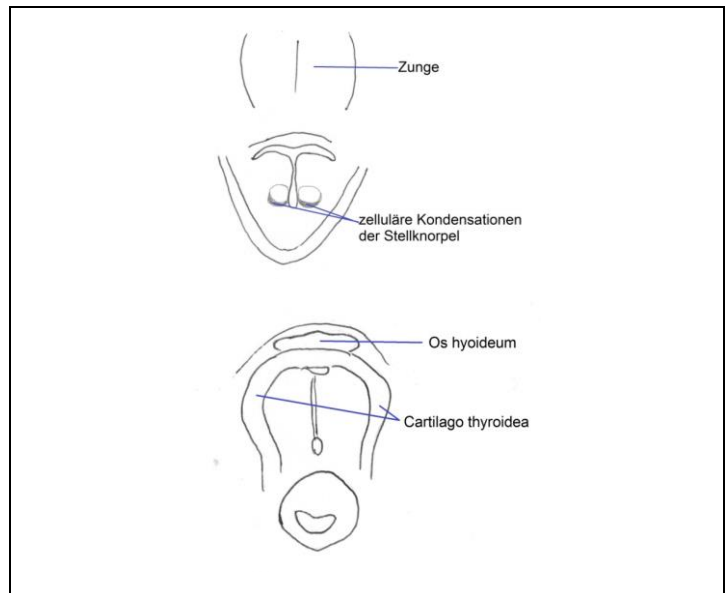


Abb. 54: Skizzenhafte Erläuterung der von Tucker und O'Rahilly (1972) in ihrer Fig. 15 u. 16 (Abb. 53) dargestellten anatomischen Verhältnisse.

Ähnliche anatomische Verhältnisse wie die durch Tucker und O'Rahilly (1972) dokumentierten aus dem Carnegie-Stadium 20 hatten zuvor Nicolas (1894), Soulié und Bardier (1907) und Lisser (1911) bei Embryos beobachtet, die aufgrund ihrer Längen und Altersbezeichnungen möglicherweise einem ähnlichen Entwicklungsstadium zuzuordnen sind. Nicolas (1894) fertigte Zeichnungen von mikroskopischen Transversalschnitten durch die Schlundregion eines 22mm messenden Embryos an (Abb. 55).

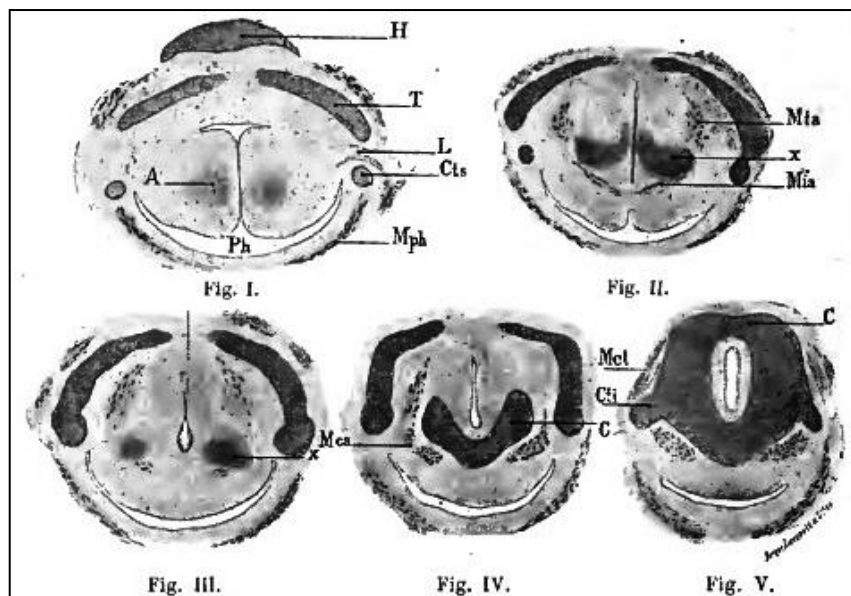


Abb. 55: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Schlund, Embryo 22mm, Sortierung der Schnittebenen von kranial nach kaudal, Nicolas (1894) Fig. I – V, S. 180.

H = Zungenbein, T = Schilddrüse Seitenplatte, L = N. laryngeus superior und A. laryngea superior, Cts = Cornu superius Schilddrüse, A = Anlage Stelknorpel, Mph = lateraler Anteil pharyngeale Muskelschicht, Mta = M. thyroarytaenoideus, x = Verknorpelungszone Stelknorpel, Mia = M. interarytaenoideus, Mca = M. cricoarytaenoideus, C = Ringknorpel, Mct = M. cricothyroideus, Cti = Cornu inferius Schilddrüse

Hier zeigt er dorsal des Zungenbeins die medioventral offene Knorpelspange des Schildknorpels, die bereits geschlossene Knorpelspange des Ringknorpels, die zu diesem Zeitpunkt lediglich im Bereich ihrer späteren Procc. musculares verknorpelten und in den Arytaenoidwülsten liegenden Anlagen der Stellknorpel, sowie die intrinsischen Kehlkopfmuskeln. Den Bereich zwischen den Schildknorpelplatten betrachtete er als Intermediärzone („la zone intermédiaire“). Diese gehe dorsalwärts in die Anlage der Larynxschleimhaut über, die aus dicht gedrängt stehenden Zellen mit deutlich angefärbten Kernen bestünde. Auf Höhe der in seiner Fig. III und IV (Abb. 55) dargestellten Schnitte bildeten sich aus ihr im weiteren Verlauf die Stimmlippen. Auf der detaillierteren, durch A. Leuba angefertigten Zeichnung zu einer wenige Jahre später in einem Anatomiebuch veröffentlichten Abhandlung Nicolas' (1898) u.a. über eben diese Verhältnisse, sind in demselben Stadium bereits die Taschenfalten („cordes vocales supérieures“) gekennzeichnet (Abb. 56). Die Intermediärzone zwischen den beiden Schildknorpelspangen wird hier „Zone moyenne“ genannt.

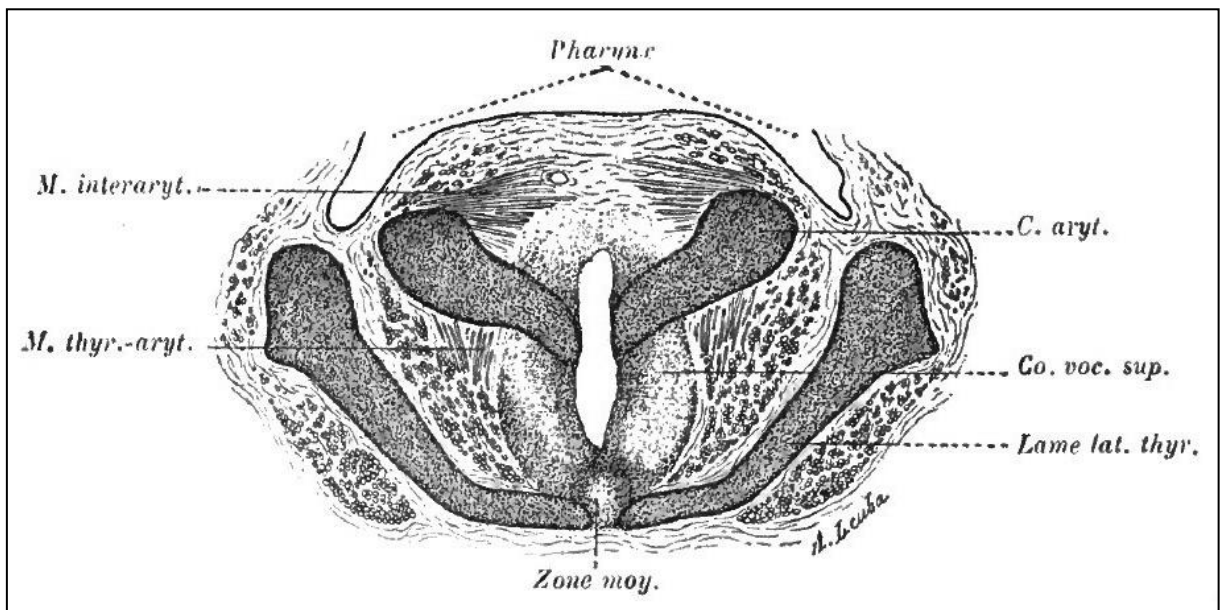


Abb. 56: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 22mm, Nicolas (1898) Fig. 194, S. 446. Kennzeichnung u.a. der Taschenfalten („Cordes vocales supérieures“) und der Intermediärzone („Zone moyenne“).

Soulié und Bardier (1907) beobachteten bei ihrem als „b“ bezeichneten, 19mm SSL messenden Embryo, das erste Erscheinen der Kehlkopfknorpel und dokumentieren die anatomischen Gegebenheiten in detaillierten Zeichnungen von Transversalschnitten auf unterschiedlichen Schnitthöhen (Abb. 57).

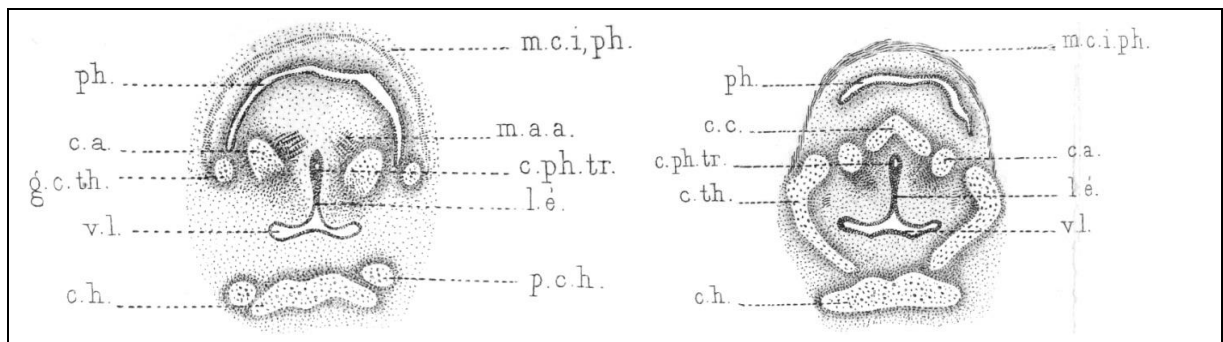


Abb. 57: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Schlund, Embryo „b“, 22mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 18 u. 19, Tafel XI.

Schnittthöhen: mittleres und unteres Drittel des Stellknorpels. Laryngeales Vestibulum auf beiden Schnittthöhen permeabel, laryngealer Spalt zwischen den Arytaenoidwülsten verschlossen.

Beschriftungen (Auswahl):

ph. = Pharynx, m.a.a. = M. interarytaenoideus, c.c. = Ringknorpel, c.a. = Stellknorpel, g.c.th. = Cornu superius Schildknorpel, c.ph.tr. = Pharyngotracheal-Kanal, c.th. = Schildknorpel, l.é. = epitheliale Lamina, v.l. = laryngeales Vestibulum, p.c.h. = Cornu minus Zungenbein, c.h. = Zungenbein.

Den Schildknorpel beschrieben sie, wie Nicolas (1894), als eine aus zwei symmetrisch gelagerten Bögen bestehende Formation, ventral konvergierend, aber noch nicht knorpelig geschlossen, sondern über mesodermales dichtes Gewebe verbunden. Dabei umspannte die konkave Biegung der Schildknorpelbögen, d.h. die Rück- bzw. Innenseite des Schildknorpels, die Kehlkopfhöhle, den Ringknorpel und die Stellknorpel. Die Cornua superiores des Schildknorpels stünden jeweils über ein dichtes Gewebe in direkter Verbindung zum ipsilateralen Cornu majus des Zungenbeines und die Cornua inferiores des Schildknorpels seien auf die gleiche Art mit dem Ringknorpel verbunden (Abb. 58).

Wie Soulié und Bardier (1907) hatten zuvor Kallius (1897) und Nicolas (1894) eine solche embryonale Verbindung des Schildknorpels mit dem Zungenbein beschrieben. Frazer (1910) und Wind (1970) bestätigten diese Tatsache in ihren Arbeiten (Abb. 58, Abb. 59).

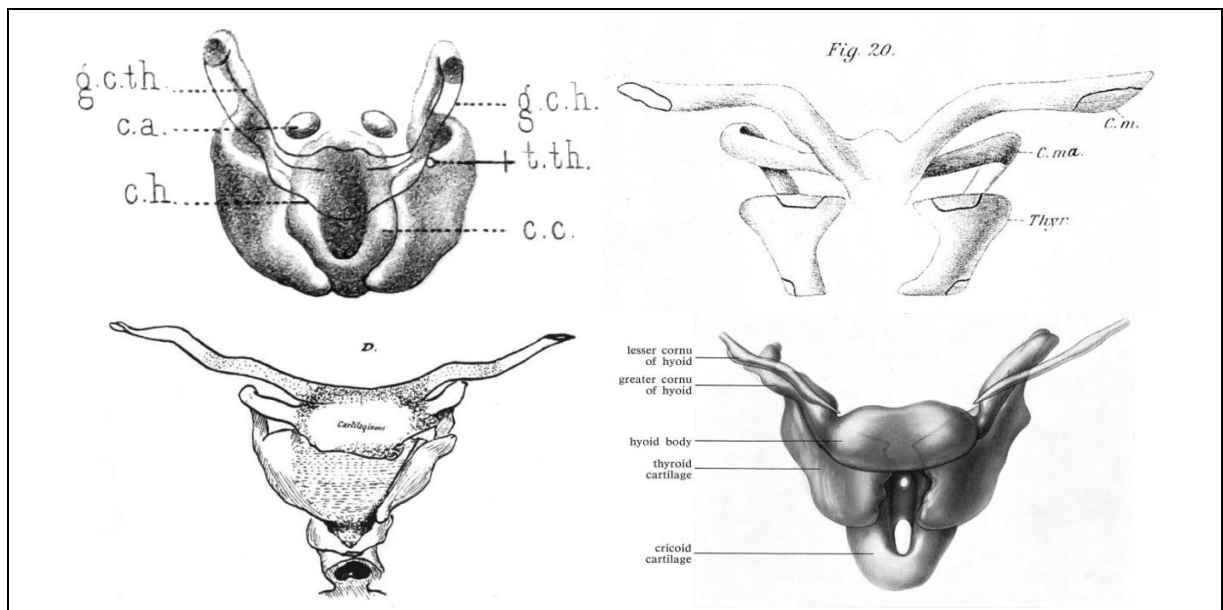


Abb. 58: Vergleich zeichnerischer Darstellungen embryonaler Verbindung der Anlagen von Schildknorpel u. Zungenbein, Sicht von ventral. Soulié und Bardier (1907) Fig. 10, Tafel X, Kallius (1897) Fig. 20, Tafel XXVI, Frazer (1910) Fig. 7D, S. 163, Wind (1970) Fig. 49, S. 98.

g.c.th. = Cornu superius des Schildknorpels, c.a. = Stellknorpel, c.h. = Zungenbein, g.c.h. = Cornu majus des Zungenbeins, t.th. = Öffnung des Schildknorpels, c.c. = Ringknorpel.

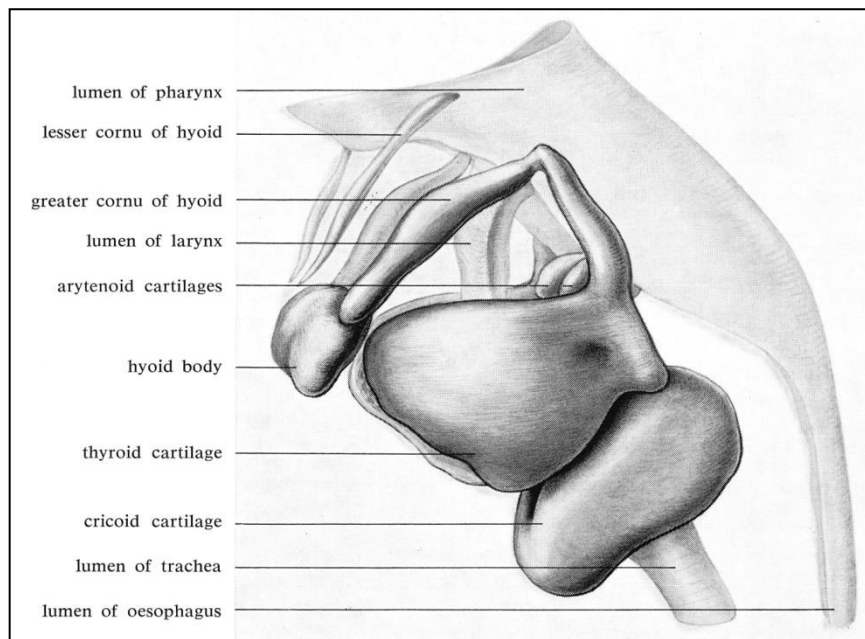


Abb. 59: Zeichnerische Darstellung Kehlkopfskelett mit embryonaler Verbindung der Anlagen von Schildknorpel u. Zungenbein, Sicht von lateral. Embryo 23mm SSL, Wind (1970) Fig. 49, S. 98.

Des Weiteren schilderten Soulié und Bardier (1907), der Ringknorpel weise ventral einen Bogen und dorsal eine schildförmige Form auf und sei, aufgrund der gebeugten Stellung des Halses, leicht nach vorne geneigt, so dass er sich im Transversalschnitt in Abhängigkeit von der Schnitthöhe bisweilen in Form eines nach ventral offenen Hufeisens darstelle. Die Stellknorpel seien in diesem Entwicklungsstadium weniger weit entwickelt, als der Ring- und Schildknorpel. Sie befänden sich als zwei kleine eiförmige knorpelige Knötchen oberhalb des hinteren Anteailes des Ringknorpels auf Höhe der Ursprünge der Cornua superiores des Schildknorpels. Diese Knötchen seien als Anlagen der Procc. musculares der Stellknorpel zu verstehen, während sich mit Knorpelvorstufen verdichtetes Gewebe in Richtung des zwischen den Arytaenoidwülsten gelegenen laryngealen Spaltes („la fente interaryténoïdienne“) fortsetze, welche als Anlage der Procc. vocales der Stellknorpel zu verstehen seien. Der Korpus des Stellknorpels entstehe im weiteren Verlauf jeweils aus oberhalb des Knötchens befindlichen Knorpelvorstufen. Zudem gelang Soulié und Bardier (1907) an diesem Embryo auch der Nachweis der sich bildenden intrinsischen Kehlkopfmuskulatur.

Lisser (1911) untersuchte einen 20mm messenden Embryo, dessen Alter er auf 7,5 Wochen schätzte. Den Schildknorpel fand er medio-ventral noch nicht vollständig verknorpelt vor (Abb. 60).

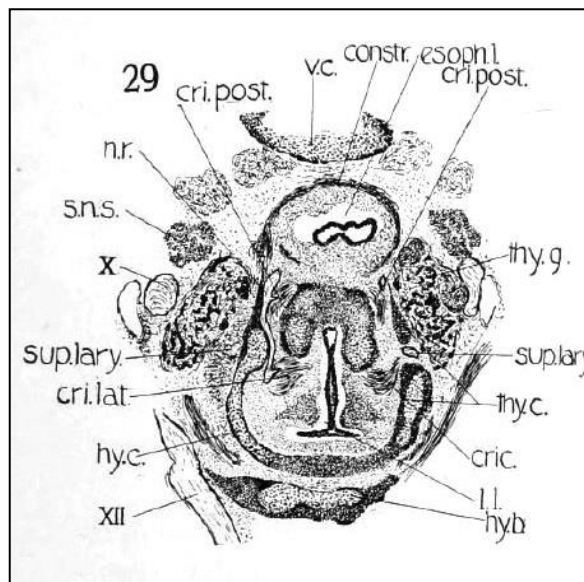


Abb. 60: Transversalschnitt Schlund, Embryo 20mm, Lisser (1911) Fig. 29, S. 53.

Beschriftungen (Auswahl):

v.c. = Wirbelsäule, esoph.l. = ösophageales Lumen, cri.post. = *M. cricarytaenoideus posterior*, cri.lat. = *M. cricarytaenoideus lateralis*, thy.c. = Schildknorpel, circ. = Ringknorpel, l.l. laryngeales Lumen, hy.b. = Zungenbein.

Auch den Ringknorpel beschrieb Lisser (1911) in diesem Stadium als im ventralen Bereich noch aus verdichtetem mesenchymalen Gewebe (Knorpelvorstufen) bestehend, mit der bereits deutlich zu erkennenden charakteristischen Siegelringform des adulten Ringknorpels. Er verzeichnete erste Anzeichen der Artikulationsflächen der Verbindung des Schildknorpels mit dem Ringknorpel.

Schon Kallius (1897) und Frazer (1910) hatten sich in ihren Veröffentlichungen mit der Knorpelbildung der Kehlkopfstrukturen beschäftigt. Eine genaue Zuordnung der Entwicklungsschritte zu den Carnegie-Stadien lassen diese Arbeiten im Nachhinein jedoch nicht zu. Kallius (1897) benennt die siebte Entwicklungswoche als Zeitpunkt, an dem der Ringknorpel vollständig aus hyalinem Knorpel anstelle der zuvor „bindegewebigen Substanz“ bestünde und auch die Stellknorpel als hyaline Anlage angesehen werden könnten. Ausführlich behandelte Kallius (1897), vor dem Hintergrund der zuvor in Fachkreisen kontrovers geführten Diskussion, die Frage nach paariger oder unpaariger Anlage der einzelnen Kehlkopfknorpel.

Fleischmann (1820, zitiert nach Nicolas 1894), Valentin (1835), Arnold (1851) und Nicolas (1894) hatten eine paarige Anlage sowohl des Schild- als auch des Ringknorpels postuliert – eine Auffassung, die im letzten Drittel des 17. Jhds. jedoch äußerst umstritten war und von renommierten Anatomen wie v. Luschka (1871, S. 56, 67), v. Kölliker (1897) und Schottelius (1879) abgelehnt wurde.

Kallius (1897) konnte keinen Beweis für die paarige Anlage des Ringknorpels erbringen. In seiner Rekonstruktion eines als 40 – 42 Tage alt eingestuften, Embryos konnte er jedoch an der Stelle des Schildknorpels zwei symmetrisch gelagerte knorpelige „Platten“ nachweisen,

die median durch eine breite Lücke vollständig voneinander getrennt waren, so dass er die paarige Anlage des Schildknorpels als erwiesen ansah. Zudem hielt er seine Beobachtung, dass die Verknorpelung des Schildknorpels auf jeder Seite gleichzeitig von je einem kranialen und einem kaudalen Pol ausging, für ein Anzeichen der Herkunft des Schildknorpels aus zwei verschiedenen Schlundbogenpaaren – dem 4. und dem 5.

Frazer (1910) beschrieb je eine paarige Anlage des Schildknorpels und des Ringknorpels. Den Schildknorpel betrachtete er als Derivat der 4. Schlundbögen, hielt jedoch auch eine Beteiligung der 5. Schlundbögen an der Bildung von Teilen des Schildknorpels für denkbar. Den Ringknorpel sah er als Derivat der 5. Schlundbögen an. Zudem ging Frazer (1910) in seiner Abhandlung auf die Anlage der Stimmlippen ein. Er schilderte, dass sich der Ringknorpel, die Stellknorpel und die von ihm als „chordal nodule“ bezeichnete Anlage der Stimmlippen als zelluläre Kondensationen innerhalb der von ihm als „lateral masses“ bezeichneten Arytaenoidwülste bildeten.

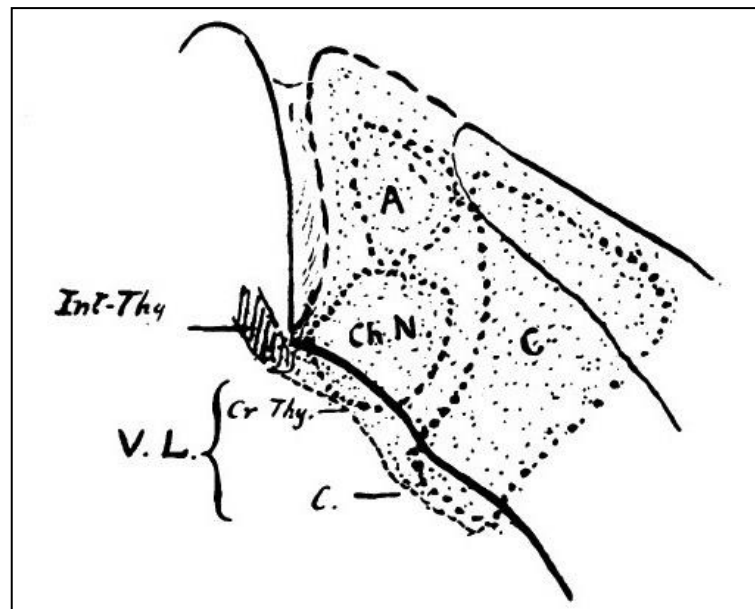


Abb. 61: Zeichnerische Darstellung Anlagen laryngealer Knorpel und Laminae, Frazer (1910) Fig. 15, S. 176.

Graphische Fortführung seiner Fig. 12a (Abb. 49, S. 37).

A = Stellknorpel, ChN = „Chordal Nodule“, C = Ringknorpel, V.L. = „Ventral Lamina“, Cr Thy = „Cricothyroid membrane“ (Conus elasticus), Int-Thy = „Inter-Thyroid Lamina“.

Den am Boden des sagittalen laryngealen Spaltes gelegenen Bereich betrachtete Frazer (1910) als Verbindungzone der 5. Schlundbögen und bezeichnete ihn als „ventral lamina“, von der er annahm, dass sie im späteren Verlauf den Ursprung des Conus elasticus („crico-thyroid membrane“) und die ventrale Verbindungzone der sich entwickelnden Hälften des Ringknorpels darstellte und sich darüber hinaus am kaudalen Teil der „inter-thyroid lamina“ als ventrale Verbindung der beiden Schildknorpelhälften beteiligte, welche in der Folge verknorpelte. Er erläuterte, dass das „chordal nodule“ dorsal mit der Anlage des Stellknorpels, dorsal und ventral mit der Anlage des Ringknorpels und ventral mit der „ventral lamina“ in

Verbindung stünde und zudem an der „inter-thyroid lamina“ befestigt sei (Abb. 61). In der sechsten Entwicklungswoche erreiche es beinahe den Zustand von Knorpelvorstufen, würde jedoch niemals tatsächlich verknorpeln. In der siebten Entwicklungswoche, die rein zeitlich etwa zum Carnegie-Stadium 20 passen könnte, beobachtete Frazer (1910), dass das „chordal nodule“ degenerierte, indem es einerseits an Größe abnahm und andererseits seine nach dorsal ausgerichteten zellulären Verbindungen ausdünnten. Nach dorsal bliebe in der Folge lediglich die Verbindung zu den Stellknorpeln bestehen, die sich schließlich verdicke und als Stimmlippe erhalten bliebe. Zeichnerisch stellte er diese anatomischen Verhältnisse an einem 22mm messenden Embryo dar (Abb. 62).

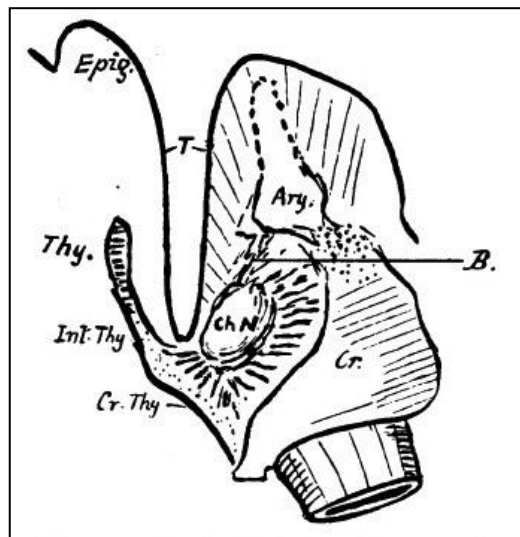


Abb. 62: Semi-schematisierte Zeichnung Kehlkopf, Embryo 22mm, Frazer (1910) Fig. 16, S. 177.

Aus der dorsalen Verbindung des „chordal nodule“ (Ch.N.) mit dem Stellknorpel (Ary.) entwickelt sich die Stimmlippe (B.).

Epig. = Epiglottis, Cr. = Ringknorpel, Thy = Schildknorpel, Int. Thy = Inter-thyroid lamina, Cr. Thy = Crico-thyroid membran, T = transversale Höhle.

4.2.7 Carnegie-Stadium 21 – 23

In dieser Entwicklungsphase nehmen die embryonalen muskulären und knorpeligen Kehlkopfanteile nach Sañudo und Domenech-Mateu (1990) zunehmend eine dem adulten Kehlkopf ähnelnde Gestalt an und durchlaufen laut Tucker (1990, 1996) von nun an eher subtile Veränderungen.

Auch Lisser (1911) hatte bereits die Ansicht vertreten, dass nach der siebten Entwicklungswoche der embryonale Larynx dem adulten Larynx in Hinblick auf seine knorpeligen, muskulären und nervalen Strukturen sowie seine Beziehung zu anderen Organen weitestgehend gleicht.

Im Carnegie-Stadium 21 misst der Embryo 20 – 26,4mm GL und ist 49 – 52 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010).

Sañudo und Domenech-Mateu (1990) dokumentierten in diesem Stadium erneut die anatomischen Verhältnisse des Larynx mittels transversaler Schnitte einschließlich der Lage des „chorda nodule“ (Abb. 63).

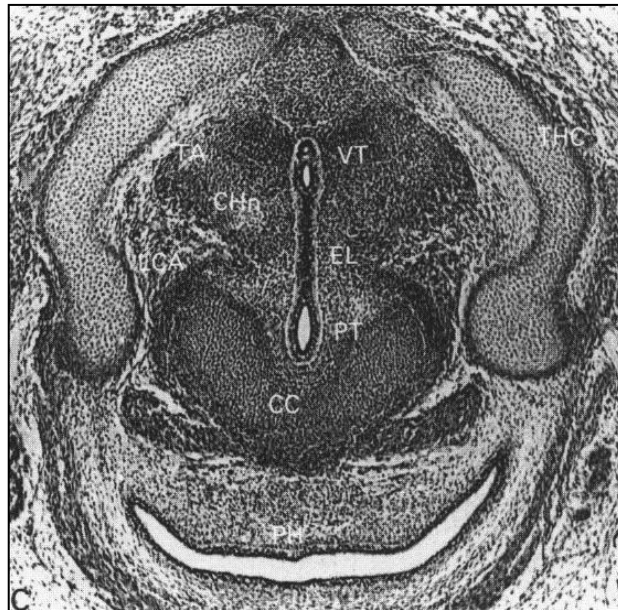


Abb. 63: Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo Carnegie-Stadium 12, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 7C, S. 216.

Das „chorda nodule“ rahmt die Öffnung des „vestibulo-tracheal duct“ ein.

VT = vestibulo-tracheal duct, PT = „pharyngo-tracheal duct“, EL = epitheliale Lamina, CHn = chorda nodule, THC = Schildknorpel, CC = Ringknorpel, LCA = M. cricoarytaenoideus lateralis, THC = M. thyroarytaenoideus.

Wind (1970) untersuchte im Rahmen seiner Studie einen 23mm SSL messenden und etwa 50 Tage alten Embryo, bei dem er einen vollständigen Verschluss sowohl des vestibulo-trachealen Kanals, als auch des pharyngo-trachealen Kanales feststellte (Abb. 64).

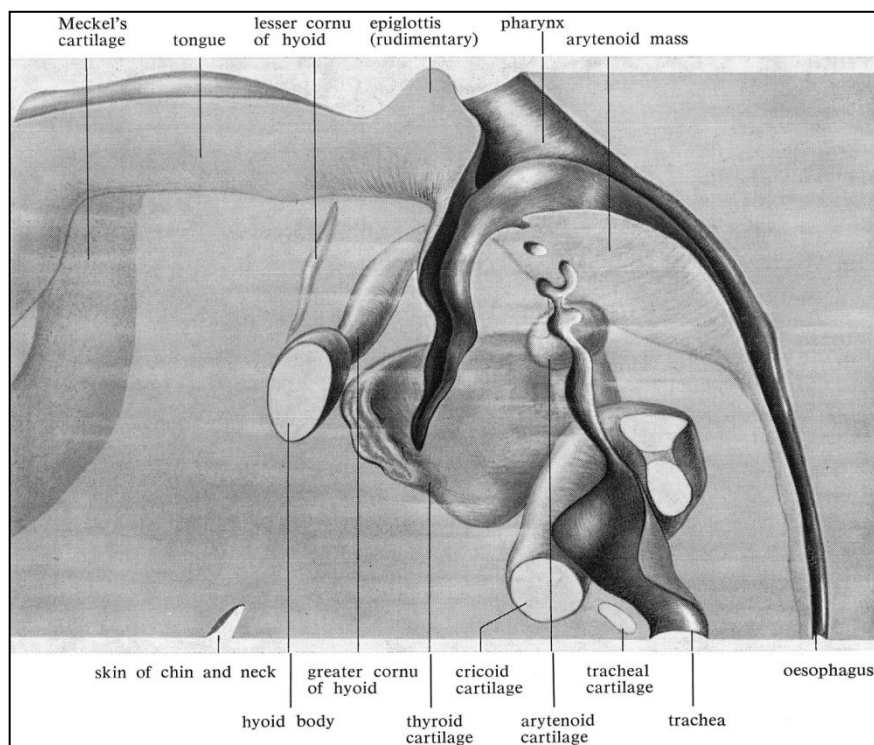


Abb. 64: Zeichnerische Darstellung rechte Hälfte Kehlkopf, Sicht von median, Embryo 23mm SSL, Wind (1970) Fig. 48, S. 97.

Die durch andere Autoren beschriebene nun T-förmige Konfiguration des embryonalen Kehlkopfeingangs konnte er anhand seiner Rekonstruktion bestätigen. Er fand den primitiven Schildknorpel als ventral noch nicht geschlossen vor, während der Ringknorpel seiner Rekonstruktion dorsomedial eine Perforation aufwies. Auch beschrieb er die Stellknorpel als die in diesem Stadium am wenigsten weit entwickelten Kehlkopfknorpel, die er in seiner Rekonstruktion noch als ovale Strukturen aus Knorpelvorstufen zeigte.

Kallius (1897) stellte die Stellknorpel eines 7 – 8 Wochen alten Embryos zeichnerisch bereits als etwas differenzierter ausgeformt dar. Proc. vocalis und der Proc. muscularis sind hier namentlich bezeichnet (Abb. 65).

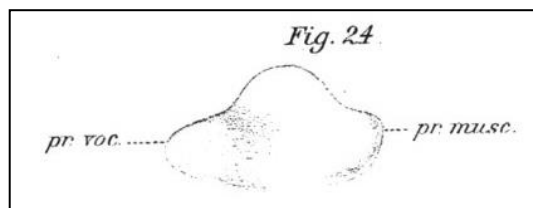


Abb. 65: Zeichnerische Darstellung Stellknorpel, Embryo 7 – 8 Wochen alt, Kallius (1897) Fig. 24, Tafel XXVI. Proc. vocalis und Proc. muscularis bezeichnet.

Im Carnegie-Stadium 22 misst der Embryo 23,4 – 27,5mm GL und ist 52 – 55 Tage alt, im Carnegie-Stadium 23 hat er eine Größe von 23mm – 32,2mm GL erreicht und ist 53 – 58 Tage alt (O’Rahilly und Müller 2010).

Auch hier legte Nicolas (1894) die frühesten dieser Arbeit vorliegenden möglicherweise diesem Stadium zuzuordnenden transversalen Schnittbilder als Zeichnungen vor, die er nach mikroskopischer Studie an einem 3cm messenden Embryo angefertigt hatte (Abb. 66). Er schildert, dass zu diesem Zeitpunkt die beiden Knorpelspangen des Schildknorpels an ihrer Vorderkante zunächst auf Schnitthöhen oberhalb der Stimmlippenebene miteinander verschmolzen, während sie auf Höhe der Stimmlippen und kaudal davon noch voneinander getrennt seien.

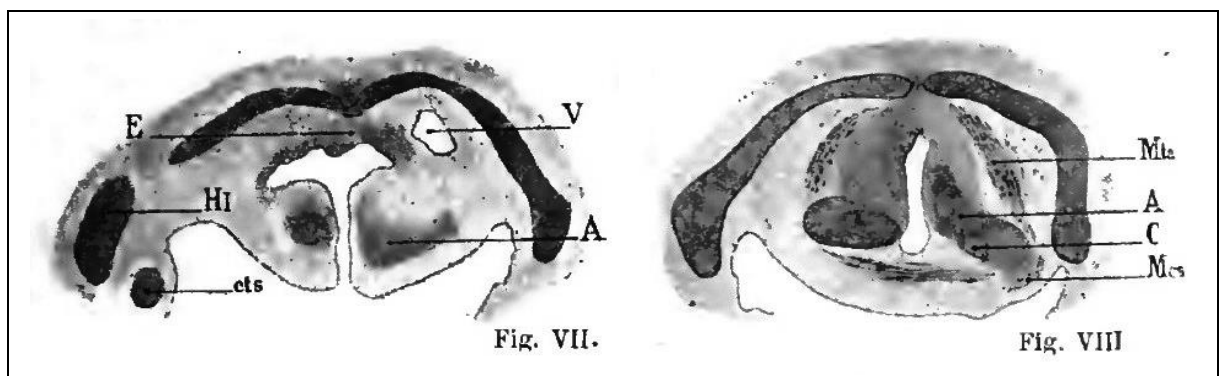


Abb. 66: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Kehlkopf, Embryo 3cm, Nicolas (1894) Fig. VII u. VIII, S. 183.

Schnittebene Fig. VII kranial der Stimmlippen mit Verschmelzen der Schildknorpelplatten. Schnitthöhe Fig. VIII auf Höhe der Stimmlippen mit getrennten Schildknorpelplatten.

E = Anlage Epiglottis, V = Ventriculus laryngis, A = Anlage Stellknorpel, HI = Cornu majus Zungenbein, cts = Cornu superius Schildknorpel, Mta = M. thyroarytaenideus, Mca = M. cricoarytaenoideus

Zudem kennzeichnete Nicolas (1894) in dieser Entwicklungsphase erstmals die Morgagni-Ventrikel (Ventriculi larynges), deren beginnende Entstehung Müller et al. (1985) bereits ab dem Carnegie-Stadium 21 beobachtet hatten, und stellte fest, dass die Stellknorpel annähernd ihre adulte Gestalt angenommen hätten. Im Gegensatz zu Lisser (1911) fand Nicolas (1894) noch keine Anzeichen für Artikulationsflächen zwischen Schild- und Ringknorpel.

Anders als Nicolas (1894) fanden Soulié und Bardier (1907) die beiden Knorpelspangen des Schildknorpels bei den von ihnen untersuchten Embryos von 24mm und 26mm noch ohne Anzeichen einer ventralen zellulären Verbindungszone vor. In ihrer Zeichnung eines 24mm messenden und als 56 Tage alt eingestuften Embryos sind jedoch wie bei Nicolas (1894) erstmals die Anlagen der Morgagni-Ventrikel bezeichnet. Der Kehlkopfeingang zeigt noch die typische T-förmige Gestalt (Abb. 67).

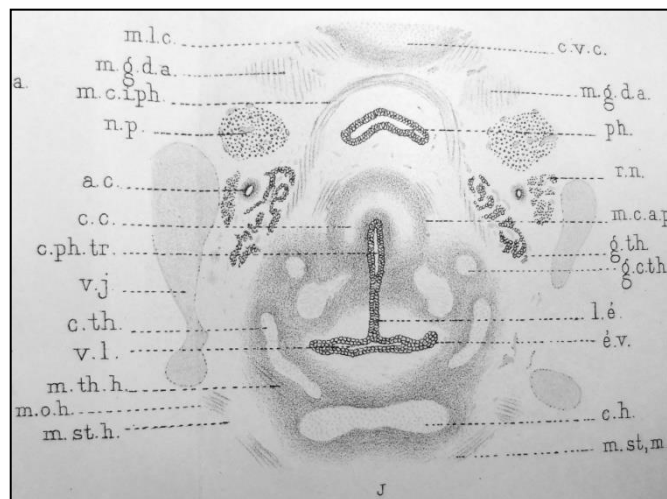


Abb. 67: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Schlund, Soulié und Bardier (1907) Fig. 22, Tafel XI.

Beschriftungen (Auswahl):

ph = Pharynx, cc = Ringknorpel, c.ph.tr. = pharyngo-tracheal Kanal, g.c.th. = Cornu superius Schildknorpel, c.th. = Schildknorpel, l.é. = epitheliale Lamina, v.l. = laryngeales Vestibulum, é.v. = Morgagni-Ventrikel, c.h. = Zungenbein.

Sie schilderten, dass sich die Stimmlippen zu diesem Zeitpunkt noch in Form ihrer Anlage aus mesoblastischem Gewebe befänden und prismenförmig, zwischen dem laryngealen Spalt und einem auf jeder Seite lateral davon befindlichen Muskelfeld lägen.

Laut Seiter (1956) zeigte sich die Anlage der Stimmlippe, die sie in Anlehnung an Goertler (1950) als „Stimmbandblastem“ bezeichnete und in der sie die Entsprechung des zuvor durch Frazer (1910) beschriebenen „chordal nodule“ sah, erstmals beim Embryo von 25 – 35mm Länge. Sie schilderte, dass die Entstehung dieses Gewebes unmittelbar mit der Entstehung der sog. „copula rudimentaire“ des Schildknorpels zusammenhänge, da diese das gewebliche Material des „Stimmbandblastems“ produziere, welches sie als „reich an Grundsubstanz jedoch relativ arm an Zellen“ beschrieb. Der Begriff „copula“ wurde in der Embryologie nach seiner lateinischen Herkunft „copulare“ (verbinden) stets im Sinne einer Verbindungszone verwandt. Seiters (1956) „copula“ des Schildknorpels bezeichnet dabei jedoch nicht die sog.

His'sche „copula“, welche nach Gray (1918) die durch His (1885) beschriebene ventrale Verbindungszone der 2. und 3. Schlundbögen als embryonalen Ursprung des Zungengrundes beschreibt. Seiter (1956) scheint sich eher auf Dubois' (1886) und Symingtons (1899) Abhandlungen über den Aufbau des Kehlkopfes der Kloakentiere (Monotremata) zu beziehen, nach denen der Schildknorpel eine medioventrale Fusionszone aufweist, bestehend aus einer knorpeligen Platte mit zwei Knorpelspangen als Derivate der 4. und 5. Schlundbögen. Tucker und O'Rahilly (1972) dokumentierten die anatomischen Verhältnisse der Schlundregion im Carnegie-Stadium 23 in Transversalschnitten (Abb. 68).

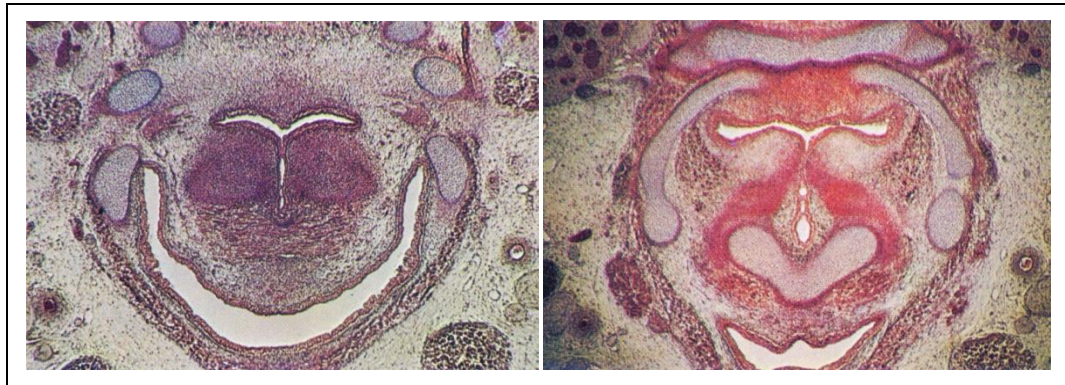


Abb. 68: Transversalschnitte Schlund, Embryo 31mm, Carnegie-Stadium 23, Tucker und O'Rahilly (1972) Fig. 20 u. 21, o.S.

In Kombination mit der von ihnen vorgelegten sagittalen Darstellung erschließt sich für den Betrachter eine Vorstellung von der Lage der Kehlkopfstrukturen innerhalb des Schlundes und in Bezug zu benachbarten Organen (Abb. 69).

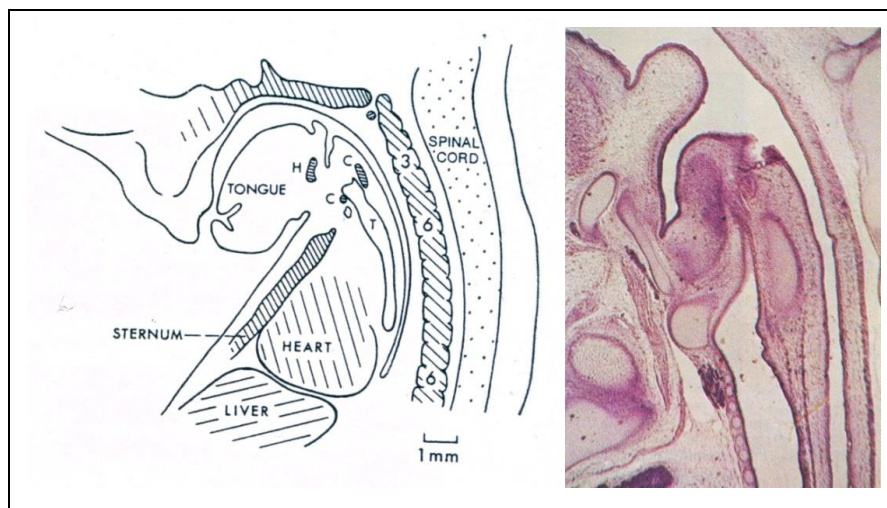


Abb. 69: Vergleich schematisierte Darstellung Medianschnitt Hals/Thorax und mikroskopischer Sagittalschnitt Kehlkopf, Tucker und O'Rahilly (1972) Fig. 4, S. 522 u. Fig. 18, o.S.
H = Zungenbein, C = Ringknorpel, T = Trachea.

In seiner späteren Veröffentlichung kennzeichnete Tucker (1990) die sich entwickelnden Stimmlippen auf einem weiteren transversalen Schnittbild eines etwa gleichalten Embryos und nannte sie nun „blastema of the vocal ligament“ (Abb. 70).

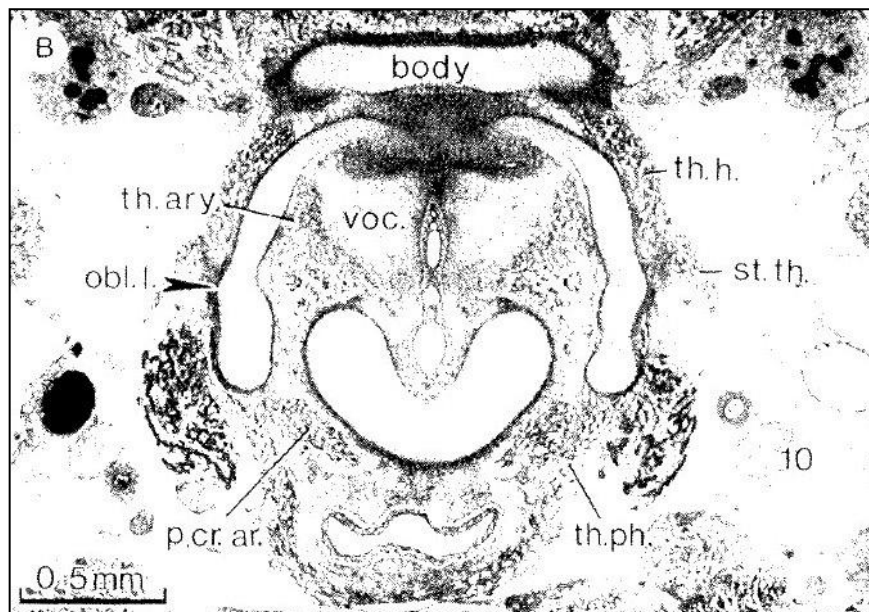


Abb. 70: Transversalschnitt Schlund, Embryo Carnegie-Stadium 23, Tucker (1990) Fig. 65-16B, S. 1050.

body = Zungenbein, th.h. = M. thyrohyoideus, st.th. = M. sternothyroideus, th.ary. = M. thyroarytaenoideus, obl.l. = Linea obliqua cartilaginis thyroideae, voc. = „blastema of the vocal ligament“, p.cr.ar. = M. cricoarytaenoideus posterior, th.ph. = Pars thyropharyngea des M. constrictor pharyngis inferior.

Bezüglich der Epiglottis betonten Tucker und O’Rahilly (1972), dass sie zu diesem Entwicklungszeitpunkt noch keine knorpeligen Bestandteile aufweise. Laut Müller et al. (1985) erreicht die Epiglottis in diesem Stadium beinahe den weichen Gaumen und ähnelt somit bereits deutlich der Lage des Kehldeckels bei Neugeborenen. Diese macht die intranasale Lage der Epiglottis zunächst zu fast obligaten Nasenatmern und ermöglicht gleichzeitiges Trinken und Atmen des Säuglings. Des Weiteren bestätigten Müller et al. (1985) die Ansicht der anderen o.g. Autoren, dass sich im Carnegie-Stadium 23 im kaudalen Anteil der koronalen Spalte („coronal cleft“) bilateral die Morgagni-Ventrikel bilden. Im Gegensatz zu Frazer (1910) betrachteten sie diese nicht als Derivat ausschließlich entstanden aus der koronalen Spalte („coronal cleft“), welche Frazer (1910) als transversale Höhle („transverse cavity“) bezeichnet hatte, sondern sie schilderten, dass sowohl die koronale, als auch die sagittale Spalte zur Bildung der Ventrikel beitragen. Darüber hinaus schlugen sie, zur Verdeutlichung der kommunizierenden Höhlen des embryonalen Kehlkopfes, die Bezeichnungen „vestibuloinfraglottic duct“ und „pharyngoinfraglottic duct“ für die zuvor etablierten Begriffe „vestibulo-tracheal-duct“ und „pharyngo-tracheal-duct“ vor (Abb. 71).

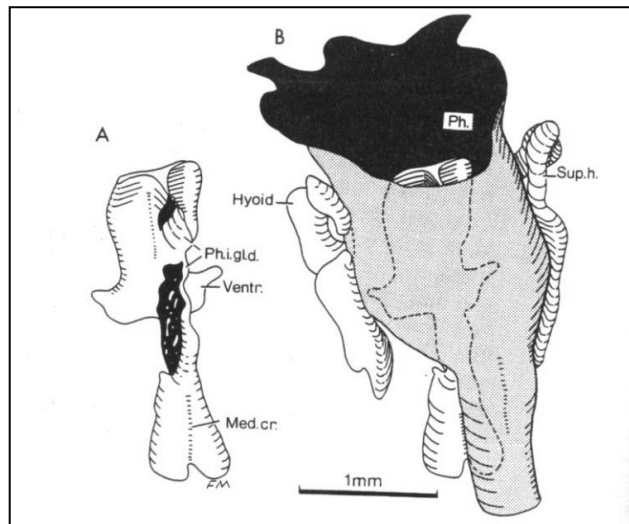


Abb. 71: Zeichnerische Darstellung Larynx u. obere Trachea und ihre Lage innerhalb des Pharynxschlauches, Embryo Carnegie-Stadium 23, Beschriftungen teilweise entfernt, Müller et al. (1985) Fig. 3A u. B, S. 608.

Schwarz: epitheliale Lamina, Ph.i.g.l.d. = pharyngo-infraglottic duct, Ventr. = Ventrikel, Med.cr. = "median crest" (Carina), Ph = Pharynx, Sup.h. = Cornu superius Schilddrüsenknorpel.

Nach Müller et al. (1985) beginnt in diesem Stadium die Auflösung der epithelialen Lamina des embryonalen Kehlkopfes mit einem Aufreißen des in früheren Stadien fusionierten Epithels im Bereich des sagittalen Spalts mit zellulärer Proliferation und Reorganisation ohne Zellverlust (Abb. 72).

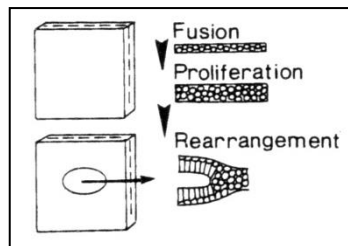


Abb. 72: Schematisierte Darstellung epitheliale Lamina, Müller et al. (1985) Fig. 4C, S. 609.

Fusion des Epithels der rechten und linken Seite, zellulärer Proliferation u. Separation der epithelialen Lamina in zwei reorganisierte Schichten im Carnegie-Stadium 23.

Rucci et al (1996) untersuchten vier Embryos der 7. – 8. Woche und legten Transversalschnitte vor. Sie zeigen erhebliche Ähnlichkeit mit Nicolas (1894) Zeichnung Fig. 7 (Abb. 66, S. 49). Auch hier zeigt sich die beginnende Ausgestaltung der Morgagni-Ventrikel (Abb. 73).

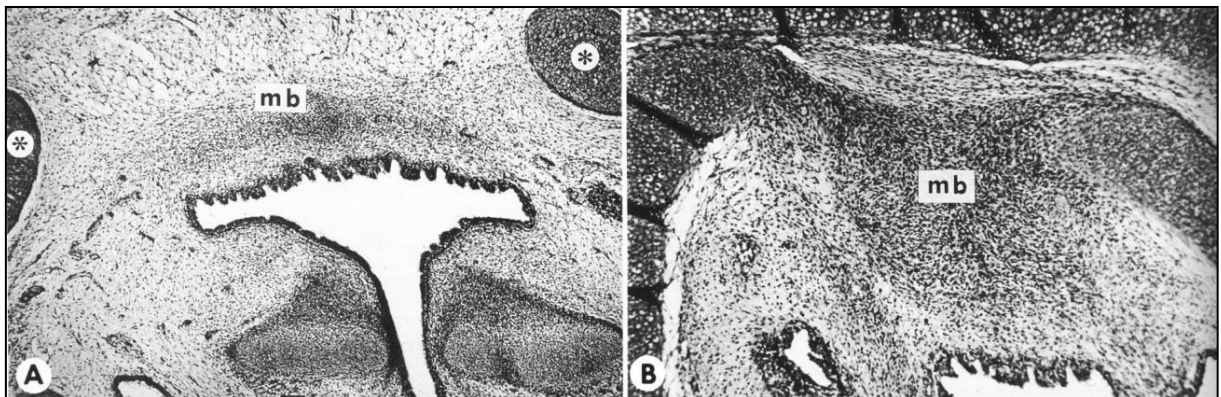


Abb. 73: Transversalschnitte Kehlkopf, Embryo 7. – 8. Woche, 25 – 30mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 1A u. B, S. 304.

Schnitthöhe A: oberhalb der Glottis, Schnitthöhe B: Glottis.

mb = „mesenchymal band“, Stern = Verknorpelungszentren der Schilddrüsenknorpelspannen.

Rucci et al. (1996) schildern, dass die beiden Schildknorpelspangen Zellstufen der Verknorpelung aufweisen und durch ein Band mesenchymalen Gewebes („mesenchymal band“) miteinander verbunden seien. Auf Glottishöhe, angrenzend an dieses Gewebe, fände sich das mesenchymale Gewebe der späteren Stimm lippen. Anhand mikroskopischer Fotos eines Embryos, den Rucci et al. (2004) der 8. Woche p.m. zugeordnet hatten, der jedoch eher dem 18. – 20. Carnegie-Stadium zu entsprechen scheint, zeigen sich erhebliche Ähnlichkeiten mit den zuvor dargestellten Verhältnissen und Rucci et al. (2004) weisen auf „paramediane mesenchymale Kondensationen“ etwa auf Höhe der Glottisebene hin, die das Gewebe nach dorsal drückten (Abb. 74).

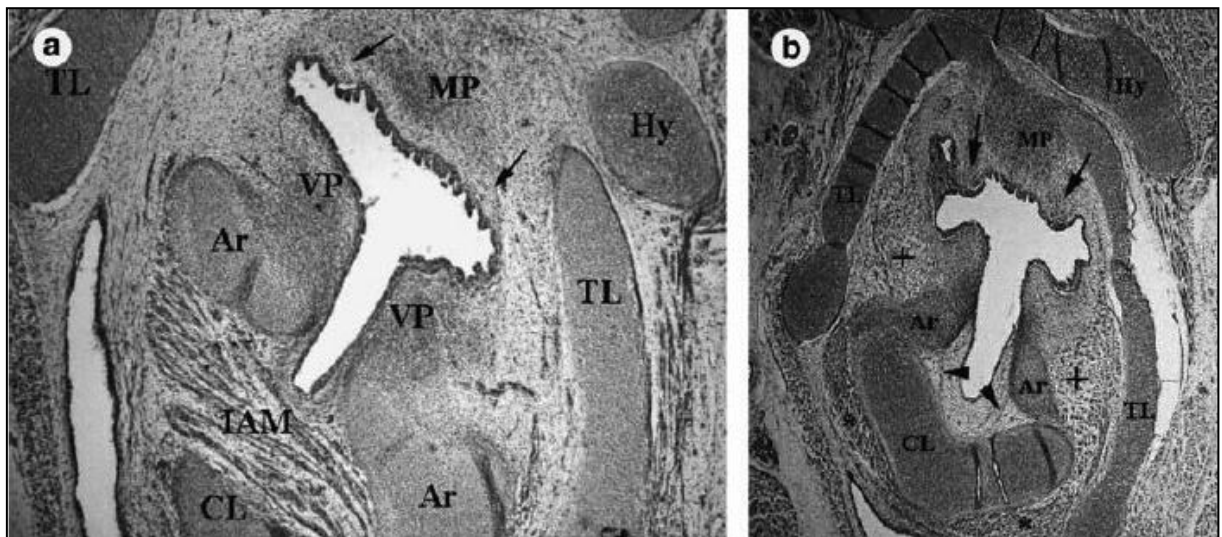


Abb. 74: Transversalschnitte Kehlkopf, Embryo 8. Woche p.m., Rucci et al. (2004) Fig. 1a u. b, S. 1019.

Schnittthöhe a: Glottis, Schnittthöhe b: kaudal der Glottisebene.

Paramediane mesenchymale Kondensationen drücken das Gewebe nach dorsal (Pfeile).

TL = Schildknorpelspange, MP = „median process“, HY = Zungenbein, Ar = Stellknorpel, VP = Proc. vocalis, CL = Ringknorpel, IAM = M. interarytaenoideus, Stern = M. cricoarytaenoideus posterior, Kreuz = M. cricoarytaenoideus lateralis, Pfeilköpfe = Conus elasticus

Unterhalb der Glottisebene konnten Rucci et al. (2004) bei diesem Embryo bereits eine Verschmelzung der beiden Schildknorpelspangen nachweisen (Abb. 75).



Abb. 75: Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 8. Woche p.m. Rucci et al. (2004) Fig. 1c, S. 1019.

Schnittthöhe: kaudal der Glottisebene.

Schildknorpelspange medioventral verschmolzen.

4.3 Die Larynxentwicklung in der Fetalzeit

Der Zeitraum vom Beginn des 3. Entwicklungsmonats bis zur Geburt wird als Fetalzeit bezeichnet. Während die Embryonalzeit vorwiegend durch die Organogenese bestimmt wird, ist die Fetalzeit durch die Ausdifferenzierung von Geweben, Organen und Organsystemen, Wachstum und, v.a. in den letzten Schwangerschaftswochen, durch Gewichtszunahme des Fötus gekennzeichnet.

Eine konkrete Stadieneinteilung in der Fetalzeit existiert nicht. Bis zum Ende des ersten Trimenons ist die Scheitel-Steiß-Länge (SSL) das Mittel der Wahl zur Altersbestimmung des Fetalalters. Im zweiten und dritten Trimenon können alternativ auch der biparietale Durchmesser (BPD), Kopfdurchmesser, Bauchumfang, Femurlänge oder Fußlänge für die Altersbestimmung herangezogen werden (Moore und Persaud 2007). Da die entscheidenden Daten zur Alters- und Größenbestimmung in der Fetalzeit heute aus dem Bereich des geburtshilflichen Ultraschalles stammen, bezeichnen diese Altersbestimmungen zumeist das Gestationsalter, welches 14 Tage vor dem Konzeptionsalter liegt. Durch Subtraktion von 14 Tagen vom Gestationsalter bzw. Addition von 14 Tagen zum Konzeptionsalter lässt sich mit geburtshilflichen Kurvengraphiken die zu erwartende Größe des Fötus ermitteln (Abb. 76).

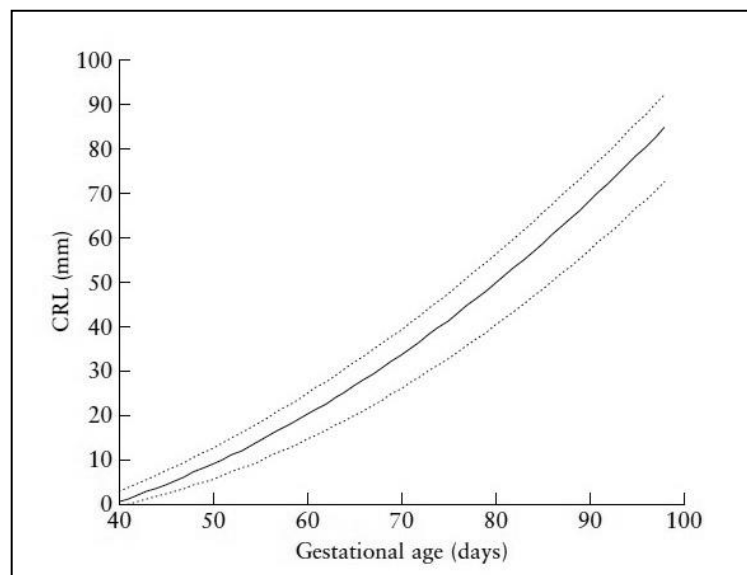


Abb. 76: Kurvengraphik Verhältnis Scheitel-Steiß-Länge zu Gestationsalter einschl. 95. u. 5. Perzentilen, späte Embryonal- bis frühe Fetalzeit, basierend auf sonographisch ermittelten Daten, Pexsters et al. (2010) Fig. 7, S. 653.

4.3.1 Der dritte Monat

Der Fötus ist 9 – 12 Wochen alt und misst ca. 30 – 85mm SSL (Tucker 1990).

Ab der 11. Entwicklungswoche lässt sich der fetale Kehlkopf erstmals mittels transvaginalen Ultraschalles darstellen. Zu diesem Zeitpunkt lassen sich bereits erste Schluckphänomene des Fötus beobachten, bei denen es, von Kontraktion des Pharynx ausgehend, zu Schluss und Hebung der Glottis und unter Beteiligung der Epiglottis zum Abschlucken von Fruchtwasser in den Ösophagus kommt (López Ramón y Cajal 1996).

Laut Tucker und Tucker (1975) kommt es während des 3. Monats zur supraglottischen medioventralen Fusion der beiden Knorpelspangen des Schildknorpels (Abb. 77).

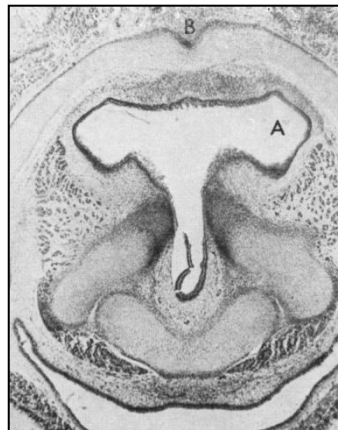


Abb. 77: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus Nr. 6361 (Carnegie-Sammlung), 54mm Länge, Tucker und Tucker (1975) Fig. 3, S. 52.

B = medioventral verschmolzene Schildknorpelplatten, A = Sacculus laryngis

Tucker (1990) schildert, die Procc. vocales der Stellknorpel zeigten in dieser Phase erste Anzeichen des Verknorpelns, der Ringknorpel gewänne an intrazellulärer Substanz, und zeige zunehmendes interstitielles und appositionelles Wachstum. Die Morgagni Ventrikel seien scharf begrenzt und die Sacculus laryngis würden erkennbar.

Soulié und Bardier (1907) konnten bei den von ihnen als 64 Tage alt eingestuft, 30mm und 32mm SSL messenden Föten, im Gegensatz zu einem von Nicolas (1894) untersuchten 30mm messenden Embryo und einem 36mm messenden Fötus, noch keine knorpeligen Verbindungsbrücke der beiden Schildknorpelspangen feststellen, die sie zu diesem Zeitpunkt als in ihrem kaudalen Anteil direkt aneinander grenzend vorfanden (Abb. 78).

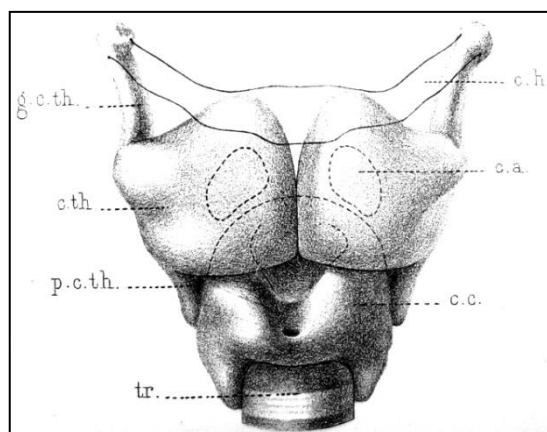


Abb. 78: Zeichnerische Darstellung Zungenbein, Kehlkopf- u. Trachealknorpel von ventral, Fötus 32mm SSL/40mm SFL¹, Soulié und Bardier (1907) Fig. 11, Tafel X.

Umrisshaft angedeutet Zungenbein und Stellknorpel.

c.h. = Zungenbein, g.c.th. = Cornu superius Schildknorpel, c.a. = Stellknorpel, c.th. = Schildknorpel, p.c.th. = Cornu inferius Schildknorpel, c.c. = Ringknorpel, tr. = Trachea

¹ Im Erläuterungstext zu dieser Illustration wird die Größe des Fötus mit 32cm SSL/40cm SFL angegeben (Soulié und Bardier 1907, S. 233), innerhalb der Abhandlung findet sich hingegen die zu den beschriebenen Längenangaben plausiblere Maßeinheit mm (Soulié und Bardier 1907, S. 221). Es kann daher von einem Druckfehler der Maßeinheit im Bildtext ausgegangen werden.

Die knorpeligen Anteile des Kehlkopfes seien allseits untereinander durch dichtes mesodermales Gewebe verbunden. Das sich zwischen den Schildknorpelspangen befindliche Gewebe nannten sie „nodule vocal“ (Stimmknötchen), ein Begriff den sie als Synonym zu der gleichzeitig bei Nicolas (1894) gebräuchlichen Bezeichnung „pièce intermédiaire“ einführen (Abb. 79).

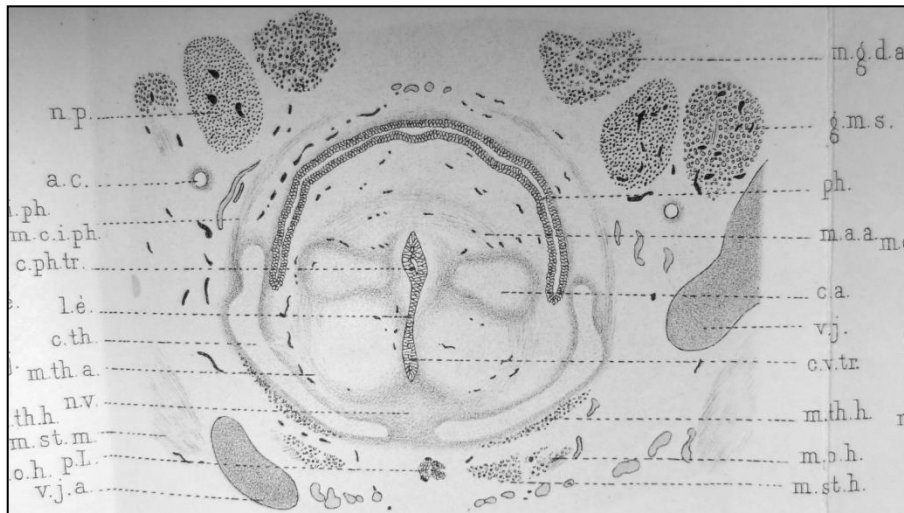


Abb. 79: Bildausschnitt Transversalschnitt Schlund, Fötus „a“, 32mm SSL/40mm SFL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 25, Tafel XII.

Schnitthöhe: Basis der Stellknorpel.

Beschriftungen (Auswahl):

ph = Pharynx, m.a.a. = M. interarytaenoideus, c.ph.tr. = Pharyngotracheal Kanal, c.a. = Stellknorpel, l.e. = epitheliale Lamina, c.th. = Schildknorpel, c.v.tr. Vestibulotracheal Kanal, n.v. = „nodule vocal“.

Das „nodule vocal“ bestünde zu diesem Zeitpunkt noch aus undifferenzierten mesodermalen Zellen bzw. Knorpelvorstufen und entspräche der sog. „lamina mediana“, die Halberstma (1860, zitiert nach Soulié und Bardier 1907) so benannte. Die Anlagen der Stimmlippen, in ihrer Zeichnung Fig. 25 (Abb. 79) nicht als solche namentlich bezeichnet, bestünden aus mukösem Gewebe, das sich vom umgebenden Gewebe durch größere Helligkeit abhebe.

Knorpelige Verbindungsbrücken der Schildknorpelspangen fanden Soulié und Bardier (1907) erstmals bei ihrem mit „c“ bezeichneten Fötus von 37mm SSL oberhalb und unterhalb der Stimmlippenebene vor, den sie der Mitte des 3. Entwicklungsmonats zuordneten. Auf Höhe der Stimmlippen fungiere das annähernd rundliche „pièce intermédiaire“ als Verbindungsstruktur, da es einerseits die Schildknorpelspangen verbinde und andererseits zwischen den Stimmlippen läge, die ab dieser Entwicklungsphase erkennbar seien. Die Stimmlippen träten auf jeder Seite der epithelialen Lamina im anterioren Teil der Glottis in Erscheinung und stünden schon zu diesem Zeitpunkt über die Anlage des Proc. vocalis („l’apophyse vocale“) mit dem jeweils ipsilateralen Stellknorpel in Verbindung (Abb. 80).

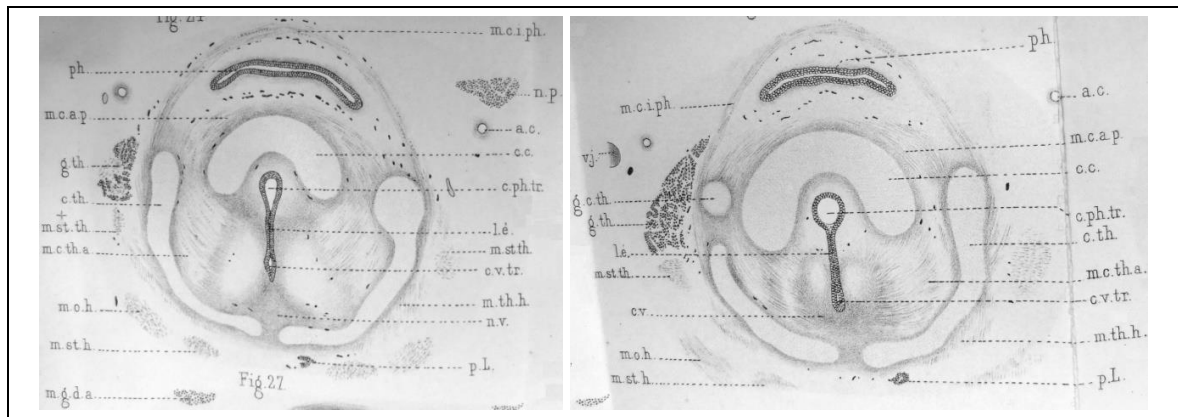


Abb. 80: Transversalschnitte Schlund mit Kennzeichnung von Stimmknötchen u. Anlage der Stimmlippe, Fötus „a“, 37mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 27 u. 28, Tafel XII.

Beschriftungen (Auswahl):

p.h. = Pharynx, c.c. = Ringknorpel, c.th. = Schildknorpel, g.c.th. = Cornu superius Schildknorpel, c.ph.tr. = Pharyngotracheal Kanal, l.é. = epitheliale Lamina, c.v. = Stimmlippe, c.v.tr. = Vestibulotracheal Kanal, n.v. = „nodule vocal“

Aus dem „pièce intermédiaire“ werde durch zunehmende Verknorpelung der sog. „cartilage vocal“, der unpaare mediale Anteil des pränatalen Schildknorpels. Dabei handele es sich, was den strukturellen Aufbau anbelangt, um eine den Schildknorpelspangen ähnliche Struktur, bei der die Knorpellakunen jedoch vergleichsweise kleiner und deutlich gedrängter vorlägen.

Nicolas (1894) hatte schon in seiner Arbeit die zu dieser Zeit im französischen Sprachraum verbreiteten Begriffe „lame médiane“, „pièce/nodule intermédiaire“ und „cartilage vocal“ für die Bezeichnung des medialen Schildknorpelteils als Synonyme zusammengetragen.

Der Begriff „cartilage vocal“ geht dabei auf Rambaud und Renault (1864a) zurück, die diese Struktur erstmals so bezeichnet hatten (Abb. 81).

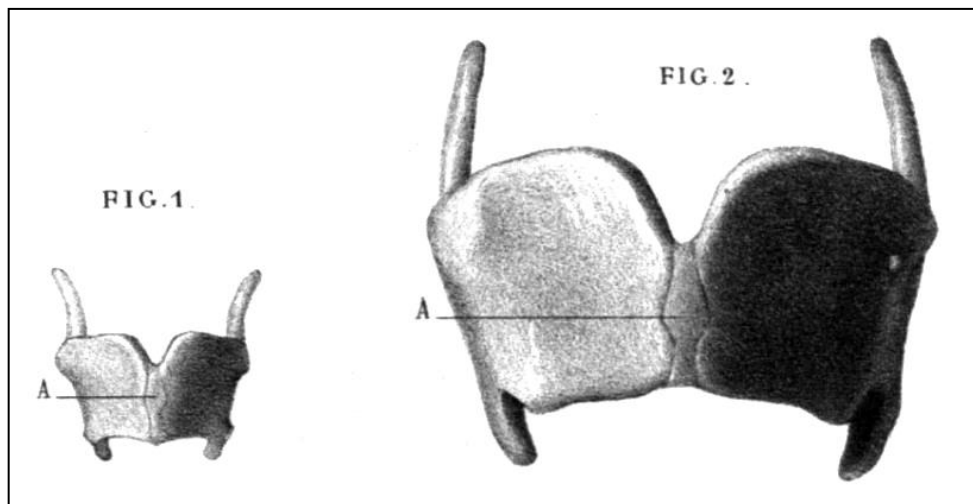


Abb. 81: Zeichnerische Darstellung kindlicher u. adulter Schildknorpel von ventral, Rambaud und Renault (1864b) Fig. 1 u. 2, Tafel 15.

A = „cartilage vocal“

Rambaud und Renault (1864a) entdeckten bei der Betrachtung von Schildknorpeln jugendlicher Spender gegen das Licht gehalten den rautenförmigen „cartilage vocal“ mit einer höheren Elastizität und Biegsamkeit als die lateral angrenzenden Schildknorpelspangen. Sie verstanden den „cartilage vocal“ als Insertionsstruktur der Stimmlippen und vermuteten, dass

seine zunächst elastischen Eigenschaften für die kindliche Stimmklangfärbung verantwortlich seien und sein struktureller Wandel während des Wachstums und die schließlich einsetzende Ossifikation einen entscheidenden Einfluss auf den Stimmklang hätten.

Frazer (1910) schilderte, abgesehen von der physiologischen Incisura thyroidea superior, seien die beiden Schildknorpelspangen des von ihm untersuchten Wachsmodelles eines 35mm messenden Fötus „in Kontakt miteinander“. Das „chordal nodule“ fand er kaudal mit dem Ringknorpel in Verbindung stehend vor (Abb. 82).

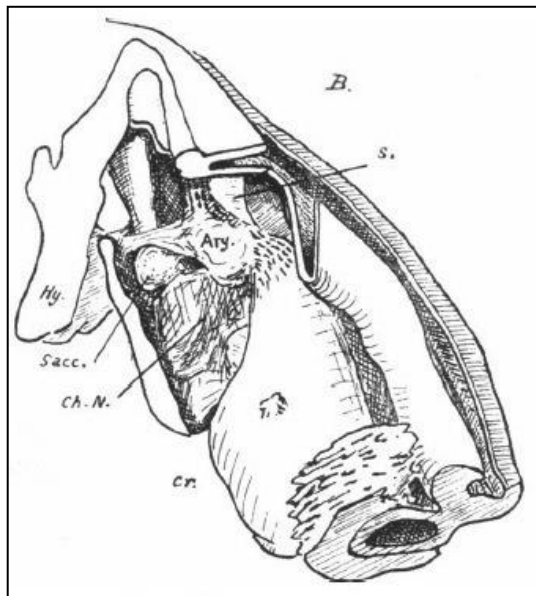


Abb. 82: Zeichnerische Darstellung Kehlkopf bei entfernter Schildknorpelseitenplatte, Embryo 35mm, Frazer (1910) Fig. 8B, S. 164.

Oberhalb des Sacculus laryngis ist das Taschenband erkennbar.

Ch.N. = chordal nodule, Sacc. = Sacculus laryngis, Hy. = Zungenbein, s. = sagittale Höhle, cr. = Ringknorpel, Ary. = Stellknorpel.

Im Vergleich mit Frazers (1910) Darstellung der Verhältnisse beim 22mm messenden Embryo (Abb. 62, S. 47), scheint sich das „chordal nodule“ hier langgestreckter zwischen der vorderen Kommissur und dem Stellknorpel auszudehnen und entspricht weniger dem vormals knötchenhaften Charakter. Dass Frazer (1910, S. 187) nach eigener Aussage die Arbeit von Nicolas nicht vorlag, stellt eine denkbare Erklärung dar, warum er die durch Nicolas (1894) o.g. zusammengetragenen Begriffe für die ventrale Verbindungszone der beiden Schildknorpelspangen aus der französischsprachigen Literatur im Gegensatz zu Soulié und Bardier (1907) nicht aufgriff sondern den eigenen Begriff „inter-thyroid lamina“ prägte.

Seiter (1956) stellte zeichnerisch die von ihr als „Stimmbandblastem“ bezeichnete Anlage der Stimmlippen anhand von transversalen und sagittalen Schnittbildern des fetalen Kehlkopfes dar, stammend von 40mm, 46mm und 67mm messenden Föten (Abb. 83, Abb. 84). Seiter nahm weder eine Alterseinstufung der Föten vor, noch wird deutlich, ob sich die Längenangaben der Föten auf SSL oder SFL beziehen. Eine Zuordnung zum 3. Entwicklungsmonat erscheint jedoch plausibel.

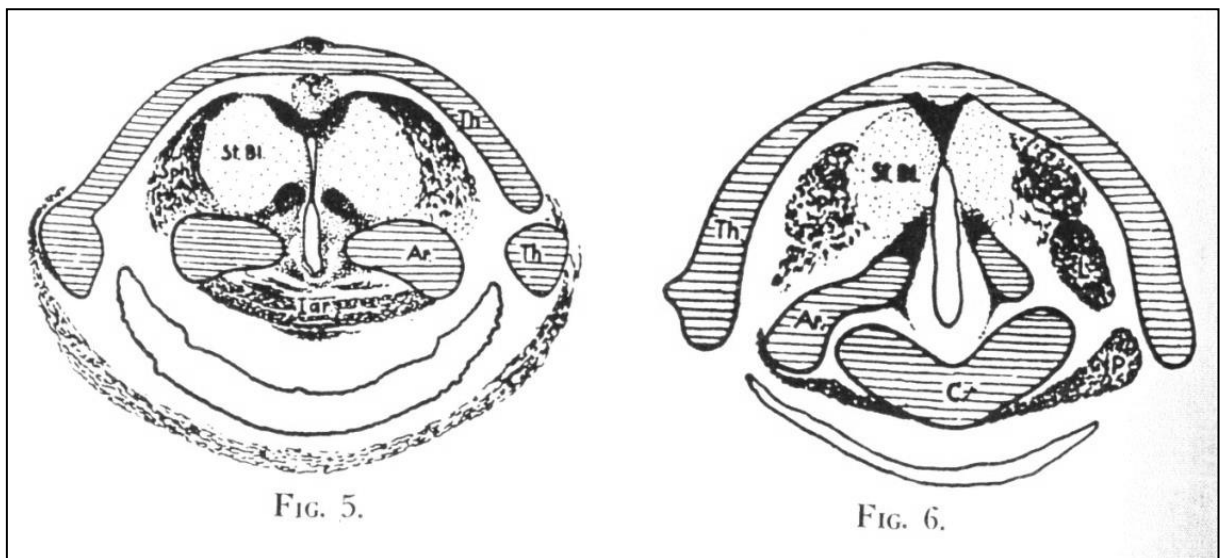


Abb. 83: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Kehlkopf, Fötus 40mm (Fig. 5) und 67mm (Fig. 6) messend, Seiter (1956) Fig. 5 u. 6, S. 410.
Th = Schildknorpel, Ar = Stellknorpel, C = Copula, Cr = Ringknorpel, Iar = M. interarytaenoideus, P = M. posticus, St.Bl. = Stimmbandblastem.

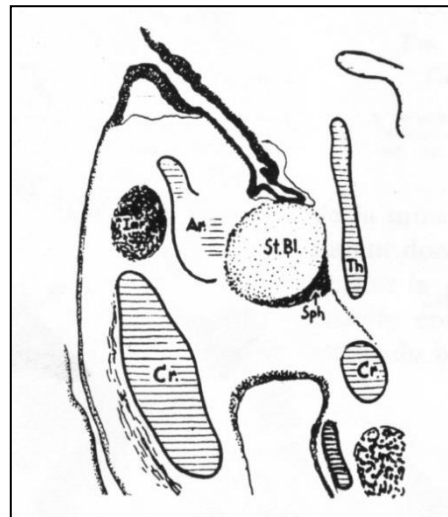


Abb. 84: Zeichnerische Darstellung paramedianer Sagittalschnitt Kehlkopf, Fötus 46mm Länge, Seiter (1956) Fig. 7, S. 411.
Th = Schildknorpel, Ar = Stellknorpel, C = Copula, Cr = Ringknorpel, Iar = M. interarytaenoideus, P = M. posticus, Sph = Sphincter, St.Bl. = Stimmbandblastem.

Der Schildknorpel zeigt sich in ihren Zeichnungen (Abb. 83) dabei jeweils in den dargestellten transversalen Ebenen ventral vollständig geschlossen. Das Stimmbandblastem wirkt rund bzw. eiförmig. Sie schilderte, das „Stimmbandblastem“ verfüge sowohl ventral als auch dorsal über eine Wachstumszone („zone de croissance“) und stünde ventral mit der „copula“ des Schildknorpels und dorsal mit dem jeweils ipsilateralen Stellknorpel in Verbindung. Ähnlich der durch Frazer (1910) beschriebenen stattfindenden Längenausdehnung des „chordal nodule“ schildert Seiter (1956), das „Stimmbandblastem“ dehne sich von anfänglich runder Form zunehmend zu ovaler Gestalt aus, so dass in der Folge durch gerichtetes Wachstum die Formation des Stimmlippengewebes entstünde (Abb. 85).

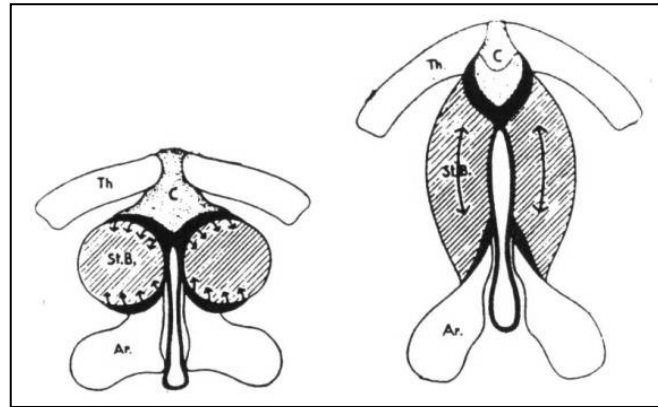


Abb. 85: Schematisierte Darstellung Transversalschnitt fetaler Kehlkopf, Seiter (1956) Fig. 8, S. 412. Zunehmende Längenausdehnung des rundlichen „Stimmbandblastems (St.B.) durch gerichtetes Wachstum in Pfeilrichtung.
Th= Schildknorpel, C= Copula, St.B.= Stimmbandblastem, Ar= Stellknorpel

Es ist bemerkenswert, wie Seiter (1956) insbesondere in ihrer Fig. 8 (Abb. 85) die Ausdehnung der „copula“ gleichermaßen als medioventralen Teil des Schildknorpels und als dorsal davon befindliche Insertionsstruktur der sich entwickelnden Stimmlippen darstellt. Hier hebt sie sich von Goerttler (1950) ab, an dessen Institut sie tätig war. Goerttler (1950, S. 362), verwendete in seiner Arbeit die Bezeichnung „copula“ als Synonym für das „nodule intermédiaire“ bei Nicolas (1894) und bezog sich, anders als Seiter (1956), lediglich auf das unpaare knorpelige Verbindungsstück des Schildknorpels. Das dorsal davon gelegene Gewebe bleibt bei Goerttler (1950) unbenannt und wurde zeichnerisch lediglich angedeutet (Abb. 86, Abb. 87).

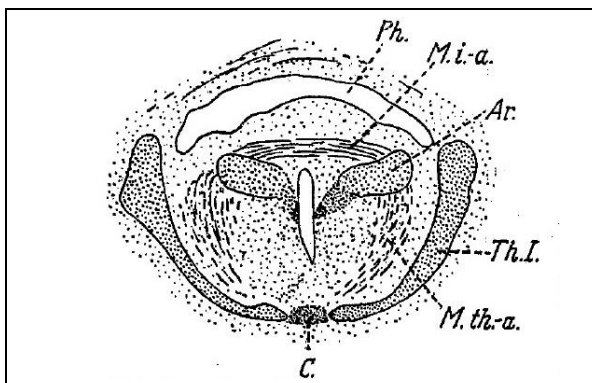


Abb. 86: Transversalschnitt Schlund, Embryo 48mm, Pfeil nachträglich eingefügt, Goerttler (1950), nach Nicolas 1894) Abb. 13, S. 362
Ph. = Pharynx, M.i.-a. = M. interarytaenoideus, Ar. = Stellknorpel, Th.I. = erster Thyreoidbogen, C. = Copula (nodule intermédiaire), M.th.-a. = M. thyroarytaenoideus lateralis.

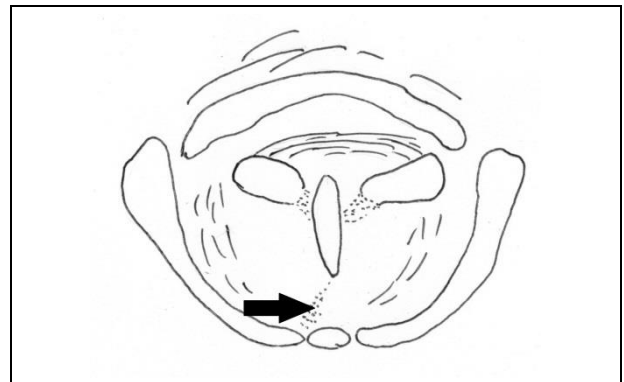


Abb. 87 Skizzenhafte Erläuterung zu Goerttlers (1950) Abb. 13 (Abb. 86).
Pfeil: Zeichnerisch angedeutetes, aber unbenanntes Gewebe dorsal der „Copula“

Soulié und Bardier (1907) fanden bei den von ihnen untersuchten Föten zwischen 40 und 55mm SSL, die sie der zweiten Hälfte des 3. Monats zugeordnet hatten, in Hinblick auf die vordere Kommissur ähnliche anatomische Verhältnisse vor wie bei den durch sie untersuchten Föten von 37mm SSL. Sie stellten fest, dass diese Entwicklungsphase vor allem durch das erhebliche Wachstum der einzelnen beteiligten Strukturen geprägt sei und weniger durch

strukturelle Veränderungen. Sie stellten die anatomischen Verhältnisse des Kehlkopfes in dieser Phase in einer Zeichnung einer sagittalen Schnittführung dar (Abb. 88).

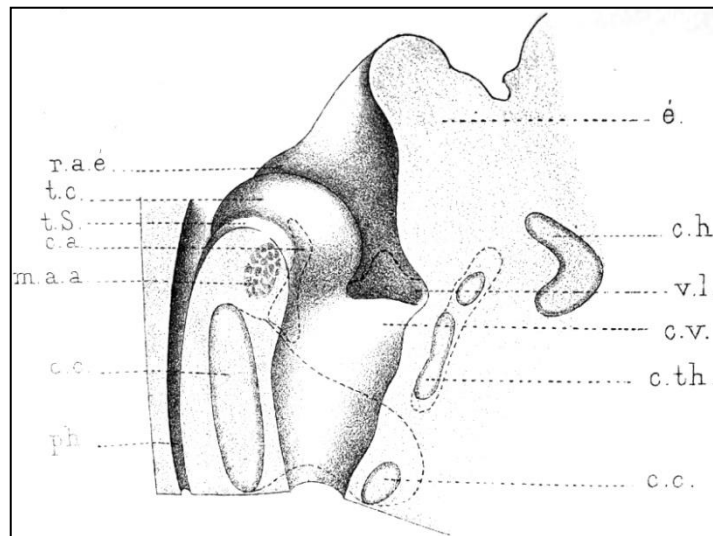


Abb. 88: Zeichnerische Rekonstruktion linke Kehlkopfhälfte, median-sagittale Schnittführung, Fötus 44mm SSL/ 57mm SFL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 34, Tafel XIII.

r.a.e. = Aryepiglottische Falte, t.c. = Tuberculum cuneiforme (Wrisberg), t.S. = Tuberculum corniculatum (Santorini), c.a. = Stellknorpel, m.a.a. = M. interarytaenoideus, c.c. = Ringknorpel, p.h. = Pharynx, é = Epiglottis, c.h. = Zungenbein, v.l. = laryngeales Vestibulum, c.v. = Stimmlippen, c.th. = Schildknorpel.

Das die Stimm lippen bedeckende Epithel beschrieben sie als zu diesem Entwicklungszeitpunkt aus 5 bis 6 Schichten polyedrischer Zellen bestehend, welches sich zunehmend differenzierte. Bei den beiden untersuchten Föten von 6 – 6,5cm SSL, die sie dem Ende des 3. Entwicklungsmonats zuordneten, schilderten sie, dass sich die Stellknorpel erstmals in ihrer endgültigen Formgebung zeigten, aber die Stimm lippen im Vergleich zu den jüngeren Föten des gleichen Monats keine weitere signifikante Veränderung aufwiesen.

Laut Hopp (1955) hat die Zunahme der Zellschichten des polyedrischen embryonalen Epithels der sich entwickelnden Stimm lippen bereits beim 30mm SSL messenden, 60 – 70 Tage alten Embryo eingesetzt und er bewertete dies als Beginn der Differenzierung der Stimm lippen.

Wind (1970) zeigte anhand eines 47mm SSL messenden Fötus des 3. Monats, dass der Larynx zu diesem Zeitpunkt seiner Entwicklung zwar noch die typische fetale, d.h. kranialere Position als zum Zeitpunkt der Geburt innehat, aber sich im Hinblick auf seine Morphologie zunehmend postnatalen Stadien annähert. Den Pharynx fand er weiträumig vor, das laryngeale Lumen kommunizierte mit der Trachea und war auf Höhe der noch verhältnismäßig großen Stellknorpel schlitzartig verengt. Er stellte fest, dass sowohl das Zungenbein als auch die Anteile des Kehlkopfskelettes in diesem Stadium Knorpelvorstufen aufwiesen, während die Epiglottis noch ausschließlich aus mesodermalen Gewebe bestand. Die Cornua majora des Zungenbeins seien noch mit den Cornua superiora des Schildknorpels verbunden. Auf diesen Umstand hatte zuvor schon Nicolas (1894) bei einem 48mm messenden Embryo hingewiesen. Den Schildknorpel beschrieb Wind (1970) als medial im kaudalen Anteil aus seinen beiden

Hälften verschmolzen, während sein kranialer Anteil eine tiefe Inzisur aufwies (Abb. 89). Der Ringknorpel zeigte bereits seine typische Siegelringform. Die Arytaenoidwülste wiesen im Vergleich zu jüngeren Stadien einen relativen Größenverlust auf und an den sich darin entwickelnden Stellknorpeln waren Proc. vocalis und Proc. muscularis bereits zu erahnen.

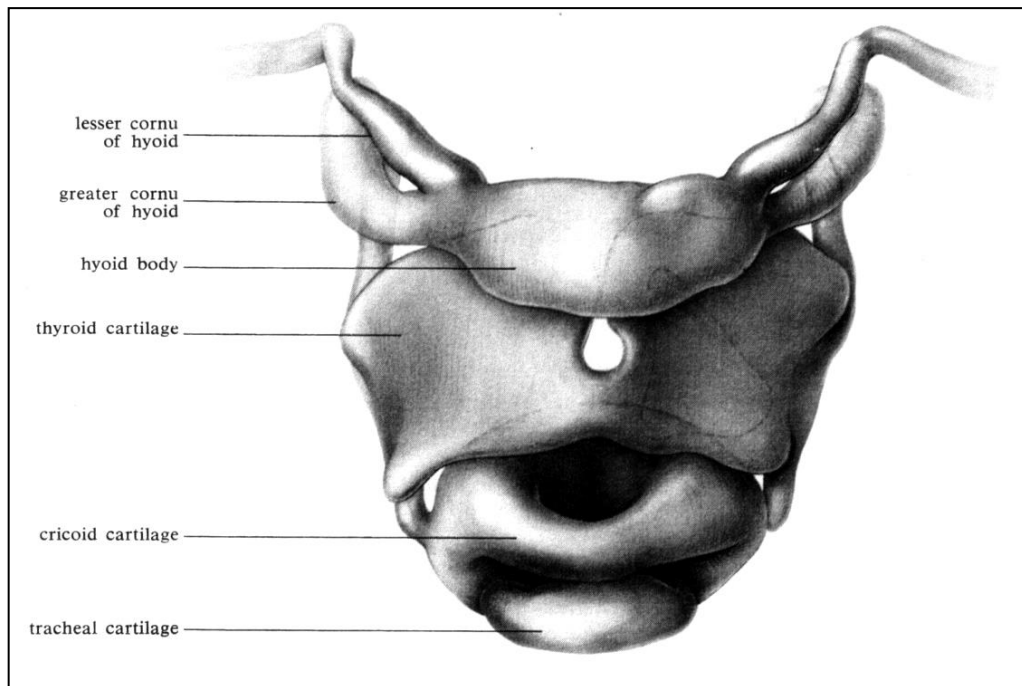


Abb. 89: Zeichnerische Darstellung Rekonstruktion Kehlkopfskelett und Zungenbein, Sicht von ventral, Embryo 47mm SSL, Wind (1970) Fig. 54, S. 101.

Auch waren für ihn ab dieser Entwicklungsphase die meisten Kehlkopfmuskeln, die sich in dem zuvor undifferenzierten mesenchymalen Gewebe entwickelten, identifizierbar. Der von Wind (1970) vorgelegte mikroskopische Transversalschnitt durch die Kehlkopfebene eines 47mm SSL messenden Fötus (Abb. 90) weist dabei deutliche Ähnlichkeit mit Soulié und Bardiers (1907) und Seiders (1956) Zeichnungen ähnlicher Schnittebenen auf (Abb. 80, S. 58, Abb. 83, S. 60).

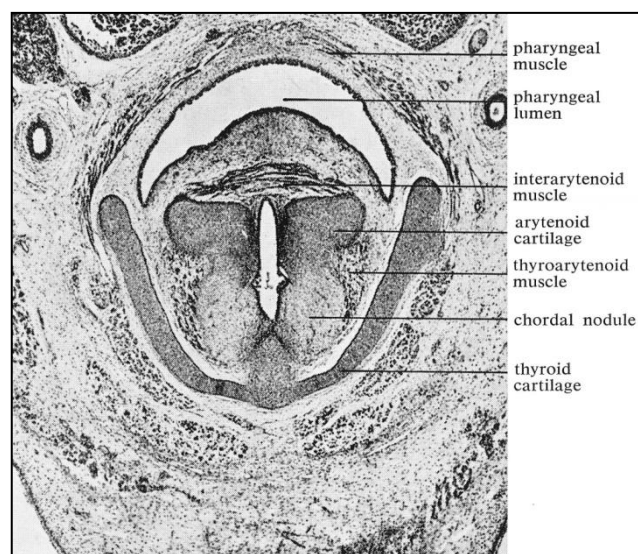


Abb. 90: Transversalschnitt Schlund, Embryo 47mm SSL, Wind (1970) Fig. 55, S. 102.

Auch in Winds (1970) Abbildung zeigen sich die von ihm, in Anlehnung an Frazers (1910) Ausführungen als „chordal nodule“ bezeichneten Anlagen der Stimmlippen, welche er als zwei eiförmige mesenchymale Kondensationen mit sehr feinen Kollagenfasern beschreibt.

Večerina-Volić et al. (1988) konnten in Hinblick auf die Beschaffenheit der hinteren Kommissur bei Föten der 11. Entwicklungswoche lichtmikroskopisch an transversalen Schnitten das Vorhandensein der Maculae flavae posteriores beobachten. Sie bestünde aus unreifen mesenchymalen Zellen, die denen der Lamina propria der fetalen Stimmlippe erheblich ähnelten und mit der Spitze ihrer dreieckigen Formation in diese hineinrage – bei jüngeren Föten auf Höhe der oberflächlichen Schicht, bei älteren Föten auf Höhe der mittleren Schicht. Dieser Vorsprung stellte gleichzeitig den Ort der intensivsten Produktion an Faserbestandteilen der Lamina propria dar. Eine genaue Abgrenzung der Macula flava posterior von den Zellen des Proc. vocalis war nicht möglich. Der präzise Entstehungszeitpunkt der Macula flava posterior lässt sich aus der Studie von Večerina-Volić et al. (1988) nicht ableiten, da im Rahmen ihrer Studie keine jüngeren Föten untersucht wurden. Ihre Beobachtung findet jedoch Rückhalt durch neuere Erkenntnisse von Fayoux et al. (2004), die das Erscheinen der Macula flava posterior in der 12. Woche p.m. noch nicht nachweisen konnten, sondern der 13. – 15. Woche p.m. zuordneten. Unter Einbeziehung der rechnerischen Differenz von 14 Tagen zur Ermittlung des zu vermutenden fetalen Alters anhand des Gestationsalters (vgl. S. 55) könnte dies eine ungefähre Übereinstimmung mit der durch Večerina-Volić et al. (1988) vorgeschlagenen 11. Entwicklungswoche des Fötus bedeuten. Laut Fayoux et al (2004) erscheinen die Maculae flavae posteriores im Bereich der von ihnen als „mesenchymal bands“ bezeichneten fetalen Stimmlippenformationen und, wie bei Večerina-Volić et al. (1988), lässt sich hier keine klare Abgrenzung zwischen dem Gewebe der Maculae flavae posteriores und dem Gewebe des Proc. vocalis des Stellknorpels ausmachen (Abb. 91). Die Zellkondensationen der Maculae flavae posteriores beschrieben sie jedoch als dichter als die des Proc. vocalis. Die Zellen der Maculae flavae posteriores beschrieben Fayoux et al. (2004) als von knorpelähnlicher Gestalt, in aneinander grenzenden Lakunen angeordnet, getrennt durch eine dünne Schicht zyanophiler Grundsubstanz. Sie zeigten einen größeren Nucleus und weniger dichtes Chromatin als die Knorpelzellen des Stellknorpels.

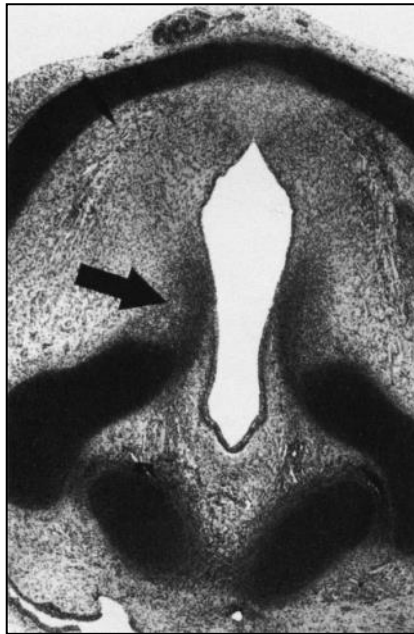


Abb. 91: Transversalschnitt Kehlkopf, Glottisebene, Fötus 13,5 Wochen p.m., Fayoux et al. (2004) Fig. 1. S. 499. Macula flava posterior (Pfeil) als Fortsetzung des Proc. vocalis des Stellknorpels.

Bei Betrachtung ihrer Abbildung Fig. 1 (Abb. 91) zeigt sich die Schildknorpelspanne medial geschlossen und die ventrale Insertion der fetalen Stimmlippen in einer gemeinsamen undifferenzierten Zellkondensation der vorderen Kommissur, die sie „medial process“ nennen, ist als aufgehellte Zone erkennbar.

Die von Rucci et al. (1996) zu dieser Entwicklungsphase vorgelegten Transversalschnitte stammen von einem als 11 Wochen alt eingestuften, 45 – 50mm SSL messenden Fötus und richten besonderes Augenmerk auf die Beschaffenheit der fetalen vorderen Kommissur. Im ventralen Anteil des von ihnen beschriebenen „mesenchymal band“ haben sich auf Höhe der Glottis die beiden Schildknorpelhälften geschlossen (Abb. 92).

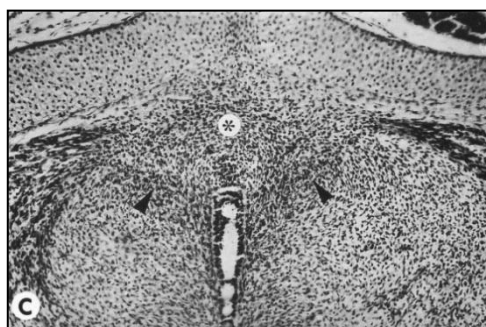


Abb. 92: Transversalschnitt Kehlkopf vordere Kommissur, Glottis, Fötus 11. Woche, 45 – 50mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 2C, S. 304.

Schildknorpel medioventral verschmolzen.

Stern = „median process“, Pfeilköpfe = Anlage Insertionsfasern Mm. vocales.

Kranial der Glottis ist das unpaare Knorpelstück zwischen den Schildknorpelplatten noch deutlich erkennbar (Abb. 93).

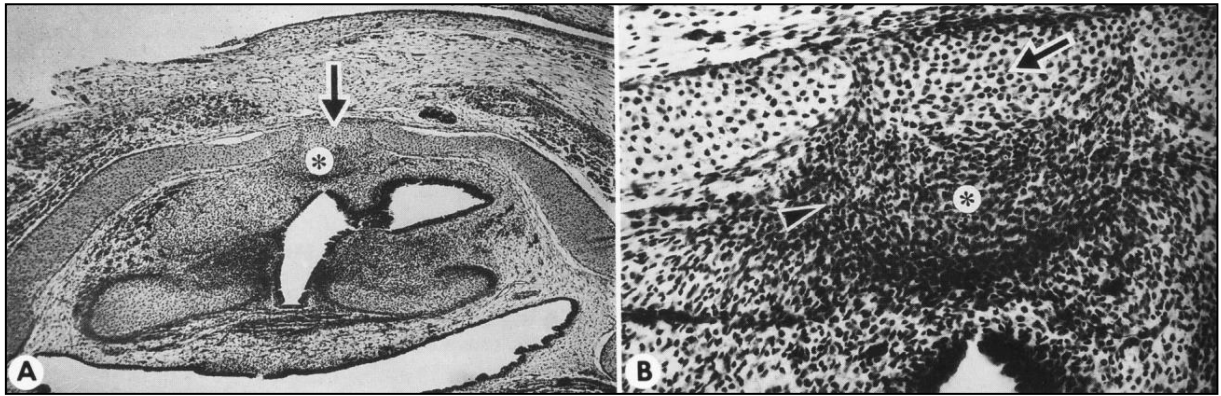


Abb. 93: Transversalschnitt Kehlkopf kranial der Glottis u. Vergrößerung Bildausschnitt vordere Kommissur, Fötus 11. Woche, 45 – 50mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 2A u. B, S. 304.

Stern = „median process“, Pfeil = „intermediate lamina“, Pfeilkopf = Anlage Insertionsfasern Mm. vocales.

Diese knorpelige Fusionszone wird von Rucci et al (1996) als „intermediate lamina“ bezeichnet – ein Begriff, der gleichermaßen die Assoziation mit Frazers (1910) „inter-thyroid lamina“ und Nicolas‘ (1894) „nodule intermédiaire“ zulässt. Rucci et al. (1996) zeigen, dass sich dorsal der „intermediate lamina“ des Schildknorpels aus dem „mesenchymal band“ eine weitere Struktur formiert hat, welche sie „median process“ nennen. Diese von Rucci et al. (1996) verwendeten Begriffe sind dabei vermutlich einer deutlich älteren Veröffentlichung in italienischer Sprache von Simonetta (1929, zitiert nach Rucci et al 1996) entlehnt. Der „median process“ erweise sich als reich an rundlichen oder spindelförmigen Zellen, ventral parallel zur „intermediate lamina“ angeordnet. Von dorsal strahlten Fasern der Mm. vocales in den „median process“ ein, innerhalb derer sich später die Maculae flavae anteriores der Stimmlippen entwickeln würden. Auf Glottisebene ende der „median process“ abrupt.

In ihrer neueren Veröffentlichung gehen Rucci et al. (2004) noch detaillierter auf die zelluläre Anordnung des „median process“ ein. Sie unterscheiden hier zwischen einem ventralen Anteil, aus dem der Anteil der Fasern der Broyles-Sehne entstünde, die die „intermediate lamina“ penetrieren, und einem dorsalen Anteil, der in nach dorsal konkaver Bogenform angeordnet sei und ein zusätzliches Zell- oder Faserbündel in Längsrichtung des Kehlkopfes aufweise. Der dorsale Anteil des „median process“ stelle die Anlage des Hauptteils der Broyles-Sehne dar. In diesem Zusammenhang weisen sie, wie 1996 bereits graphisch dargestellt (Abb. 92, S. 65), auf einen als „connection system“ bezeichneten Insertionsbereich für den sich später bildenden M. vocalis und das Lig. vocale hin und kennzeichnen zusätzlich einen bogenförmigen Insertionsbereich weiterer Muskelfasern eines von ihnen sog. „commissure muscle“ (Abb. 94, Abb. 95).

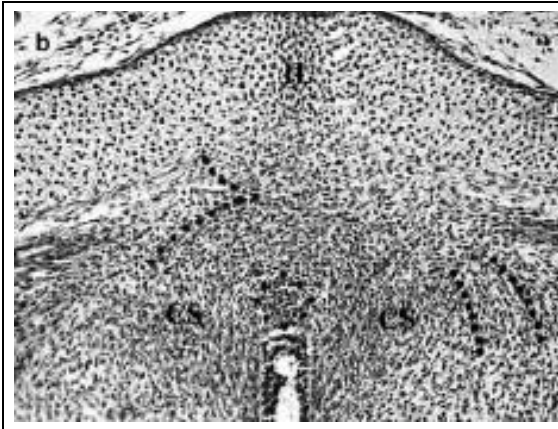


Abb. 94: Detailansicht Transversalschnitt Kehlkopf, vordere Kommissur, Glottis, Embryo 11. Woche p.m., Rucci et al. (2004) Fig. 2b, S. 1019. IL = "intermediate lamina", CS = "connection system".

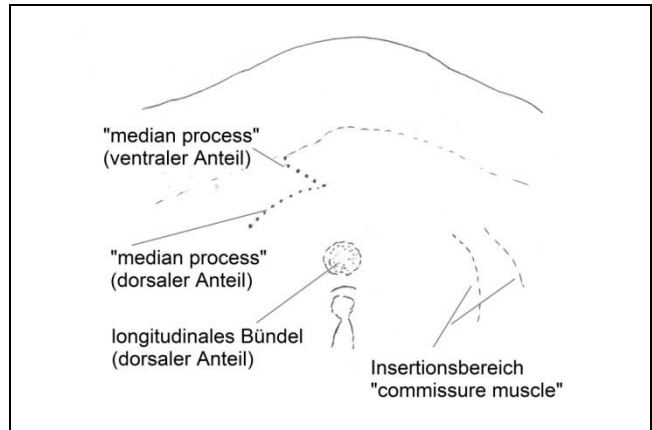


Abb. 95 Skizzenhafte Erläuterung der in ihrer Fig. 2b (Abb. 94) von Rucci et al. (2004) dargestellten anatomischen Verhältnisse.

Das sog. „connection system“ sei ein Derivat der „paramedianen mesenchymalen Kondensationen“ (s. S. 54), die sich ab der 11. Woche nach dorsal ausdehnen, während die Procc. vocales sich nach ventral strecken und sich dazwischen zunehmend Mesenchym bildet. Die frühesten dieser Arbeit vorliegenden detaillierten mikroskopischen Beschreibungen und Zeichnungen der vorderen Kommissur in diesem Stadium stammen wiederum von Nicolas (1894), durchgeführt an einem 48mm messenden Embryo, und weisen auch im Detail erhebliche Ähnlichkeit mit den moderneren mikroskopischen Schnittbildern von Rucci et al (1996) auf (Abb. 96).

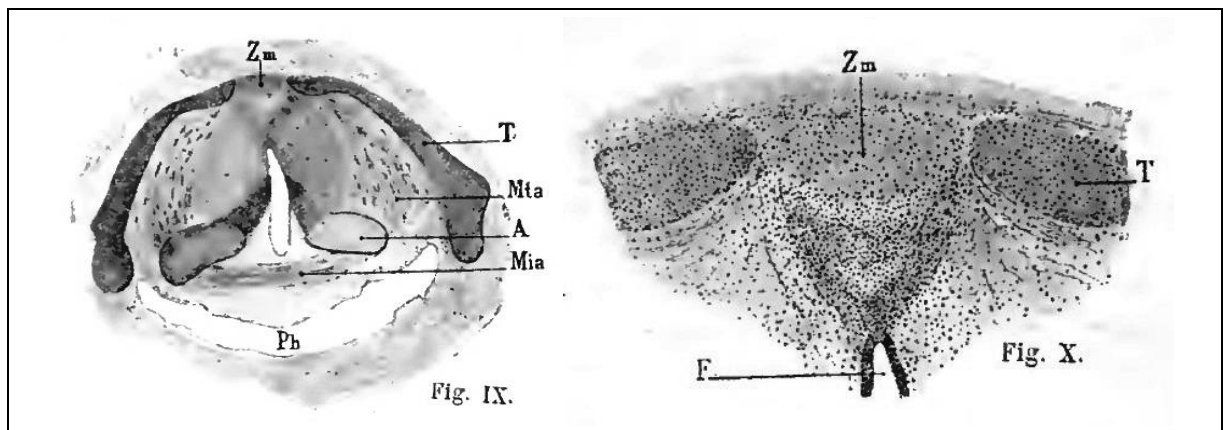


Abb. 96: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Glottisebene u. zeichnerische Vergrößerung vordere Kommissur, Embryo 48mm, Nicolas (1894) Fig. IX u. X, S. 183.

Zm = „zone moyenne“/ „nodule cartilagineux intermédiaire“, T = Knorpelspanne Schildknorpel, Mta = M. thyroarytaenoideus, A = Anlage Stellknorpel, Mia = M. interarytaenoideus, Ph = Pharynx, F = Glottisspalt.

Nicolas (1894) schrieb dem unpaaren medialen Schildknorpelstück - der „zone moyenne“ bzw. dem nodule cartilagineux intermédiaire - eine deutlich schwächere Anfärbbarkeit als den lateralen Schildknorpelspangen zu. Zudem beschrieb er die Zellen in diesem Bereich im Vergleich zu den Zellen der Schildknorpelspangen als kleiner und weniger dick ummantelt sowie nicht in Inselformationen angeordnet.

Auch die Struktur des von Rucci et al (1996) bezeichneten „median process“ findet sich – wenn auch nicht namentlich bezeichnet - schon in der Beschreibung eben dieses Embryos durch Nicolas (1894) und in seiner Zeichnung Fig. X (Abb. 96). Er schilderte den Bereich zwischen dem vorderen Ende des Glottisspaltes und dem „nodule intermédiaire“ als dreieckigen Zellhaufen („l’amas triangulaire“) aneinander gedrängter Zellen, besonders dicht zu den Seiten hin und mit fließendem Übergang zum ventralen Knorpel. Eine ähnliche Struktur findet sich auch bei Wind (1970) (Abb. 90) und der Vergleich des „median process“ von Rucci et al. (1996) (Abb. 93) mit dem „medial process“ bei Fayoux et al. (2004) (Abb. 91), und mit den zeichnerischen Darstellungen Soulié und Bardiers (1907) (Abb. 80) und Seiders (1956) (Abb. 85) zeigt ähnliche strukturelle Formationen der vorderen Kommissur auf Stimmlippenebene. Dies legt den Schluss nahe, dass es sich beim „median process“ von Rucci et al. (1996) bzw. beim „medial process“ von Fayoux et al. (2004) nach Form und Lage um die selbe Struktur wie Seiders (1956) „copula“ und dem zwischen dem ventralen Teil der Anlagen der Stimmlippen gelegen Teil von Soulié und Bardiers (1907) „nodule vocal“ handeln könnte.

In Abb. 97 sind die relevanten anatomischen Strukturen des ventralen Anteils des fetalen Kehlkopfes schematisiert dargestellt. Abb. 98 - Abb. 103 stellt einige der o.g. unterschiedlichen Darstellung des fetalen Kehlkopfes vergleichend nebeneinander, in denen jeweils die dreieckige Zellformation dorsomedial des Schildknorpels im Sinne des „median process“ nach Rucci et al. (1996) abgrenzbar ist.

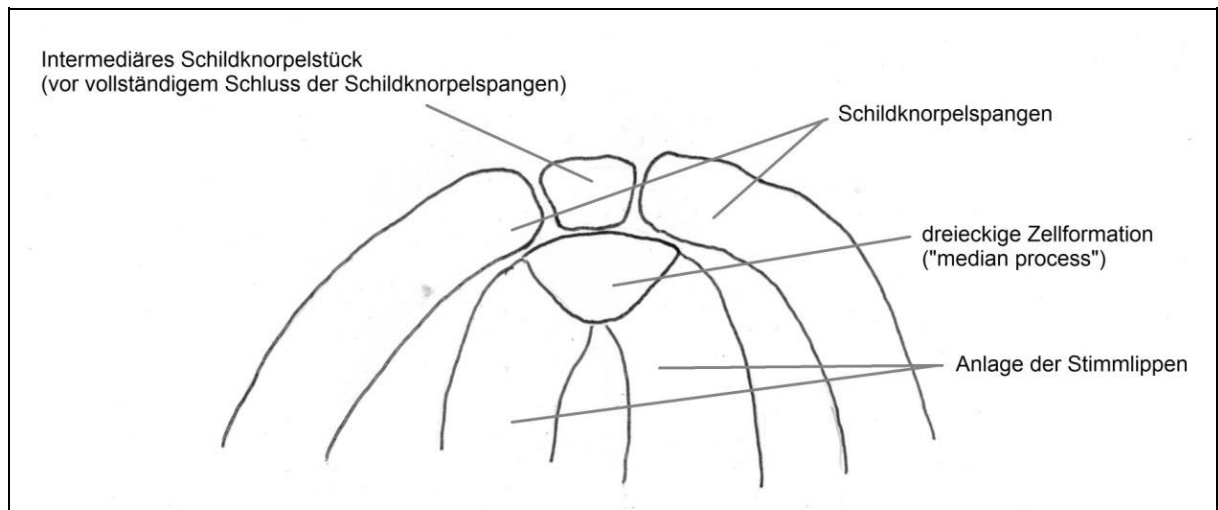


Abb. 97: Schematisierte Skizze zur Erläuterung der anatomischen Strukturen des ventralen Anteils des fetalen Kehlkopfes, in dem die dreieckige Formation, im Sinne des „median process“ nach Rucci et al. (1996), dorsomedial des Schildknorpels erkennbar ist, welche sich auch jeweils in Abb. 98 - Abb. 103 abgrenzen lässt.

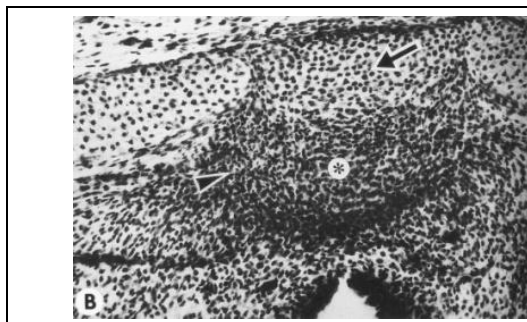


Abb. 98: Rucci et al. (1996), Fig. 2B, S. 304.

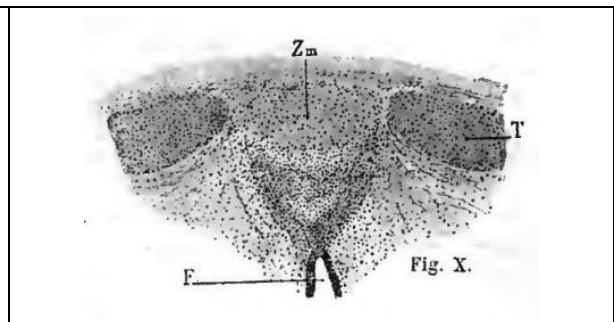


Abb. 99: Nicolas (1894) Fig. X, S. 183.

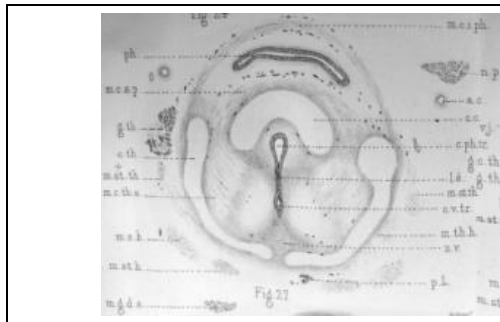


Abb. 100: Soulié und Bardier (1907) Fig. 27, Tafel XII.

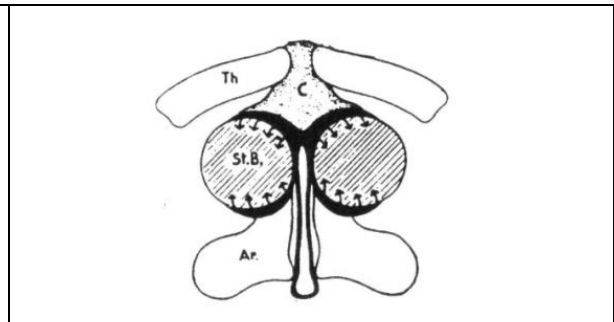


Abb. 101: Seiter (1956) Fig., 8. S. 412.



Abb. 102: Fayoux (2004) Fig. 1, S. 499.

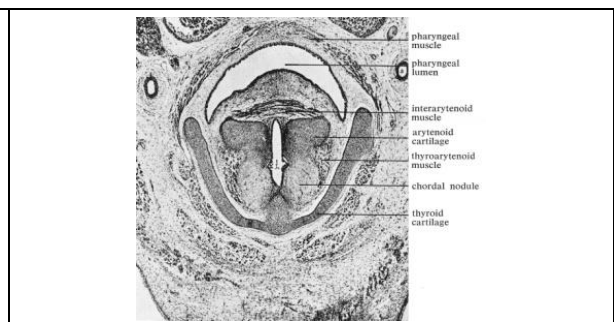


Abb. 103: Wind (1970) Fig. 55, S. 102.

4.3.2 Der vierte Monat bis zur Geburt

Im vierten Entwicklungsmonat misst der Fötus ca. 80 – 140mm SSL (Tucker 1990).

Ab der 15. Entwicklungswoche p.m. zeigt der Fötus auch funktionelle Entwicklungsfortschritte. Miller et al. (2003) konnten mittels Ultraschall erste vom Kehlkopf ausgehende, zunächst meist aperiodisch auftretende, laryngeale Bewegungen in Form von schnellen glottischen Kontraktionen nachweisen, die sie als „glottic flutter“ bezeichnen.

Nicolas (1894) hatte einen 80mm messenden Fötus untersucht, der möglicherweise dieser Entwicklungsphase zuzuordnen ist und bei dem er erstmals die Anlage der Maculae flavae anteriores beobachtete, welche er als Sesamkörperchen interpretierte und „nodules sésamoïdes antérieurs“ nannte.

Soulié und Bardier (1907) hatten zwei Föten untersucht, die sie zeitlich dem Ende des 3. Entwicklungsmonat bzw. Beginn des 4. Entwicklungsmonats zuordneten und deren Längen sie mit 8,3cm und 9cm SSL notierten. Zeichnerisch dokumentierten sie den 8,3cm SSL

messenden Embryo in frontaler Schnittführung (Abb. 104) mit bereits weitgehender Ähnlichkeit zu frontalen Schnittbildern des adulten Schlundes.

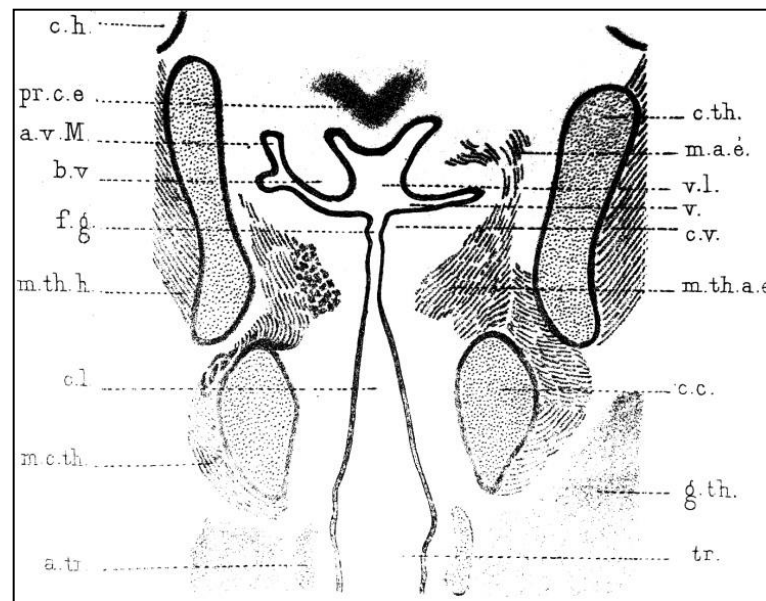


Abb. 104: Zeichnerische Darstellung Frontalschnitt Kehlkopf, Fötus 8,3cm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 35, Tafel XIII.

Beschriftungen:

c.h. = Zungenbein, pr.c.é = Knorpelvorstufen Epiglottis, a.v.M. = Fortetzung des Morgagni Ventrikels, b.v. = Taschenfalte, f.g. = Glottisspalt, m.th.h. = M. thyrohyoideus, c.l. = Subglottis, m.c.th. = M. cricothyroideus, a.tr. = Trachealring, c.th. = Schilddknorpel, m.a.é. = M. aryepiglotticus, v.l. = Larynxhöhle, v. = Morgagni Ventrikel, c.v. = Stimm lippe, m.th.a.e. = M. thyroarytaenoideus (Pars externus), c.c. = Ringknorpel, g.th. = Schilddrüse, tr. = Trachea.

Soulié und Bardier (1907) beschrieben, dass, im Gegensatz zur Epiglottis, die sich noch in der Entwicklung befände, die anderen Kehlkopfknorpel schon in ihrer hyalinen Substanz vorlägen und mit zartem Perichondrium bedeckt seien. Die Kehlkopfmuskeln fanden sie vollständig ausgebildet vor, mit Ausnahme der Fasern des M. vocalis als M. thyroarytaenoideus internus, welche dementsprechend in ihrer Zeichnung Fig. 35 (Abb. 104) fehlen. Sie identifizierten bei diesen Föten das den Kehlkopf auskleidende Epithel als prismatisches mehrschichtiges zilientragendes Epithel und das die Stimmlippen bedeckende Epithel als mehrschichtiges Plattenepithel, das sich nach dorsal bis in die Pars intercartilaginea („la fente interaryténoïdienne“) der Glottis erstreckte, wobei erste Anzeichen einer „Furche“ („sillon“) die beiden Epithelien voneinander trennten. Erst ein weiterer von ihnen untersuchter, 10cm SSL messender Fötus der ersten Hälfte des 4. Entwicklungsmonats ließ sie sicherer diese den Ventriculus laryngis begrenzende Furche als die von Reinke (1895) beschriebene „Linea arcuata“ deuten. Die Stimmlippe erschien ihnen bei Auswertung frontaler Schnitte im Vergleich zum sich als breiten Spalt darstellenden Ventriculus laryngis als leicht „eingedrückt“ („deprimée“). Darüber hinaus stellten sie im Vergleich zu den jüngeren Föten desselben Monats bei diesem Fötus weitere strukturelle Veränderungen der Stimmlippen fest. Der M. vocalis als M. thyroarytaenoideus internus begänne sich zu differenzieren und zeige einen antero-posterioren Faserverlauf. Ansonsten ließen sich zwei unterschiedliche

Gewebeformationen der Stimmlippe feststellen: während sich am freie Rand der Stimmlippe lockeres mesoblastisches Gewebe befände, zeigte sich das an die Muskelfasern des sich bildenden M. vocalis angrenzende Gewebe stark zusammengedrängt. Dabei bliebe fraglich, ob elastische Fasern vorhanden seien. Zudem konnten sie aufgrund der frontalen, z.T. etwas unvollständigen Schnittführung, nicht feststellen, ob zu diesem Entwicklungszeitpunkt die Schildknorpelspange vollständig geschlossen oder, ihrer Vermutung entsprechend, das Verbindungsstück „la piece intermédiaire“ noch nachweisbar war.

Nicolas (1894) zufolge sind im 4. Entwicklungsmonat die beiden Schildknorpelspangen, abgesehen von der physiologischen Incisura thyroidea superior, nahtlos miteinander verschmolzen und auch das „nodule cartilagineux intermédiaire“ konnte er ab diesem Entwicklungsmonat nicht mehr nachweisen (Abb. 105).

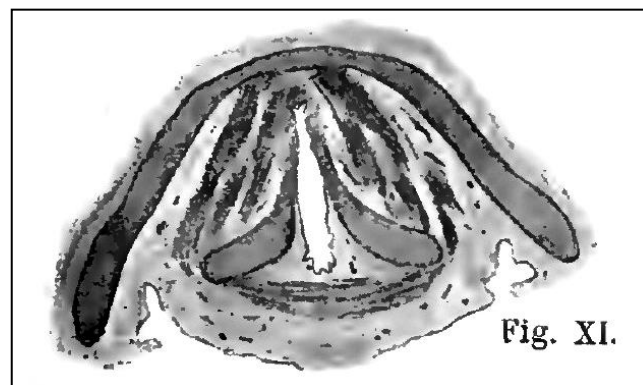


Abb. 105: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 4. Entwicklungsmonat, Nicolas (1894) Fig. XI, S. 183.

Die Schildknorpelspangen sind medioventral nahtlos miteinander verschmolzen.

Die von ihm geschilderten Verhältnisse ähneln weitgehend dem von der kroatischen Gruppe um Večerina-Volić in Zusammenarbeit mit dem Japaner Hirano (Subotić et al. 1984, Večerina-Volić et al. 1988) vorgelegten ausschnittshaften lichtmikroskopischen Schnittbild der Glottisebene eines als 13 Wochen alt eingestuften Fötus (Abb. 106).



Abb. 106: Transversalschnitt Glottis, Fötus 13. Woche, Subotić et al. (1984) Fig. 1, S. 404.

Schildknorpelspange medioventral verschmolzen, dorsal davon „anterior commisure tendon“ als dreieckige Formation erkennbar.

Der Schildknorpel erscheint auf dieser Schnitthöhe vollständig geschlossen, ein unpaares mediales Knorpelstück lässt sich allenfalls noch erahnen. Die im Sinne von Rucci et al. (1996) als „median process“ zu bezeichnende Struktur zeigt sich hier deutlich als dunkler gefärbte dreieckige Formation der vorderen Kommissur. Subotić et al (1984) benannten sie bereits beim 13 Wochen alten Fötus als „anterior commissure tendon“, in der sie zu diesem Zeitpunkt retikuläre Fasern und zahlreiche unreife mesenchymale Zellen vorfanden. Die Lamina propria der fetalen Stimmrippe beschrieben sie in diesem Stadium in ihrem mittleren Abschnitt als uniforme Struktur, in der noch keine Schichten unterscheidbar seien und die vornehmlich aus mesenchymalen Zellen und einem Netzwerk sehr dünner unregelmäßiger Fasern bestünde.

Auch funktionell hat der Kehlkopf im 4. Entwicklungsmonat eine weitere Entwicklungsstufe erreicht: ab der 17. Woche p.m. beobachteten Miller et al. (2003) mittels Ultraschall bei Föten zunehmend periodisch auftretende laryngeale Kontraktionen, während der „glottic flutter“ ab der 24. Entwicklungswoche deutlich abnahm. López Ramón y Cajal (1996) verstand das Öffnen und Schließen der Glottis, welches gekoppelt an Zwerchfellkontraktionen vorkommt und den Einstrom von Fruchtwasser in das fetale Lungengewebe ermöglicht, als fetale Atembewegungen. Isolierte glottische Kontraktionen, unabhängig von diesen Atembewegungen oder Schluckbewegungen vorkommend, interpretierte López Ramón y Cajal (1996) hingegen als erste phonatorische Bewegungsmuster des Fötus.

Fayoux et al. (2004) benennen die 16. – 18. Woche p.m., also etwa die Mitte des 4. Entwicklungsmonats, als Zeitpunkt, an dem die Macula flava anterior ventral im „mesenchymal band“, wie sie die fetalen Stimmrippe nennen, erscheint (Abb. 107). Sie stünde in direktem Kontakt mit dem dorsalen Anteil des „median process“, der Struktur entsprechend dem „median process“ bei Rucci et al (1996).

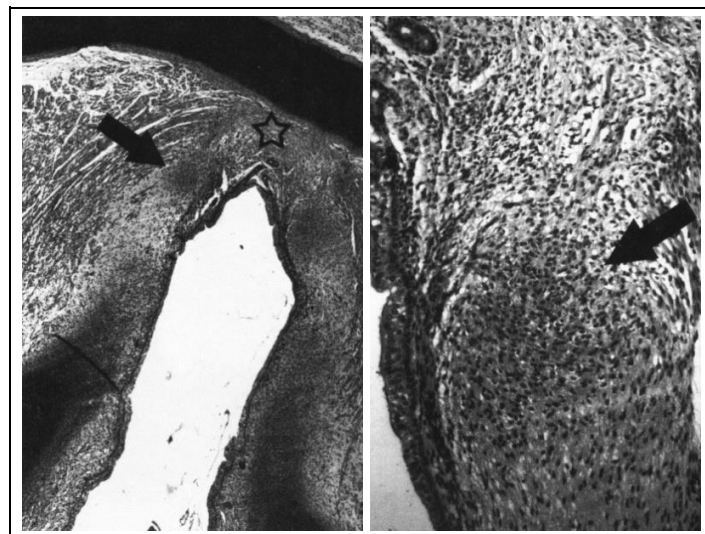


Abb. 107: Transversalschnitt Glottis, Fötus 18. Woche u. auschnittthafte Vergrößerung der Macula flava anterior, Fayoux et al. (2004) Fig. 2 u. 3, S. 500.
Stern = medial process, Pfeil = Macula flava anterior.

Laut Fayoux et al. (2004) definiert das Erscheinen der Maculae flavae anteriores das zwischen diesen und den Maculae flavae posteriores gelegene fetalen Stimmband als sog. „intermacular space“, der zu diesem Zeitpunkt aus lockerem Gewebe mit undifferenzierten Zellen ohne Kollagen-Formationen bestünde. Das morphologische Erscheinungsbild der Maculae flavae anteriores ähnele dem der Maculae flavae posteriores mit gleichfalls chondroid erscheinenden Zellen in vergleichsweise weniger homogener Anordnung und mit einer geringeren Anzahl lakunärer Formationen. Vereinzelt konnten Fayoux et al (2004) im Zentrum der Maculae flavae anteriores Fibroblasten nachweisen. Ab der 18. Woche p.m., also etwa gegen Ende des 4. Entwicklungsmonats, fanden sie zunehmend auch pS100-positive Zellen, ein Markerprotein, mit dem sich immunhistochemisch chondroide Zellen und Nervenzellen nachweisen lassen.

Die von Rucci et al. (1998) vorgelegten Transversalschnitte der Glottis eines als 15 – 16 Wochen alt eingestuften Fötus von 150mm SSL lassen ebenfalls die Maculae flavae anteriores und posteriores erkennen (Abb. 108).

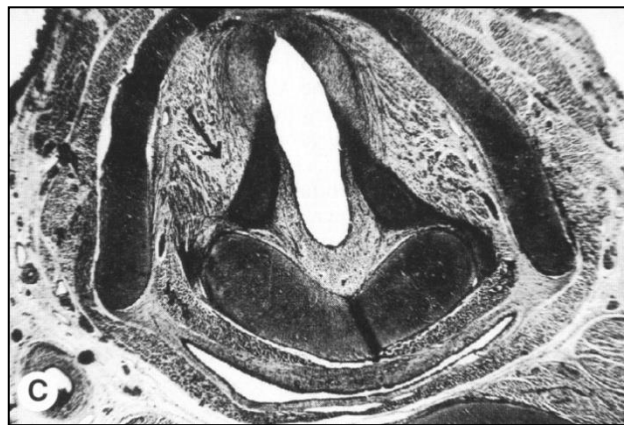


Abb. 108: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 15. – 16. Woche, 150mm SSL, Rucci et al. (1998) Fig. 3C, S. 1041.

Dennoch werden sie durch Rucci et al. (1998) nicht als solche benannt und der zelluläre Übergang der fetalen Stimmlippe zum „median process“ wird auch hier als „vocal cord connection system“ bezeichnet.

Subotić et al. (1984) beobachteten die Macula flava anterior, etwas später als Fayoux et al. (2004), erst ab der 16. fetalen Entwicklungswoche. Im mittleren Bereich der fetalen Lamina propria der Stimmlippe zeigte sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr das zuvor uniforme Bild, sondern die medial liegende Hälfte wurde von einem parallel zum freien Rand der Stimmlippe verlaufenden Fasergeflecht dominiert, während sich die andere Hälfte weiterhin überwiegend zellulär zeigte, ähnlich der zuvor beschriebenen uniformen zellulären Lamina propria in der 13. Woche (Abb. 109).



Abb. 109: Schnitt durch mittleren Anteil der Stimmlippe, Fötus 16. Woche, Subotić et al. (1984) Fig. 4, S. 405. Fasern dominieren die mediale Hälfte.

Ein Nachweis von elastischen Fasern in der Lamina propria gelang ihnen zu diesem Zeitpunkt nicht.

Laut Wind (1970) verliert der Schildknorpel während des 4. Entwicklungsmonats seine Verbindung zum Zungenbein. Der Schildknorpel eines von ihm untersuchten 150mm SFL messenden Fötus, den er als etwas älter als 3 Monate einstufte, ähnelte seiner endgültigen Form, wobei sich die Incisura thyroidea superior noch etwas tiefer zeige als im postnatalen Stadium. Wind (1970) vermutete, dass die Fusion der beiden Schildknorpelspangen von kaudal nach kranial stattfände. In diesem Punkt widerspricht er Soulié und Bardier (1907), die bei einem Fötus von 37mm SSL den Beginn der Verschmelzung der Schildknorpelspangen ober- und unterhalb der Stimmlippenebene beschrieben hatten. Wind (1970) verglich Föten aus Entwicklungsstadien nach dem 3. Entwicklungsmonat mit dem von ihm untersuchten 47mm messenden Fötus. Dabei stellte er fest, dass die Arytaenoidwülste weiter an relativer Größe verloren, während die Stellknorpel an relativer und absoluter Größe gewonnen hätten. Durch eine zunehmende Erweiterung des Ringknorpels und durch die Bildung des Sacculus laryngis sei eine allmähliche Erweiterung des laryngealen Lumens zu verzeichnen.

Die fetalen Stimmlippen beschrieb er im Vergleich zu ihrer postnatalen Erscheinung noch als weniger scharf definiert und deutlich kürzer, bei relativ größeren Stellknorpeln. Den zuvor nur zu erahnenden Proc. vocalis konnte er beim 150mm SFL messenden Fötus klar erkennen. Auch in Hinblick auf die Kehlkopfmuskeln sei eine deutliche Weiterentwicklung zu erkennen, die bei einem 155mm SSL messenden Fötus tendenziell zirkulär und wie ein Sphinkter angeordnet seien (Abb. 110).

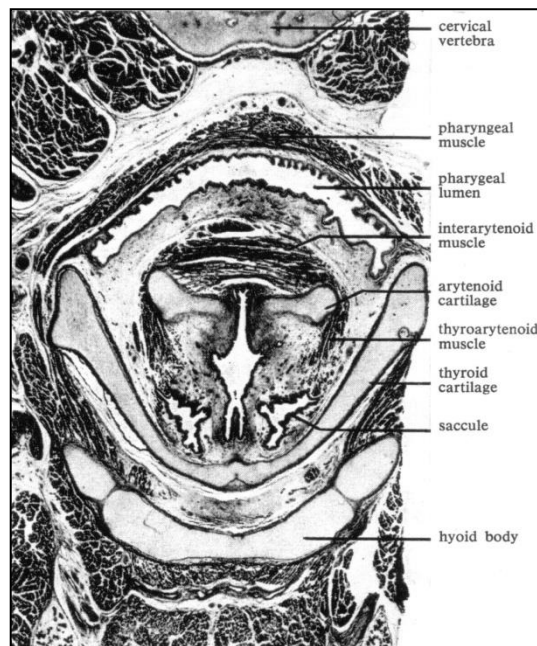


Abb. 110: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 155mm SSL, Wind (1970) Fig. 59, S. 104.

Auf diese Tatsache hatte bereits Goerttler (1950) hingewiesen, dem ebenfalls die sphinkterartige Anordnung des fetalen Kehlkopfes in dieser Entwicklungsphase aufgefallen war und der seine Erkenntnisse mit einer mikroskopischen Aufnahme eines als 4 – 5 Monate alt eingestuften Fötus dokumentierte (Abb. 111, Abb. 112).

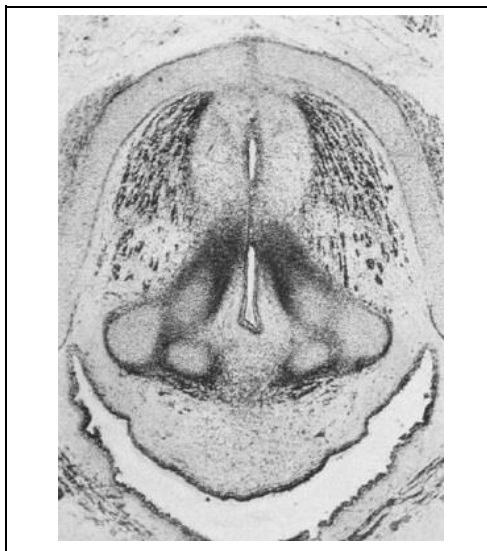


Abb. 111: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 4. – 5. Monat, Pfeil und Nummerierungen eingefügt, Goerttler (1950) Abb. 14, S. 363.

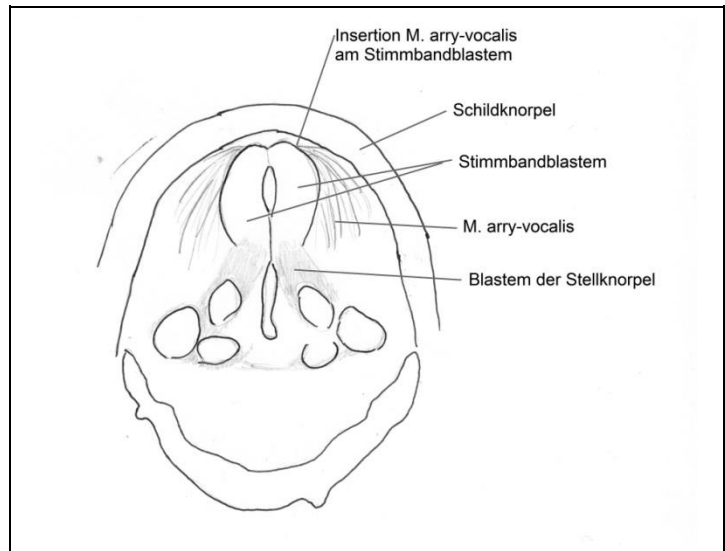


Abb. 112 Skizzenhafte Erläuterung zu der in Goerttlers (1950) Abb. 14 (Abb. 111) dargestellten anatomischen Verhältnisse.

Er betonte, dass in dieser fetalen Phase die laryngealen Muskelfasern zur Formation eines „vorderen Sphinkters“ im Bereich der vorderen Kommissur aufeinander zuliefen und durch das Stimmbandblastem voneinander getrennt seien, jedoch noch keine Verbindung zum Schildknorpel aufwiesen, so dass der Muskel in dieser Phase korrekt als „M. ary-vocalis“ zu bezeichnen sei. Mindestens ebenso deutlich wie auf Goerttlers (1950) Transversalschnitt

(Abb. 111) zeigt sich diese Tatsache auf dem von Subotić et al. (1984) vorgelegten Transversalschnitt (Abb. 106, S. 71).

In Hinblick auf das pränatale Epithel der Stimmlippen widerspricht Wind (1970) Soulié und Bardier (1907), da er im Gegensatz zu ihnen in dieser Entwicklungsphase bei keinem der von ihm untersuchten Föten mehrschichtiges Plattenepithel nachweisen konnte. Lediglich bei einigen mehr als 150mm SSL messenden Exemplaren fand er im Bereich der Stimmlippen Epithel, welches sich mutmaßlich in der Umwandlung zum mehrschichtigen Plattenepithel befand. Im Bereich des laryngealen Lumens wies Wind (1970) 2 – 4 Schichten Epithel aus kubischen oder zylindrischen Zellen nach.

Im 5. bis einschließlich 6. Entwicklungsmonat misst der Fötus laut Tucker (1990) 145 – 230mm SSL. Es sei fibroelastisches Knorpelgewebe in der fetalen Epiglottis nachweisbar und auch der Santorini-Knorpel (Cartilago corniculata) und der Wrisberg-Knorpel (Cartilago cuneiformis) entwickelten sich.

Soulié und Bardier (1907) haben drei Föten des 5. Entwicklungsmonats von 16cm SSL untersucht und stellten die Verhältnisse der Glottisebene zeichnerisch dar (Abb. 113).

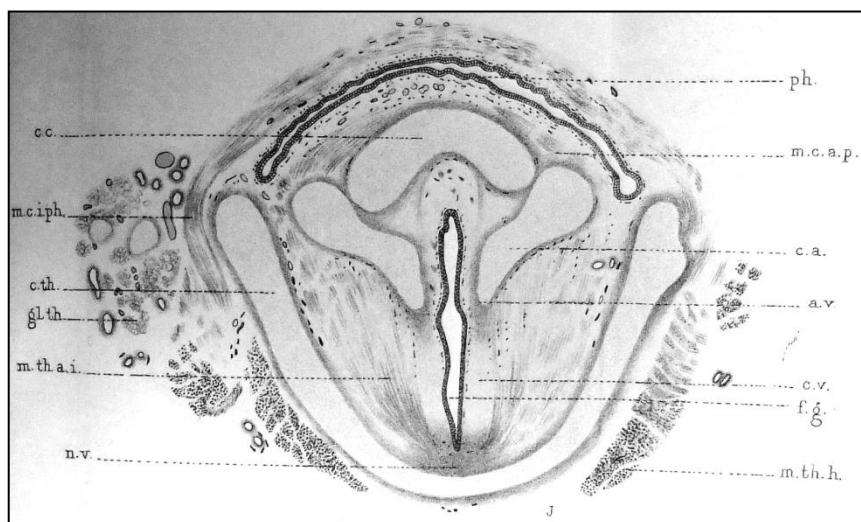


Abb. 113: Transversalschnitt Glottis, Fötus 16mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 38, Tafel XIV.

Beschriftungen (Auswahl):

ph. = Pharynx, c.c. = Ringknorpel, m.c.a.p. = M. cricoarytaenoideus posterior, c.a. = Stellknorpel, c.th. = Schildknorpel, a.v. = Proc. vocalis, m.th.a.i. = M. thyroarytaenoideus internus, c.v. = Stimmlippe, f.g. = Glottisspalt, n.v. = „nodule vocal“

Sie stellten fest, dass das Gewebe der Epiglottis insbesondere im mittleren Bereich zunehmend verknorpelte. Sie bestünde zu diesem Zeitpunkt noch aus hyalinem Knorpel mit spindelförmigen und dreieckigen ungleichmäßig angeordneten Zellen. Die beiden Schildknorpelspangen seien nun, abgesehen von der Incisura thyroidea superior, vollständig zu einem Knorpel verschmolzen, wobei bei einem der untersuchten Föten das unpaare „pièce intermédiaire“ noch in horizontalen Schnitten als kleines Knötchen nachweisbar war. Die Stellknorpel beschrieben sie als klar begrenzt. Der Proc. vocalis bestünde aus

Knorpelvorstufen und dehne sich in Richtung der Stimmlippe aus. Dieser Bereich stimmt mit der im mikroskopischen Bild von Rucci et al. (1998) (Abb. 108, S. 73) und Fayoux et al. (2004) (Abb. 107, S. 72) erkennbaren *Macula flava posterior* überein, der Soulié und Bardier (1907) noch keine Bezeichnung zugewiesen hatten. Im Bereich der ventralen Insertion der Stimmlippen am Schildknorpel konnten Soulié und Bardier (1907) die Anlagen der *Maculae flavae anteriores*, die sie als Sesambeine ansahen und „*nodules sésamoïdes*“ nannten, als kleine Zellhaufen beobachten, welche jedoch in der zeichnerischen Darstellung nicht berücksichtigt sind. Auch fanden sie Knorpelvorstufen, die auf die Bildung des Santorini-Knorpels (*Cartilago corniculata*) hindeuteten. Die Anlagen der Santorini- und Wisberg-Knorpel aus Knorpelvorstufen sind bei Soulié und Bardier (1907) bereits auf Zeichnungen deutlich jüngerer Föten von 40mm und 55mm SSL dargestellt - im Gegensatz zu Tucker (1990) konnten sie aber im 5. Entwicklungsmonat noch keine weitere Entwicklung im Sinne von Verknorpelung beobachten. Das Lig. vocale beurteilten sie in frontalen und transversalen Schnitten als faserreich. Eingebettet in transparenter amorpher Substanz befanden sich kleine Zellen mit großen Zellkernen sowie feine elastische Fasern. Direkt unterhalb des Lig. vocale befanden sich die in anteroposteriorer Richtung angeordneten Fasern des M. vocalis, der zunehmend an Umfang gewinnt. Das Epithel der Stimmlippen identifizierten sie, im Vergleich zu dem höheren zilientragenden Epithel des Vestibulums und der Taschenfalten, als besonders flaches mehrschichtiges Plattenepithel. Soulié und Bardiers (1907) Einschätzung der Mitte des 5. Monats als Zeitpunkt des Erscheinens der *Macula flava anterior* deckt sich mit der Studie von Večerina-Volić et al. (1988), die diese Zellkondensationen im Bereich der vorderen Kommissur ab der 18. Entwicklungswoche beschrieben. Wie die *Macula flavae posteriores* bestünden sie aus unreifen mesenchymalen Zellen und auch zwischen ihren Zellen und denen der fetalen Broyles-Sehne zeigte sich kein scharf abgrenzbarer Übergang. Im Gegensatz zu Soulié und Bardier (1907) konnten Večerina-Volić et al. (1988) in der *Lamina propria* der Stimmlippe ausschließlich unreife Kollagenfasern nachweisen, nicht jedoch elastische Fasern. Diese Ansicht stimmt mit der von Fayoux et al. (2004) überein.

Laut Subotić et al. (1984) zeigt sich in der 18. Entwicklungswoche im mittleren Anteil der fetalen Stimmlippe eine weitere faserhafte Differenzierung der *Lamina propria*, so dass nun mehr als ihre Hälfte Fasern aufweist. Subotić et al. (1984) formulierten die Hypothese, dass diese, sich in die Tiefe der *Lamina propria* ausbreitende weitere Differenzierung, möglicherweise durch die *Maculae flavae* maßgeblich beeinflusst werden könnte, die in diese Richtung ausgerichtet seien. Ein Transversalschnittbild dokumentiert die *Maculae flava posterior* in dieser Entwicklungsphase in hoher Vergrößerung (Abb. 114).



Abb. 114: Transversalschnitt Macula flava posterior, Fötus 18. Woche, Subotić et al. (1984) Fig. 3, S. 405.

Fayoux et al. (2004) benennen die 20. Woche p.m., also etwa die Mitte des 5. Entwicklungsmonats, als Zeitpunkt, ab dem ein dünnes Netzwerk kollagener Fasern im Inneren des „intermacular space“, also zwischen Macula flava anterior und posterior der fetalen Stimmlippe zu finden sei. Elastische Fasern fanden sie ab der 20. Woche p.m. in der Macula flava posterior und ab der 21. Woche p.m. auch im „intermacular space“, in dem sie mit Kollagenfasern ein lockeres longitudinal ausgerichtetes Netzwerk formen.

Rucci et al. (1996) untersuchten zwei Föten von 167mm SSL, die sie der 20. Entwicklungswoche zuordneten und legten dazu Transversalschnitte unterschiedlicher Schnitthöhen vor. Zu diesem Zeitpunkt sei die „intermediate lamina“ beinahe vollständig mit den beiden Schildknorpelspangen verschmolzen und nur noch durch ihre größere Dicke von diesen abzugrenzen. Der „median process“ reiche bis knapp oberhalb der Glottisebene und ende auf Höhe der sog. „plane 0“ bzw. „plane zero“ - einer von Andrea und Guerrier (1981) als drüsen- und gefäßfrei beschriebenen Ebene des anterioren Larynx knapp oberhalb der Stimmlippen, die die Supraglottis von der Glottis trennt. Der „median process“ schließe lateral nahtlos an das Perichondrium der Schildknorpelspangen an, inseriere direkt in die „intermediate lamina“ und erstrecke sich etwa über dieselbe Weite wie diese, sei dabei aber schmaler (Abb. 115).



Abb. 115: Transversalschnitt Kehlkopf oberhalb der Glottis, Fötus 20. Entwicklungswoche, 167mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 3C .

Stern = „median process“, Pfeil = „intermediate lamina“

Im Bereich des Übergangs vom „median process“ zur „intermediate lamina“ wiesen Rucci et al. (1996) zwei bis drei mit Kollagenfasern durchsetzte Schichten runder Zellen mit basophilem Zytoplasma nach, die sie als Chondroblasten interpretierten. Den „median process“ beschrieben sie hier als dichtes dreidimensionales Netzwerk aus Kollagenfaserbündeln und Fibroblasten, in das von dorsal die Fasern des sich entwickelnden M. vocalis einstrahlten, der zu diesem Zeitpunkt noch aus zellreichem Bindegewebe bestünde. Kaudal des „median process“, d.h. ab knapp oberhalb der Glottisebene, befanden sich dorsal der „intermediate lamina“ des Schildknorpels anstelle des „median process“ Bindegewebe, welches querverlaufende Fasern enthielte und in das die Fasern des M. vocalis inserierten. In ihrer Abbildung nahe der Glottisebene sind die Maculae flavae anteriores des Stimmbandes erkennbar, wurden jedoch noch nicht als solche benannt (Abb. 116).



Abb. 116: Transversalschnitt Kehlkopf nahe Glottisebene, Fötus 20. Woche, 167mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 3D, S. 305.

Pfeile = querverlaufenden Fasern (Pfeile) anstelle des „median process“ dorsal der „intermediate lamina“, **Pfeilköpfe =** als Insertion der Fasern des M. vocalis interpretierter Bereich.

Ihre Interpretation dieser Struktur als fetale Insertion von aus dorsaler Richtung einstrahlender Fasern des M. vocalis erscheint jedoch nicht vollständig schlüssig, da der M. vocalis kaudal der Stimmbandebene verläuft.

Erst mit den gewählten Bezeichnungen ihrer späteren Veröffentlichungen räumten sie eben diesem Insertionsgebiet als „vocal cord connection system“ (Rucci et al. 1998) bzw. als „connection system of vocal ligaments“ (Rucci et al. 2004) zusätzlich eine Funktion als Insertionsstruktur für das Mesenchym der sich entwickelnden Lamina propria der Stimmlippe ein (Abb. 117).

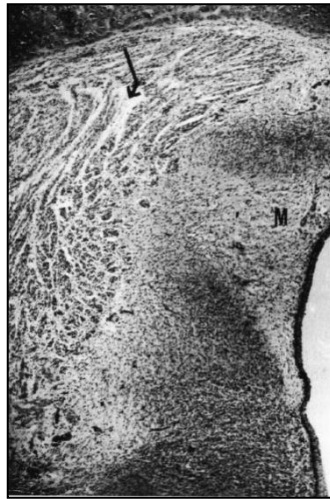


Abb. 117: Transversalschnitt Kehlkopf, knapp oberhalb der Glottisebene, Fötus 20. Woche, 160 – 170mm SSL, Rucci et al. (1998) Fig. 4, S. 1042.

M = Mesenchym, aus der sich Lig. vocale, Reinke-Raum u. Mucosa der Lamina propria der Stimmlippe bilden. Dorsal davon mesodermales Gewebe des Proc. vocalis, ventral davon „vocal cord connection system“.

Kaudal der Glottisebene zeige sich das Bindegewebe dorsal der „intermediate lamina“ als locker und stünde mit den lateralen Anteilen der Mm. thyroarytenoidei in Verbindung. Es ließe sich eine dichte Schicht Bindegewebe als Perichondrium der intermediate lamina erkennen, die mit dem Perichondrium der Schildknorpelspangen und des Conus elasticus in Verbindung stünde.

Soulié und Bardier (1907) untersuchten zwei Föten, 20cm und 21cm SSL messend, die sie der ersten Hälfte des 6. Entwicklungsmonats zuordneten. Sie schilderten, zu diesem Entwicklungszeitpunkt zeige das Zungenbein erste Anzeichen des Verknöcherns und die Epiglottis nähme eine nach dorsal konkave Wölbung an. Die Anlage des Wrisberg-Knorpels bestehe aus dicht zusammengedrängten Zellen und zeige, ebenso wie die Anlage des Santorini Knorpels, die sich als knötchenhafte Struktur an der Spitze des Stellknorpels befände, zu diesem Zeitpunkt noch keine Verknorpelung.

Die von ihnen, wie auch von Nicolas (1894), als Sesamkörper/Sesambein („nodule sésamoïde“) gedeutete Macula flava anterior beschrieben sie als eiförmig, anteroposterior kaum mehr als 0,25mm messend und aus Knorpelvorstufen bestehend. Auch zeigten sich in diesem Stadium die bandhaften Verbindungen der Kehlkopfknorpel als definierter als in jüngeren Stadien, wobei die Membrana thyrohyoidea im Vergleich zum Lig. cricothyroideum deutlich weniger entwickelt sei. Dies führten sie darauf zurück, dass das Zungenbein zu diesem Zeitpunkt noch nicht seine endgültige Position im Verhältnis zum Schildknorpel eingenommen habe. Darüber hinaus schilderten sie in diesem Stadium eine erhebliche Zunahme an Drüsen der laryngealen Schleimhaut, welche jedoch auf der Ebene der Stimmlippen fehlten. Lediglich im Bereich der ventralen Vereinigung der beiden

Stimm lippen, unterhalb und innerhalb der „nodules sésamoïdes“ beschrieben sie das Vorkommen kleiner Drüsen.

Im Gegensatz zu Soulié und Bardier (1907), die den 6. Entwicklungsmonat nicht zeichnerisch dokumentierten, hatte Nicolas (1894) die Zeichnung eines Transversalschnittes stammend von einem Fötus aus der Mitte des 6. Entwicklungsmonats vorgelegt. Er beschrieb zu diesem Entwicklungszeitpunkt eine Verknorpelung der Epiglottis und stellte zudem nun auch zeichnerisch die von ihm bereits seit dem 80mm Stadium als „nodules sésamoïdes antérieurs“ beobachteten Maculae flavae anteriores dar (Abb. 118).

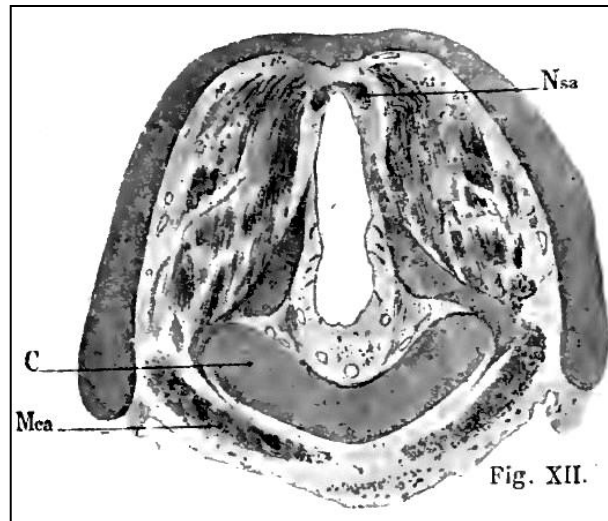


Abb. 118: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus Mitte 6. Monat, Nicolas (1894) Fig. XII, S. 183.

C = Ringknorpel, Nsa = „nodules sésamoïdes antérieurs“, Mca = M. cricoarytaenoideus.

In diesem Aspekt gleicht Nicolas (1894) der moderneren mikroskopischen Aufnahme von Campos Bañales et al. (1995) von einem vermutlich etwa gleichalten Fötus (Abb. 119).

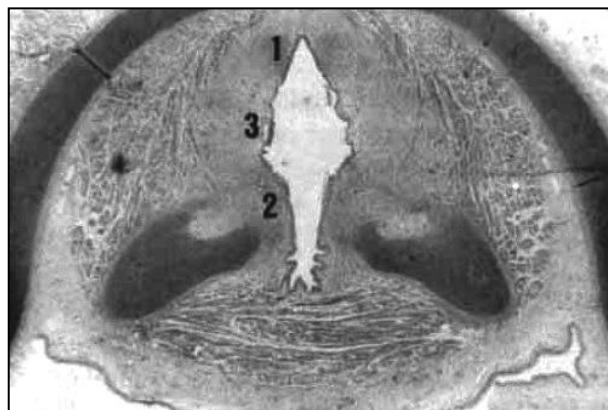


Abb. 119: Mikroskopischer Transversalschnitt, Glottis, Fötus 24. Woche, Campos Bañales et al. (1995) Fig. 1, S. 701. Macula flava anterior (1), Macula flava posterior (2), intermaculare Lamina propria (3).

Im Gegensatz zu Nicolas (1894) Fig. XII (Abb. 118, S. 81) Ringknorpel hier nicht angeschnitten.

Der Macula flava posterior hatte Nicolas (1894), wie v. Luschka (1871), keine eigene Bezeichnung zugewiesen, sondern betrachtete sie als Teil des Proc. vocalis des Stellknorpels. Sowohl die „nodules sésamoïdes antérieurs“ als auch die Procc. vocales fielen Nicolas (1894)

zu diesem Zeitpunkt durch besonders starke Färbung auf, eine Verknorpelung fand er dort jedoch nicht.

Frazer (1910, S. 187), dem die Ausführungen von Nicolas (1894) im Original nach eigener Aussage nicht vorlagen, bewegte die Hypothese von Knorpelknötchen im Kehlkopf dazu, eine von ihm im Bereich der Taschenfalten beobachtete knötchenhafte Struktur, als „cartilage of Nicolas“ zu bezeichnen. Aus heutiger Sicht deutet deren geschilderte Lage jedoch eher auf eine von Mayer (1826, S. 193 - 194) als knorpelige Verdickung des Taschenbandes beschriebene Struktur hin, die dieser bei erwachsenen Männern und mehreren Säugetierarten beobachtet hatte und die er „Taschenbandknorpel“ bzw. „cartilago vocalis s. glottidis superior“ nannte und von den in die Stimmklappen eingelagerten Knötchen unterschied (Abb. 120).

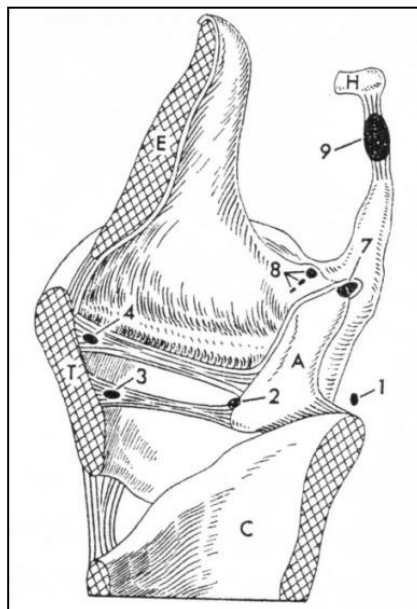


Abb. 120: Zeichnerische Darstellung Sesamkörper des Kehlkopfes. Preuss et al. (1975) Abb.1, S. 284.

E= Epiglottis, T= Schildknorpel, C= Ringknorpel, A= Stellknorpel, H= Zungenbein

Nummerierungen (Auswahl):

Taschenbandknorpel [nach Mayer 1826] (4), ventraler „Sesamknorpel“ im Lig. vocale (3), dorsaler „Sesamknorpel“ im Lig. vocale (2), Cart. cuneiformis (8), Cart. corniculata (7)

Nicolas (1894, S. 188) vermutete, dass die Maculae flavae anteriores sich zeitlich vor den anderen von ihm besprochenen „Sesamkörperchen“ - dem Wrisberg-Knorpel u. den „nodules sésamoïdes postérieurs“ - gebildet hätten, die zu diesem Zeitpunkt ebenfalls noch keine Verknorpelung aufwiesen. Das „nodule sésamoïde postérieur“ geht dabei auf v. Luschkas (1871) „Cartilago sesamoidea posterior“ zurück, das dieser als variabel vorkommendes Sesambein am lateralen Rand des Stellknorpels beschrieben hatte (Abb. 121).

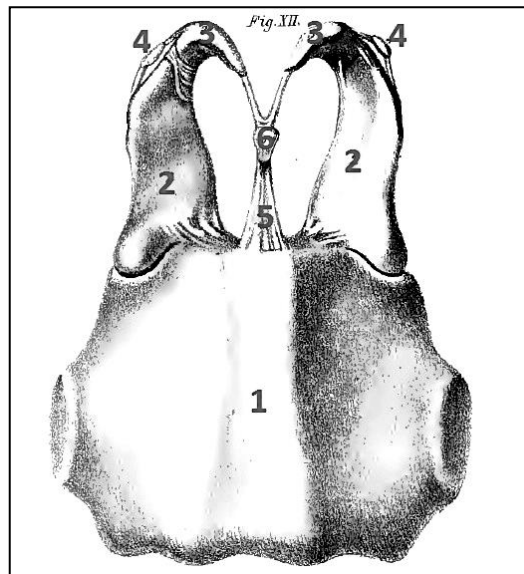


Abb. 121: Zeichnerische Darstellung „Cartilago sesamoidea posterior“, Dorsalansicht Ring- u. Stellknorpel, Nummerierungen modifiziert, v. Luschka (1871) Fig. XII, Tafel V. Ringknorpel (1), Stellknorpel (2), Cartilago Santorini (3), Cartilago sesamoidea posterior (4), Lig. jugale cartilagineum Santorini (5), Cartilago interarytaenoidea (6).

Bei Preuss et al. (1975) findet sich das „nodule sésamoïde postérieur“ unter der Bezeichnung „Pararytaenoid“.

Laut Subotić et al. (1984) weist die Lamina propria der Stimmlippe in der 23. Woche ein uniformes Gesamtbild auf, das nun, im Gegensatz zum 13 Wochen alten Fötus, nicht mehr zellulären Charakter zeigt, sondern bis in die Tiefe von Fasern geprägt ist. Anders als Fayoux et al. (2004) gelang ihnen kein Nachweis von elastischen Fasern oder Elastin. Fayoux et al. (2004) wiesen ab der 26. Woche p.m. elastische Fasern in der Macula flava anterior nach.

Die histologischen Untersuchungen von De Campos et al. (2013) an einem 25 Wochen alten Fötus bestätigen Soulié und Bardiers (1907) Einstufung des Epithels der Stimmlippe als mehrschichtiges Plattenepithel und auch sie konnten keine mukösen Drüsen im Bereich der fetalen Stimmlippe nachweisen. Zudem bezieht ihre Veröffentlichung Stellung in Hinblick auf die Frage nach der histologischen Unterscheidbarkeit von Schichten der Lamina propria der Stimmlippe während der fetalen Entwicklung. Im Gegensatz zu Subotić et al. (1984), die in der 23. Woche p.m. eine einschichtige, uniforme Lamina propria der fetalen Stimmlippe beschrieben hatten, kamen De Campos et al. (2013) zu dem Schluss, dass der Fötus bereits in der 25. Entwicklungswoche über ein histologisch erkennbares Stimmband verfügt. Aussagefähige histologische Dokumentation die sich auf den Bau der Lamina propria konzentriert, bleibt ihre Veröffentlichung jedoch schuldig.

Bei der Frage nach Uniformität der fetalen Lamina propria der Stimmlippe in Bezug auf die Kollagenverteilung rückte die Picrosirius-Polarisationslicht-Methode in den Fokus mehrerer Studien. Die Verwendung der Polarisationsmikroskopie bei Picrosirius-Färbung wird in der Histologie als besonders sensitive und spezifische Methode der Darstellung von

Kollagenfasern verstanden, mit der sich sehr dünne Fibrillen, welche bei der normalen Mikroskopie nicht nachweisbar sind, sichtbar machen lassen (Junqueira et al. 1979) und die eine Unterscheidung von Kollagen Typ I, II und III erlaubt (Junqueira et al. 1978). Die brasilianische Gruppe um Buhler et al. (2008) verwendete diese Methode bei der Untersuchung fetaler Stimmlippen. Dabei gelang lediglich der Nachweis einer homogenen Kollagenverteilung in der Lamina propria der fetalen Stimmlippe zwischen der 28. – 36. Woche p.m., wobei die Kollagenfasern bereits einen geflechtartigen Charakter, ähnlich ihrer histologischen Architektur beim Erwachsenen (Madruga de Melo et al. 2003), aufwiesen. Hingegen bei der Verteilung von Versican, einem Proteoglycan, welches als Teil der extrazellulären Matrix (EZM) die Fähigkeit besitzt, Hyaluron zu binden, fanden Buhler et al. (2008) mittels immunhistochemischer Untersuchung Verteilungsmuster, die eine Unterscheidung einer oberflächlichen, einer mittleren und einer tiefen Schicht der Lamina propria der fetalen Stimmlippe erlauben (Abb. 122), wenngleich diese von den mengenmäßigen Verteilungsmustern des Versicans beim Erwachsenen abweichen (Bühler et al. 2011).

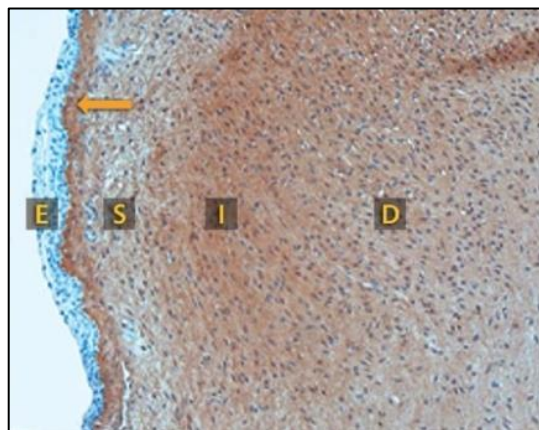


Abb. 122: Transversalschnitt fetale Stimmlippe, Immunhistochemische Technik, die Versican braun färbt, Buhler et al. (2008) Fig. 3, S. 373.

Hohe subepitheliale Versicankonzentration (Pfeil) und Unterscheidbarkeit von Epithel (E) u. Schichten der Lamina propria: oberflächliche Schicht (S), mittlere Schicht (I), tiefe Schicht (D).

Nita et al. (2009) untersuchten an demselben brasilianischen Institut wie Buhler et al. (2008) erneut den ultrastrukturellen Bau der fetalen Stimmlippe bei Föten ab dem 7. Monat p.m. Während sich die fetale Stimmlippe in dieser Studie in HE-Färbung lichtmikroskopisch wiederum einschichtig zeigte, ließ sich mittels Picrosirius-Färbung und Polarisationslicht eine Dreischichtigkeit in Bezug auf die Kollagenverteilung nachweisen (Abb. 123).

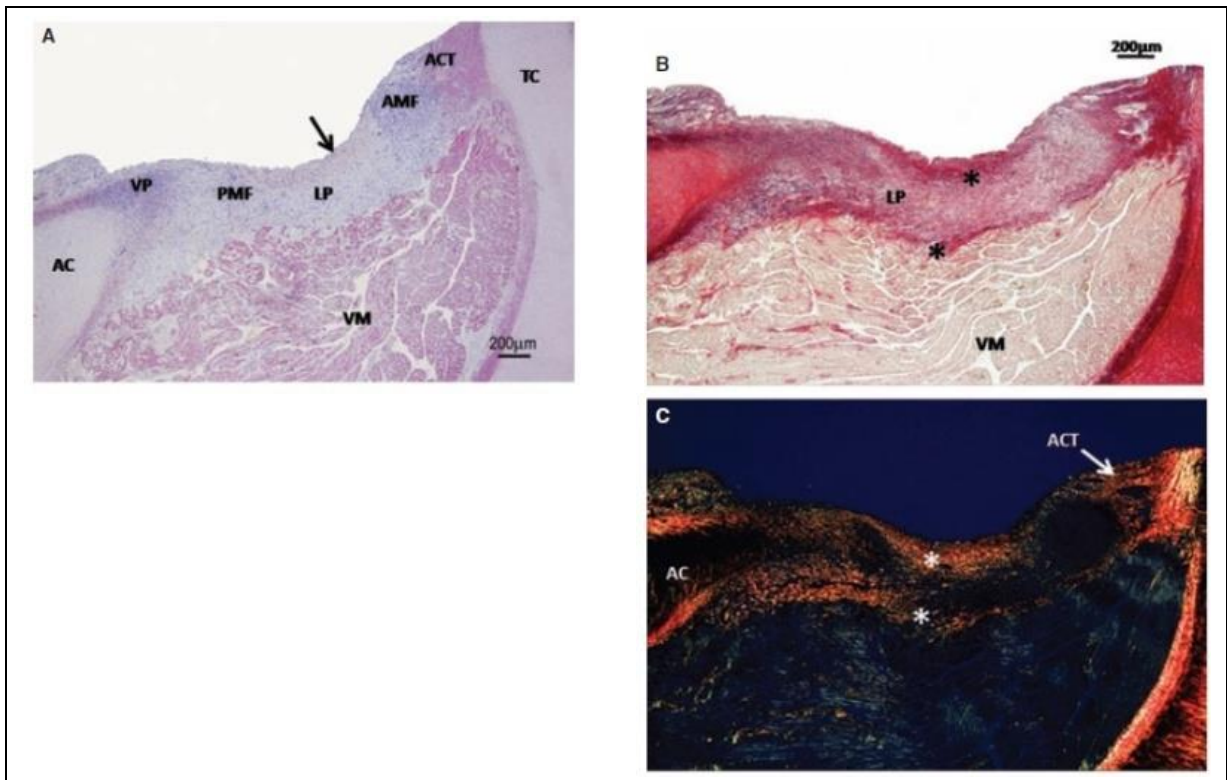


Abb. 123: Serienschneitbilder rechte Stimmlippe, Fötus 8. Monat p.m., HE-Färbung (A), Picrosirius-Färbung lichtmikroskopisch (B), Picrosirius-Färbung Polarisationslicht (C), Nita et al (2009) Fig. 1A, B u. C, S. 694. Picrosirius-Färbung u. Polarisationslicht zeigt Dreischichtigkeit der Lamina propria, bei herkömmlicher Mikroskopie nicht erkennbar.

TC = Schildknorpel, ACT= Broyles-Sehne, AMF = Macula flava anterior, LP = Lamina propria, PMF = Macula flava posterior, VP = Proc. vocalis, AC = Stellknorpel, VM = M. vocalis, Pfeil (A) = Epithel, Stern = oberflächliche u. tiefe Schicht Lamina propria.

Die Kollagenfasern zeigten sich parallel zur Längsachse der Stimmlippe angeordnet und von welliger Struktur (Abb. 124).

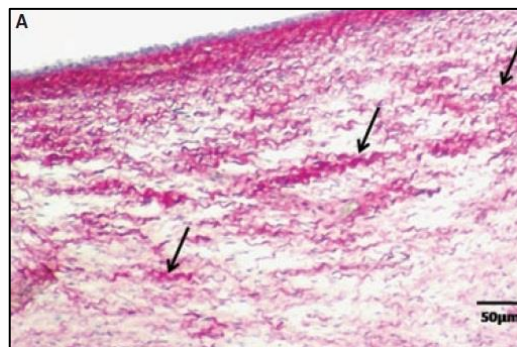


Abb. 124: Lichtmikroskopischer Horizontalschnitt, fetale Stimmlippe, Picrosirius-Färbung, Nita et al (2009) Fig. 4A, S. 696.

Wellige Kollagenfasern (Pfeile) parallel zur Längsachse der Stimmlippe.

Die durch Nita et al (2009) beobachtete Mehrschichtigkeit der fetalen Stimmlippe ließ sie schlussfolgern, dass bereits in der fetalen Stimmlippe eine Kollagenverteilung mit überwiegend Kollagen I in der oberflächlichen und tiefen Schicht der Lamina propria und Kollagen III in der mittleren Schicht möglich erscheint, entsprechend beschriebener Verhältnisse beim Erwachsenen (Madruga de Melo et al. 2003, Prades et al. 2010). Auch der Nachweis von elastischen Fasern gelang Nita et al. (2009) in der gesamten Lamina propria der

fetalen Stimmlippe, wobei sie den intermacularen Bereich der Stimmlippe, den sie der mittleren Schicht zuordneten, als besonders reich an elastischen Fasern einstufen, welche parallel der Längsachse der Stimmlippe angeordnet sind (Abb. 125).

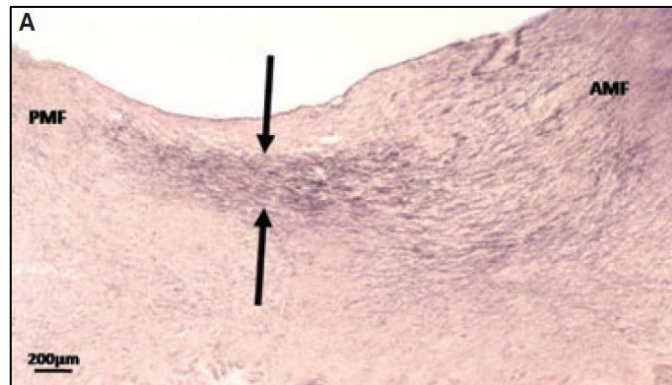


Abb. 125: Horizontalschnitt Stimmlippe, Fötus 8. Monat, Resorcinfuchsinfärbung, Nita et al. (2009) Fig. 2A, S. 695. Schicht elastischer Fasern (Pfeile) zwischen Macula flava anterior (AMF) u. Macula flava posterior (PMF).

Die Erkenntnisse der brasilianischen Gruppen um Buhler et al. (2008) und Nita et al. (2009) stellen die zuvor weit verbreitete Hypothese von einer einschichtigen, uniformen Stimmlippe bei Föten empfindlich in Frage, die sich außer auf den geschilderten Erkenntnissen von Subotić et al. (1984) auch auf Studien von Campos Bañales et al. (1995), Ishii et al. (2000) und Rosenberg und Schweinfurth (2009), bzw. auf Studien an Neugeborenen der amerikanischen Gruppe um Hartnick (Hartnick et al. 2005, Boseley und Hartnick 2006) sowie der japanischen Gruppe um Sato und Hirano (Hirano et al. 1983, Sato und Hirano 1995b) begründet und eine postnatale Reifung der Stimmlippen unterstellt (vgl. 4.4.3).

Campos Bañales et al. (1995) hatten die Lamina propria der fetalen Stimmlippe als einschichtige, lockere Struktur dokumentiert, reich an Zellen, die morphologisch denen der Macula flava gleichen und einen mesenchymalen Aspekt zeigen (Abb. 126).

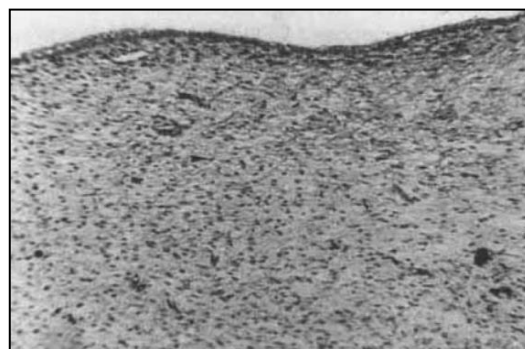


Abb. 126: Intermaculärer Bereich, fetale Stimmlippe, Fötus 27. Wochen, Campos Bañales et al. (1995) Fig. 5, S. 702. Zahlreiche Zellen von mesenchymalem Aspekt zwischen Kollagenfasern, keine Schichten der Lamina propria erkennbar,

Ishii et al. (2000) hatten nach Untersuchungen mittels Rasterelektronenmikroskop die fetale Stimmlippe ebenfalls als unreife Struktur beschrieben, in der sich lediglich ein kollagenarmer oberflächlicher Bereich mit richtungslos verteilten Fasern von einem tiefen Bereich mit dicht

zusammengerolltem Kollagen unterscheiden lässt, ohne dass dabei eine longitudinale oder ligamentäre Anordnung der Kollagenfasern als Schichtstruktur erkennbar sei.

Rosenberg und Schweinfurth (2009) vermuteten zwar eine beginnende Reifung der fetalen Stimmlippe ab der 27. Woche p.m. aufgrund einer ab diesem Zeitpunkt von ihnen beobachteten abnehmenden zellulären Dichte innerhalb der zuvor hyperzellulären Lamina propria, dennoch stützten auch sie die These einer Einschichtigkeit, die sich ihnen lichtmikroskopisch bei frontalen Schnitten durch fetale Stimmlippen in herkömmlichen HE- und Trichromfärbungsverfahren gezeigt hatte.

Im 7. Entwicklungsmonat misst der Fötus 220 – 340mm SSL (Tucker 1990).

Während Goerttler (1950, S. 363) schrieb, das eigentliche Stimmband sei im 7. Monat noch gar nicht ausgebildet, schilderten Fayoux et al (2004), dass der „intermacular space“ in der 28. Woche p.m. den Charakter eines elastischen Bandes aufweise.

Wind (1970) bemerkte, dass beim Fötus von 280mm SFL die zuvor im Verhältnis zu den übrigen Kehlkopfstrukturen stets relativ großen Stellknorpel ihre maximale relative Größe erreicht hätten.

Laut Fayoux et al. (2004) durchlaufen die fibroelastischen Strukturen der fetalen Stimmlippe ab der 33. Woche p.m. weitere Reifungs- und Verdichtungsprozesse, ohne dass es jedoch zu weiteren grundlegenden zellulären Veränderungen kommt.

Prades et al. (2010) gelang mittels Picrosirius-Polarisationslichtmethode im Gegensatz zu Nita et al. (2009), deren Erkenntnisse ihnen bei Einreichung ihres Artikels noch nicht vorgelegen haben dürften, bei Untersuchung von frontalen Schnitten von Föten der 33. und 37. Woche p.m. kein Nachweis einer Mehrschichtigkeit der Lamina propria der Stimmlippe. Dementsprechend unterstützen auch sie die verbreitete Hypothese der einschichtigen fetalen Lamina propria der Stimmlippe.

Im 8. Entwicklungsmonat bis zur Geburt misst der Fötus 260 – 340mm SSL (Tucker 1990).

Rucci et al. (1996) untersuchten 2 Föten von 310mm SSL, die sie der 33. Entwicklungswoche zuordneten. Sie schildern, die „intermediate lamina“ sei mit den lateralen Schildknorpelplatten verschmolzen, zeige sich jedoch median, bedingt durch größere Dicke, nach dorsal konvex. Der „median process“ habe im Transversalschnitt eine unregelmäßige dreieckige Form, deren Spitze in Richtung Glottis weise. Sein ventraler Anteil, angrenzend an die „intermediate lamina“ des Schildknorpels, sei eine chondrogene Schicht, die sie als Perichondrium der „intermediate lamina“ deuteten. Sein dorsaler Anteil sei ein zellreiches dichtes Bindegewebe, in das von dorsal Fasern des M. vocalis inserierten. Der Faserverlauf des „median process“ brachte Rucci et al. (1996) zu der Überzeugung, dass sich aus dem „median process“ die Broyles-Sehne entwickle (Abb. 127).

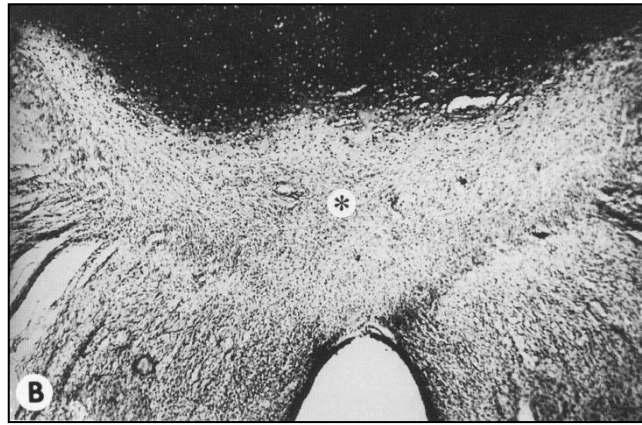


Abb. 127: Transversalschnitt Kehlkopf, vordere Kommissur, Fötus 33. Woche, 310mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 4, S. 306.

Aus dem „median process“ (Stern) bildet sich die Broyles-Sehne.

Ab der 33. Woche p.m. beobachteten Rucci et al. in ihren neueren Veröffentlichungen (1998, 2004) das Erscheinen von „elastischen Knötchen“ im „connection system“ der vorderen Kommissur, die die Maculae flavae anteriores bilden.

Soulié und Bardier untersuchten je einen Fötus von 29cm SSL und 32cm SSL aus dem 9. Entwicklungsmonat. Sie stellten fest, die Epiglottis bestünde nun vollständig aus Knorpelgewebe. Im Bereich der Plicae aryepiglotticae seien die Tuberculi cuneiformes der Wrisberg-Knorpel erkennbar, die nun ebenfalls Verknorpelung aufwiesen. An den Stellknorpeln seien die Tuberculi corniculatae der Santorini-Knorpel nachweisbar, die im 9. Entwicklungsmonat elastische Struktur annähmen. Die Stimmlippen erschienen nun aufgrund der Größenzunahme von Lig. vocale und M. vocalis bauchig vorgewölbt. Der Proc. vocalis setze sich als knorpelige, netzartige Struktur in das nun elastisch wirkende Lig. vocale fort. Ubiquitär im Larynx fänden sich muköse und seröse Drüsen, lediglich im Bereich der Stimmlippen konnten Soulié und Bardier (1907) weiterhin keine Drüsen nachweisen.

Gegen Ende der Fetalzeit (38. Entwicklungswoche) beschreiben Miller et al. (2003) eine deutliche Abnahme der zuvor beobachteten fetalen laryngealen und pharyngealen Bewegungen.

4.4 Die Larynxentwicklung nach der Geburt

Der Kehlkopf vollzieht nach der Geburt erhebliche morphologische und funktionelle Veränderungen, die über alleiniges Größenwachstum hinausgehen und die verdeutlichen, dass der neonatale Kehlkopf keineswegs als Miniaturausführung des adulten Larynx betrachtet werden kann (Eckel et al. 2000). Besonders augenscheinlich ist die funktionelle Entwicklung: das Erlernen des willkürlichen Stimmlippeneinsatzes bei der Phonation.

Aus anatomischer Sicht ändern sich zudem die topographische Lage des Kehlkopfes durch seine Absenkung in Relation zur Wirbelsäule (Symington 1885, Noback 1923, Wind 1970)

sowie sein funktioneller Bau durch anteilige Zunahme des ligamentären Abschnittes gegenüber des kartilaginären bzw. respiratorischen Teils der Glottis (Eckel et al. 2000).

4.4.1 Studien zur Anatomie und Histologie des neonatalen Kehlkopfes

Bezüglich des histologischen Baus der Stimmlippen finden sich in der Literatur einige Beschreibungen des Kehlkopfes reifer Föten und Neugeborener, sowie einige Studien, die sich speziell der postnatalen Entwicklung der Stimmlippen widmen. Die frühesten dieser Arbeit vorliegenden Untersuchungsergebnisse zu den Stimmlippen Neugeborener stammen von Henle (1866). Ihm war im medianen Anteil des Schildknorpels ein unpaares Knorpelstück von 1 – 1,5mm Durchmesser aufgefallen, welches sich durch matteren Glanz, größere Weichheit sowie kleinere und dichter gedrängte Knorpellakunen von den seitlichen Schildknorpelspannen unterschied. Die Ligg. vocalia hätten ihren Ursprung an einem „Bindegewebswulst“ in der Konkavität des Schildknorpels.

Die Betrachtung der Zeichnung Henles (1866) zeigt, dass Henle damit „intermediate lamina“ bzw. „Cartilage vocal“ und Broyles-Sehne beschrieb (Abb. 128).

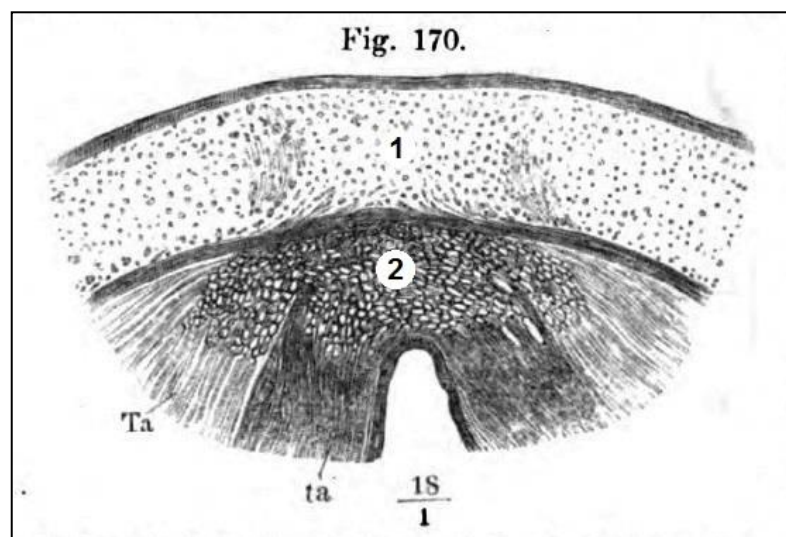


Abb. 128: Transversalschnitt Kehlkopf eines Neugeborenen, vordere Kommissur, Nummerierungen eingefügt, Henle (1866) Fig. 170, S. 234.

Ta = Mm. thyreo-arytaenoidei, ta = Ligg. thyreo-arytaenoidei inf. (Ligg. vocalia), „intermediate lamina“ (1), Broyles-Sehne (2)

Henle (1866, S. 261-262) wusste zwar bereits um die Existenz der Macula flava anterior und hatte sie selbst als „elastische Knötchen“ beim adulten Larynx beschrieben und zeichnerisch dargestellt, in seiner Zeichnung der Glottis des Neugeborenen sind sie jedoch nicht eindeutig auszumachen.

Im Gegensatz dazu ist in Nicolas' (1894) Darstellung der vorderen Kommissur eines Neugeborenen im Transversalschnitt die Macula flava anterior als „nodule sésamoïde anterior“ gekennzeichnet. Nicolas (1894) hatte die Kehlköpfe von zwei Neugeborenen untersucht. Während sich bei dem einen Exemplar der Schildknorpel kaudal der Incisura

thyroidea superior vollständig geschlossen zeigte, war bei dem anderen Exemplar trotz vollständig durchgehender Verknorpelung auf Höhe der Stimmlippen eine mediane Zone des Schildknorpels erkennbar, die mit kurvenartig angeordneten Zellformationen an das fetale „nodule intermédiaire“ erinnerte. Dorsal des früheren „nodule intermédiaire“ ist zudem ebenfalls die Broyles-Sehne mit der Insertion des M. thyroarytaenoideus beidseits zu erkennen (Abb. 129).

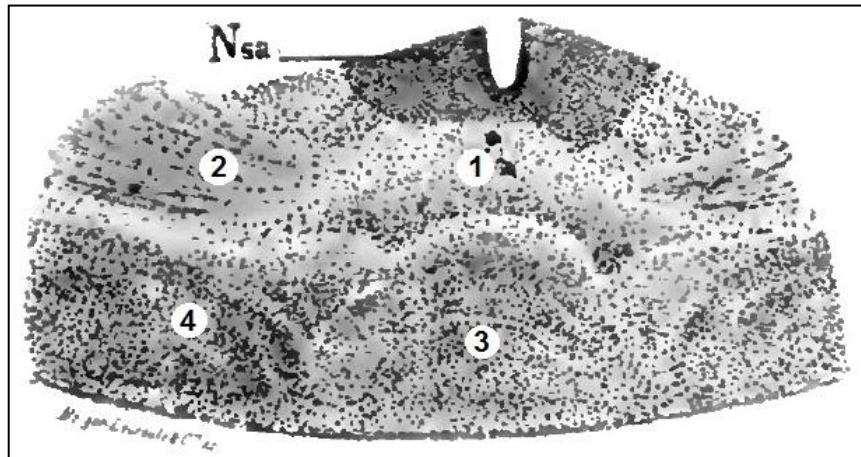


Abb. 129: Transversalschnitt Kehlkopf eines Neugeborenen, vordere Kommissur, Nummerierungen eingefügt, Nicolas (1894) Fig. XIII, S. 183.

Nsa = „Nodule sésamoïde anterior“, Broyles-Sehne (1), M. thyroarytaenoideus (2), kurvenartige Knorpelzellformationen erinnert an das nodule intermédiaire (3), frühere Seitenplatte des Schildknorpels (4).

Lewis (1905) fertigte detaillierte Zeichnungen von Kehlkopfschnittbildern Neugeborener an und es gelang ihm die von anderen Autoren zuvor beschriebenen Strukturen des adulten Larynx beim Neugeborenen als vorhanden zu verifizieren (Abb. 130).

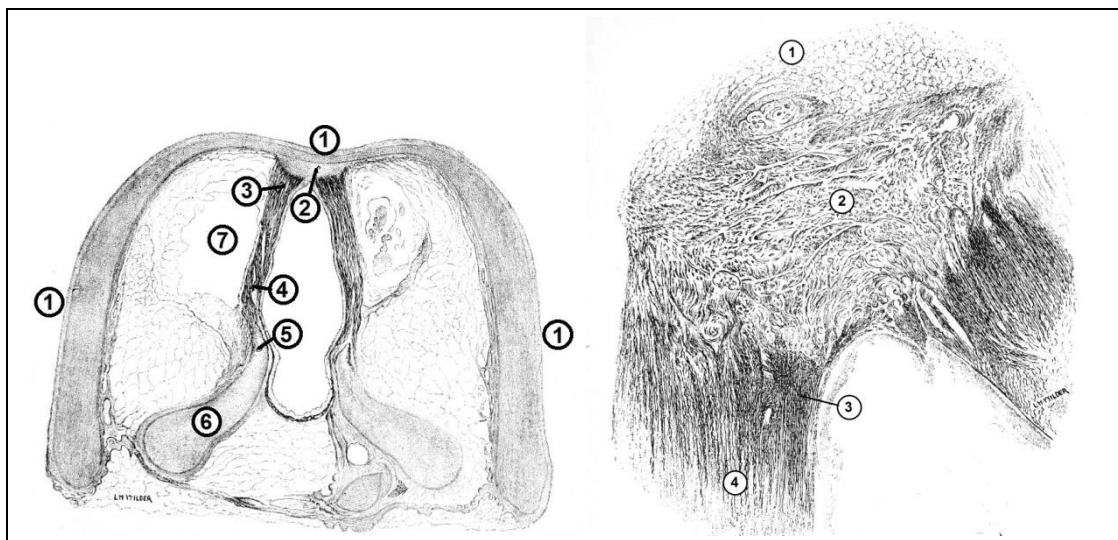


Abb. 130: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Kehlkopf eines Neugeborenen, Glottis u. vordere Kommissur, Nummerierungen modifiziert, Lewis (1905) Fig. 7, Tafel III u. Fig. 8, Tafel IV.

Schildknorpel (1), „perichondrial/ median process“ (2), „Nodulus vocalis“ (3), Lig. vocale (4), Proc. vocalis (5), Stellknorpel (6), Ventriculus laryngis (7).

Es zeigt sich, dass er die Broyles-Sehne, in Anlehnung an Gerhardtts (1860) Beschreibung der Insertion der Stimmbänder an einem „Höcker“ im Bereich der Mittellinie des Schildknorpels, als „perichondrial process“ oder „median process“ bezeichnete – jenen Begriff, den auch

Rucci et al. (1996, 1998, 2004) für die fetale Struktur verwenden, als deren Derivat sie die Broyles-Sehne interpretieren. Dabei widersprach Lewis jedoch explizit Gerhardts Auffassung, der den Höcker als homologe Struktur des Schildknorpels bezogen auf den Proc. vocalis des Stellknorpels gedeutet hatte, sondern verstand ihn als verdicktes Perichondrium. Lewis (1905) beschrieb die Macula flava anterior, die er „Nodulus vocalis“ nannte, als aus runden und spindelförmigen Zellen bestehend. Den anterioren Insertionsstrukturen des Stimmbandes, „Nodulus vocalis“ und „median process“ widmete er mit seiner Fig. 9 eine eigene Zeichnung (Abb. 131).

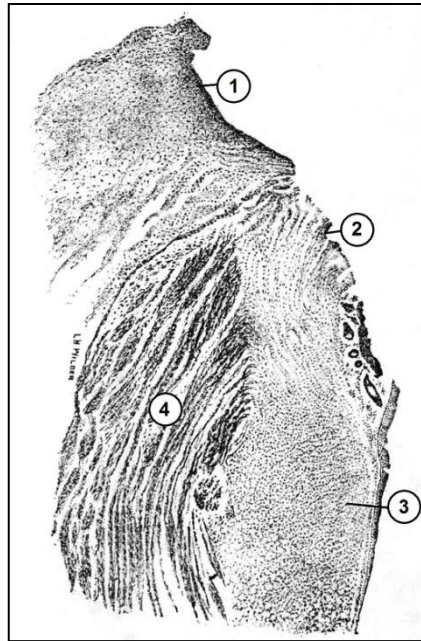


Abb. 131: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt ventrale Befestigung Lig. vocale, Larynx median durchtrennt, Nummerierung modifiziert, Lewis (1905) Fig. 9, Tafel IV. Schildknorpel (1), Fasern des Perichondriums (2), „Nodulus vocalis“ (3), M. vocalis (4).

Während von dorsal elastische Fasern des Stimmbandes in den „Nodulus vocalis“ einstrahlten, entsprangen hier auch dicke elastische Faserbündel die nach ventral zögen und ins Perichondrium des „median process“ inserierten. Er betonte, er habe keine Knorpelzellen in den Maculae flavae anteriores des Neugeborenen nachweisen können.

Soulié und Bardier (1907) legten von den durch sie untersuchten postnatalen Kehlköpfen keine Zeichnungen vor. Sie schilderten das Epithel der Stimmlippen beim Neugeborenen als drüsenfrei und etwas faltig erscheinendes mehrschichtiges Plattenepithel. Im anteroposterioren Verlauf der Stimmlippe konnten sie elastische Fasern nachweisen. Beim 8 Tage alten Säugling waren die Stimmlippen gegen die Taschenfalten vorgewölbt, wobei die Lineae arcuatae deutlich zu erkennen seien. Bei einem 5 Monate alten Kleinkind beschrieben Soulié und Bardier (1907) die Insertion des Lig. vocale an der dorsalen Seite des Schildknorpels über eine Sehne, die aus heutiger Sicht als Broyles-Sehne interpretiert werden kann.

4.4.2 Studien zur postnatalen Entwicklung des histologischen Baus der Stimmlippe.

Mayets (1962) Arbeit beschäftigte sich mit der histologischen Anordnung der elastischen Fasern in der menschlichen Stimmlippe nach der Geburt. Ihm zufolge durchläuft das menschliche elastische Stimmbandgerüst altersabhängige Umbauvorgänge. Bei Neugeborenen und Kindern seien in den Stimmlippen sich überkreuzende elastische Fasern zu finden, welche unterhalb einer subepithelialen Schicht mit parallel zum Stimmband angeordneten elastischen Fasern liegen. Bei Probanden höheren Alters konnte er hingegen ausschließlich parallel zum Stimmband verlaufende Fasern nachweisen (Abb. 132).

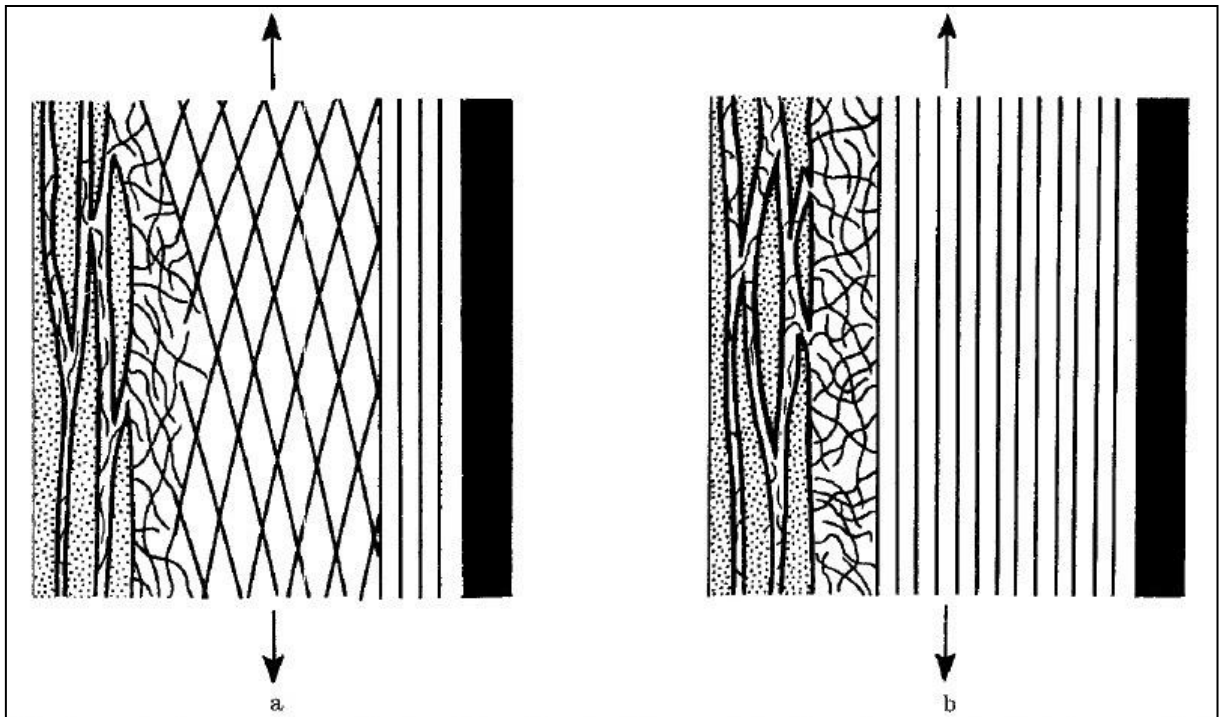


Abb. 132: Schematische Darstellung Vergleich elastisches Stimmlippengerüst bei Neugeborenen, Kindern u. Jugendlichen (a) und älteren Menschen (b), Mayet (1962) Fig. 7a u. b, S. 7.
Überkreuzende Fasern bei Neugeborenen, Kindern u. Jugendlichen (a). Parallele Fasern bei Erwachsenen (b).

Den altersbedingten Umbau von überkreuzenden elastischen Fasern in parallele elastische Fasern machte Mayet (1962) für einen damit einhergehenden Elastizitätsverlust der Stimmbänder mit einem „Nachlassen der Stimme“ beim älteren Menschen verantwortlich.

Die Studie von Cohen et al. (1993) widmet sich der Entwicklung der Kollagenverteilung im Kehlkopf nach der Geburt. Postnatal und bis zum 15. Lebensjahr fanden sich in der Stimmlippe 80% Kollagen Typ I und 20% Kollagen Typ III, während Kollagen Typ II unter der Nachweisgrenze lag. Außerdem stellten sie fest, dass in der Stimmlippe die postnatal einsetzende Quervernetzung des Kollagens langsamer abläuft als in anderen Teilen des Kehlkopfes wie beispielsweise den Kehlkopfknorpeln oder den Taschenfalten. Aussagen über eine Unterscheidbarkeit einzelner Schichten der Lamina propria anhand der Kollagenverteilung lässt die Studie von Cohen et al. (1993) jedoch nicht zu.

4.4.3 Hypothese der postnatal einschichtigen/uniformen Lamina propria der Stimmlippe

Die japanische Gruppe um Sato und Hirano stellte als erste das Vorkommen eines „Lig. vocale“, wie es Teil der Stimmlippe des adulten Larynx ist, beim Neugeborenen wiederholt grundsätzlich in Frage. Sie beschrieben die Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen als Struktur lockeren Gewebes, in der der typische mehrschichtige Bau der adulten Stimmlippe nach Hiranos Body-Cover-Modell (vgl. S. 2f.) und das eigentliche Lig. vocale fehlen (Hirano et al. 1983, Sato und Hirano 1995b, Sato et al. 2001b) und selbst bei acht- und neunjährigen Kindern noch nicht nachweisbar seien (Sato und Nakashima 2009) (Abb. 133).

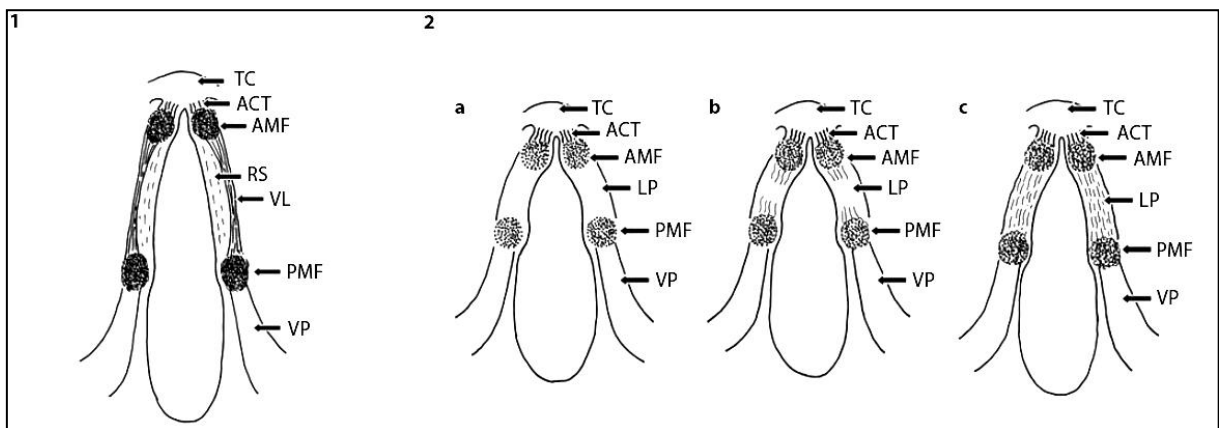


Abb. 133: Schematische Darstellung Vergleich schichtartige Lamina propria adulte Stimmlippe (1) u. uniforme Lamina propria Stimmlippe beim Neugeborenen (2a), Kleinkind (2b) und Kind (2c) nach Hypothese der japanischen Gruppe, Sato et al. (2010b) Fig. 1 u. 2, S. 264.

TC = Schildknorpel, ACT = Broyles-Sehne, AMF = Macula flava anterior, PMF = Macula flava posterior, VP = Processus vocalis, RS = Reinke-Raum, LP = Lamina propria, VL = Lig. Vocale.

Den uniformen Bau der Lamina propria der Stimmlippe illustrierten sie anhand von lichtmikroskopischen horizontalen Schnittbildern von Stimmlippen Neugeborener, angefertigt in Elastika van Gieson-Färbung (Sato und Hirano 1995b, Sato et al. 2001b), welche in der Histologie häufig verwendet wird, da sie eine Unterscheidung von elastischen und kollagenen Fasern erlaubt (Abb. 134).

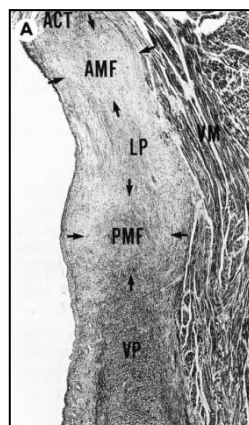


Abb. 134: Horizontales Schnittbild Stimmlippe eines Neugeborenen, Elastika van Gieson-Färbung. Sato und Hirano (1995b) Fig. 1A, S. 556.

Es ist keine Unterscheidung unterschiedlicher Schichten der Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen möglich.

ACT = Broyles-Sehne, AMF = Macula flava anterior, PMF = Macula flava posterior, VP = Proc. vocalis.

In der Macula flava des Neugeborenen fanden sie, wie beim Erwachsenen (Sato und Hirano 1995a), als Hauptbestandteile Fibroblasten, elastische Fasern, Kollagenfasern und Grundsubstanz vor, jedoch von vergleichsweise unreifem Charakter (Sato und Hirano 1995b, Sato et al. 2001b). Die Dichte an Fibroblasten in der Macula flava Neugeborener war größer als in der Macula flava Erwachsener (Sato und Hirano 1995b, Sato und Nakashima 2005, Sato et al. 2006). Sie waren von ovaler oder sternförmiger Gestalt (Sato et al. 2001b, Sato und Nakashima 2005) und zeigten bei elektronenmikroskopischer Untersuchung Zeichen einer beginnenden Synthese kollagener und elastischer Fasern (Sato und Hirano 1995b, Sato et al. 2001b, Sato und Nakashima 2005) (Abb. 135).

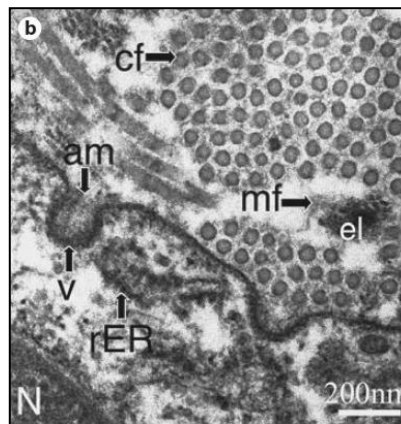


Abb. 135: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme, Sternzelle der Macula flava eines Neugeborenen synthetisiert kollagene u. elastische Fasern, Sato et al. (2010b) Fig. 6b, S. 266.
V = Vesikel, am = amorphes Material, el = Elastin, mf = Mikrofibrille, cf = kollagene Fibrille, N = Nucleus, rER = raues Endoplasmatisches Retikulum.

In Bezug auf ihre Synthesefunktion ähnelten die Sternzellen der Macula flava des Neugeborenen bereits denen der Macula flava des kindlichen Larynx (Sato und Nakashima 2009) und adulten Larynx (Sato et al. 2001a), die die japanische Gruppe maßgeblich für die aktive Synthese von Komponenten der EZM der Stimmlippe, wie Kollagenfasern, elastische Fasern und das Glykosaminoglykan Hyaluronsäure verantwortlich hält (Abb. 136).

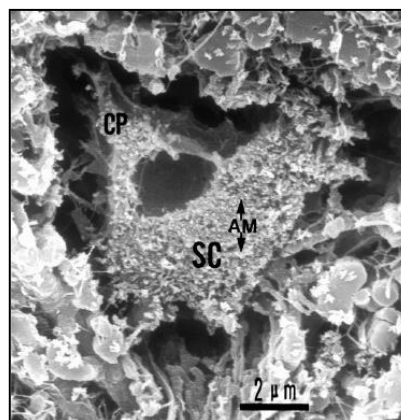


Abb. 136: Sternförmige Zelle adulter Macula flava in starker Vergrößerung. Sato et al. (2003a) Fig. 5, S. 271.
Sternzelle (SC) mit cytoplasmatischem Ausläufer (CP) u. amorphem Material (AM) an der Oberfläche. In der Umgebung zeigt sich dichte EZM mit kollagenen, retikulären u. elastischen Fasern u. Grundsubstanz.

Jedoch wiesen die Sternzellen der Macula flava bei Neugeborenen nur vereinzelt kleinere Lipidtröpfchen auf (Sato und Nakashima 2005), im Gegensatz zu denen des adulten Larynx, die größere Lipidtröpfchen enthalten (Sato et al. 2001a) und Vitamin A speichern (Sato et al. 2003b).

Deutlich weniger Fibroblasten als in der Macula flava, im Ruhezustand befindlich und stets von ovaler oder spindelförmiger Gestalt, fanden sich im Bereich des Reinke-Raumes bzw. im intermacularen Abschnitt der Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen (Sato et al. 2001b, Sato und Nakashima 2005). Sternförmige Fibroblasten konnten in keiner Schicht der Lamina propria des intermacularen Raumes beim Neugeborenen nachwiesen werden (Hirano et al. 1999, Sato und Nakashima 2005), sondern sie zeigten sich, wie beim Kind (Sato und Nakashima 2009) und beim Erwachsenen (Hirano et al. 1999, Sato et al. 2001a, Sato et al. 2003b), auf die Macula flava begrenzt.

Eine Studie von Awd Allah et al. (2009) konnte die durch die japanische Gruppe formulierten Erkenntnisse zum Verteilungsmuster von Stimmlippen-Fibroblasten und ihrer Morphologie weitestgehend bestätigen.

In den Stimmlippen von Kindern und Erwachsenen, die aufgrund hirnbedingter Schädigungen von Geburt an oder seit über einem Jahrzehnt nicht zur Phonation in der Lage waren, beschrieben Sato et al. (2008, 2011, 2012a) das Fehlen einer Mehrschichtigkeit der Lamina propria sowie eine verminderte Aktivität und vereinzelt sogar ein Degenerieren der Sternzellen der Macula flava im Vergleich zu Probanden mit intakter Phonation. Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse formulierte die japanische Gruppe um Sato und Hirano (Sato und Hirano 1995b, Hirano et al. 1999, Sato und Nakashima 2005, Sato et al. 2001b, 2010a, 2010b, 2011, 2012a) nachdrücklich und wiederholt die Hypothese, dass die sternförmigen Fibroblasten der Macula flava, angeregt durch den mechanischen Stress der Phonation des Neugeborenen, die Synthese wesentlicher struktureller Komponenten des Stimmbandes erzeugen, so dass sich in der Folge, postnatal, der mehrschichtige Aufbau der Stimmlippe bildet, für dessen Aufrechterhaltung beim Erwachsenen die Sternzellen der Macula flava durch den Metabolismus von Bestandteilen der EZM verantwortlich sind.

Campos Bañales et al. (1995) unterstützen die Hypothese einer zunächst einschichtigen Lamina propria der Stimmlippe, die von einer zellreichen, aber faserarmen Struktur beim Neugeborenen, zu einer zellärmeren aber faserreichen Struktur mit einem elastischen Stimmband beim Erwachsenen heranreift. Als Trigger für diese Reifung vermuteten sie muskuläre Bewegungen bei der Phonation, welche multipotente Zellen der Macula flava zur Reifung der Lamina propria in anteroposteriorer Richtung stimuliert.

Auch Ishii et al. (2000) war kein Nachweis einer Mehrschichtigkeit der Stimmlippe des Neugeborenen und Kleinkindes gelungen, bei denen sie, wie zuvor beim Fötus (vgl. S. 86), lediglich zwischen einer oberflächlichen spärlichen Kollagenschicht und einer tiefen dichten Kollagenschicht unterscheiden konnten. Zwischen dem 3. – 5. Lebensjahr beobachteten sie eine Zunahme an longitudinalen Fasern und die Differenzierung der mittleren Schicht der Lamina propria der Stimmlippe, sowie eine Ausbildung der oberflächlichen und tiefen Schicht ab dem 10. Lebensjahr.

Die amerikanische Gruppe um Hartnick (Hartnick et al 2005, Boseley und Hartnick 2006) bekräftigten die durch die japanische Gruppe um Sato und Hirano (Hirano et al. 1983 und Sato und Hirano 1995b) vorgetragene Auffassung von der Einschichtigkeit der Stimmlippe des Neugeborenen. Hartnick et al (2005) fanden beim Neugeborenen eine einschichtige Lamina propria vor, mit einer Population runder und spindelförmiger Zellen sowie elastischen und retikulären Fasern. Ab dem 2. Lebensmonat beobachteten sie zelluläre Differenzierungen und erste Anzeichen einer sich bildenden Zweischichtigkeit, wobei die oberflächliche Schicht zellärmer ist als die tiefe Schicht. Zwischen dem 11. Lebensmonat und dem 5. Lebensjahr konnten sie in einigen untersuchten Stimmlippen angrenzend an den M. vocalis eine 3., ebenfalls zellarme Schicht, nachweisen. Ab dem 7. Lebensjahr wiesen alle von ihnen untersuchten Spender eine dreischichtige Lamina propria auf, unterscheidbar aufgrund der Zelldichte. Frühestens ab dem 11. – 12. Lebensjahr war für die amerikanische Gruppe eine Unterscheidung der von Hirano (1975) beschriebenen drei Schichten der Lamina propria der Stimmlippe aufgrund ihrer Faserbestandteile möglich. Anders als Ishii et al. (2000) stellten Boseley und Hartnick (2006) fest, dass bereits ab dem 7. Lebensjahr der Reinke Raum seinen prozentualen Anteil der Stimmlippe von 22 – 25% als ihre oberflächliche Schicht einnimmt, wie er beim adulten Kehlkopf beschrieben ist (Gray et al. 2000).

Schweinfurth und Thibeaults (2008) Untersuchungen widmen sich der Verteilung von Hyaluronsäure in der Stimmlippe Neugeborener, dem Glykosaminoglykan der EZM der Stimmlippe, dem eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gewebeviskosität und biomechanischen Funktion zugeschrieben wird (Gray et al. 1999, Butler et al. 2001). Auch ihre Hypothese begründet sich auf den von der japanischen Gruppe um Sato und Hirano (vgl. S. 93f.) postulierten einschichtigen Bau der Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen. Schweinfurth und Thibeault (2008) fanden eine gleichmäßige Hyaluronverteilung innerhalb der Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen vor, die beim Erwachsenen oftmals nicht vorliegt (Gray et al. 1999, Butler et al. 2001) und von der sie annahmen, dass sie den Säugling im Vergleich zum Erwachsenen beim Schreien zu einer Phonation in relativ höherer Tonlage und Lautstärke über einen längeren Zeitraum befähigt,

ohne dass Aphonie droht. Diese uniforme Hyaluronverteilung in der Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen stellt allerdings einen Widerspruch zur Auffassung von Sato et al. (2006) dar, die das Auftreten von Hyaluronsäure in Abhängigkeit von Sternzellen und dem Glykoprotein CD-44 erst bei kindlichen Kehlköpfen beschrieben, die schon Reifungsprozesse durchlaufen haben.

Auch die Studie von Fayoux et al. (2004) stellte einen Aspekt der Hypothese der japanischen Gruppe infrage, da sie der Macula flava einen chondroiden Charakter anstelle eines fibroblastischen Synthesekarakters zuschrieben. Sie unterstellten den Maculae flavae eher eine Beeinflussung der Stimmlippenfibroblasten in Hinblick auf deren Syntheseleistung und somit einen überwiegend indirekten Einfluss auf die Stimmlippenentwicklung und stellten dar, dass die Maculae flavae des reifen Fötus bzw. Neugeborenen aus zumeist pS100-positiven Zellen mit chondroidem Charakter bestehen (Abb. 137).



Abb. 137: Transversalschnitt Macula flava anterior, Fötus 41. Woche, Fayoux et al. (2004) Fig. 4, S. 501. Schwarzfärbung Zellkerne pS100-positiver Zellen.

Insbesondere im anterioren und äußeren Bereich der Maculae flavae anteriores fanden sie fibroblastische Zellen, im anterioren und zentralen Bereich auch elastische Fasern. Bei der Untersuchung der Maculae flavae von Kleinkindern bemerkten Fayoux et al. (2004) mit zunehmendem Alter eine Abnahme des zyanophilen Charakters der Maculae flavae, während die nun größtenteils pS100-positiven Zellen der kindlichen Maculae flavae sich in ihrem Zentrum befinden. Außerdem zeigten Fayoux et al. (2004), dass sich durch die weitere Entwicklung der Kollagenfasern des Perichondriums des Proc. vocalis die Macula flava posterior allmählich vom Stellknorpel entfernt (Abb. 138).

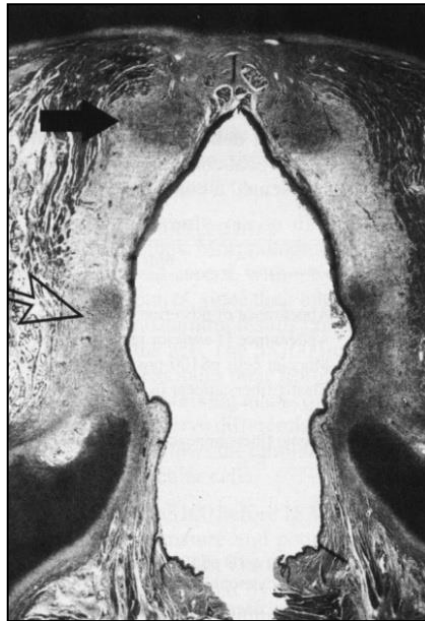


Abb. 138: Transversalschnitt Glottis, Säugling 1 Monat alt, Fayoux et al. (2004) Fig. 5, S. 501. Macula flava anterior (schwarzer Pfeil) und Macula flava posterior (Pfeilumriss) durch „intermacular space“ getrennt.

Auch während der Entwicklung vom Kind zum Erwachsenen scheint die Macula flava weitere Veränderungen zu durchlaufen. Laut Fayoux et al. (2004) hat sie beim Erwachsenen gänzlich ihren zuvor zyanophilen Charakter verloren. Sie zeigte sich klarer begrenzt und bot ein konzentrisches Bild mit einer äußeren Faserschicht aus elastischen Fasern und einem kleineren Anteil Kollagen sowie einer überwiegend zellulären zentralen Zone mit pS100-positiven Macula-Zellen. Es fanden sich nur noch wenige fibroblastische Zellen.

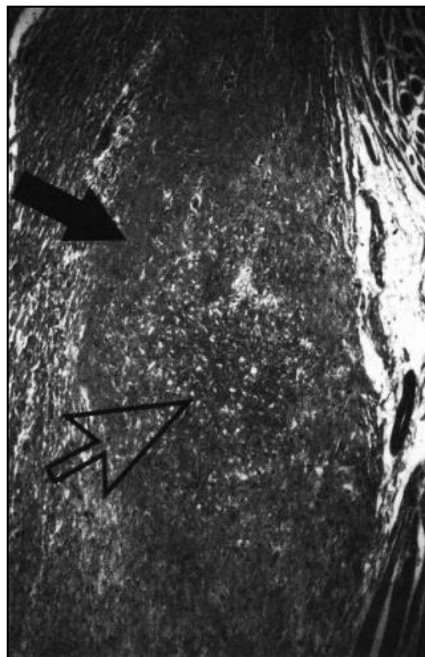


Abb. 139: Transversalschnitt Macula flava anterior, adulter Larynx, Fayoux et al. (2004) Fig. 6, S. 502. Konzentrisch angeordnete Faserschicht (schwarzer Pfeil) und zentrale Zone ps100-positiver Zellen (Pfeilumriss).

5 Diskussion

5.1 Der experimentelle Teil: Farbinjektionen in den Reinke-Raum

Es zeigt sich, dass die Injektion einer Flüssigkeit (hier Farblösung) in den Reinke-Raum nach dem Vorbild Reinkes (1895) unter Sicht der Nadelspitze unter dem Epithel tatsächlich auch dem unerfahrenen Wissenschaftler möglich ist und im Rahmen des Experimentes bei allen Stimmlippen gelang. Dies deckt sich mit den Erfahrungen Reinkes (1895, S. 474) bezüglich der von ihm durchgeführten Luftinjektionen: „Niemals aber [habe ich Misserfolge gehabt] bei vollkommen normalen Bändern mit ganz klarem Epithel, auch bei alten Leuten.“

Im Gegensatz zu Reinkes (1895) Versuchsdurchführung wurde im Experiment für diese Arbeit keine maximale Ödembildung der Stimmlippe angestrebt und daher jeweils nur die Menge von 0.01ml injiziert. Dabei variierte die tatsächlich injizierte Farbmenge aufgrund von retrograden Farbaustritten aus der Injektionswunde nach Herausziehen der Spritze. Dennoch zeigten alle Stimmlippen bereits bei Injektion von sehr geringer Farbmenge eine erkennbare Ödembildung mit unterschiedlichem Grad der Vorwölbung nach medial.

Mittels der angewandten Methode gelang der Nachweis einer Farbaussparung in einer Stimmlippe mit einer vorbestehenden polypösen Verdickung (Kehlkopf Nr. 12, s. S. 17). Dies lässt vermuten, dass es sich bei dieser Verdickung um eine abgegrenzte Struktur bzw. ein eigenes Kompartiment im Reinke-Raum handelt.

In kritischer Auseinandersetzung mit der für diese Arbeit angewandten Methode der Farbinjektion muss in Betracht gezogen werden, dass die durch den Druck der Injektion erzeugte Aufdehnung des Reinke-Raums bei der Ödembildung eine potentiell vorhandene Mikromembran reißen lassen könnte und diese somit weder durch eine Farbaussparung noch bei der Eröffnung des Reinke-Raums mehr nachweisbar wäre. Auch die Perforation mit der Nadelspitze einer solchen Mikromembran, wenn diese sich zufällig in der Nähe der Einstichstelle befände, muss als Argument gegen die angewendete Methode betrachtet werden. Ebenfalls denkbar erscheint eine Zerstörung einer Membran bei Eröffnung der Stimmlippe. So ist es denkbar, dass im Falle der Farbaussparung der polypösen Verdickung der rechten Stimmlippe des Kehlkopfes Nr. 12 (s. S. 17) die Eröffnung des Reinke-Raumes eine möglicherweise zunächst vorhandene Membran zerstört haben könnte, die zuvor den Farbübertritt in das polypöse Gewebe verhindert hatte, da es nach Eröffnung der Stimmlippe zum nachträglichen Anfärben der polypösen Veränderung kam. Eine weniger invasive Untersuchungsmethode wäre daher in Hinblick auf die mögliche Fragilität einer Mikromembran für deren Nachweis vorzuziehen.

Statistische Aussagen über die Häufigkeit und das Verhalten von Mikromembranen und Kompartimenten im Reinke-Raum lässt die durchgeführte Studie noch nicht zu. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven müssten folgen.

Für die Untersuchung eines großen Kollektivs erscheint die Methode jedoch vor dem Hintergrund der geringen Anzahl verfügbarer Spenderkehlköpfe und aufgrund des Aufwands, den die Exzision des Kehlkopfs und seine in Kapitel 2.1.1 geschilderte Präparation in Vorbereitung auf die Injektion bedeuten, weniger geeignet.

Es lässt sich daher der Schluss ziehen, dass, um zukünftig auch statistisch verwertbare Aussagen über das Vorkommen und Verhalten von Mikromembranen im Reinke-Raum treffen zu können, langfristig eine Methode etabliert werden muss, die sich durch eine geringere Invasivität als die in dieser Studie angewendeten Methode auszeichnet und den Reinke-Raum allezeit intakt lässt. Gleichzeitig wäre es vorteilhaft, wenn die Methode nebenwirkungsarm und in vivo praktikierbar wäre, da sich so oft größere Probandenkollektive gewinnen lassen.

Als Fazit lässt sich feststellen, dass das Vorkommen von Kompartimenten, insbesondere im Zusammenhang mit Pathologien der Stimmlippe, wie beispielsweise polypösen Veränderungen, möglich erscheint. Die Anwendung der in dieser Arbeit erprobten Methode an weiteren Stimmlippen mit vorbestehenden Pathologien wie beispielsweise Polyp, Ödem oder Knötchen könnte weitere wertvolle Erkenntnisse liefern.

5.2 Die literarischen Erkenntnisse

Die detaillierte Auseinandersetzung mit den literarischen Quellen zur Embryonal- und Fetalentwicklung des Kehlkopfes zeigt einige gravierende Probleme auf, die einen Vergleich beschriebener morphologischer Verhältnisse bei Embryos und Föten aus verschiedenen Studienkollektiven erschwert.

Eine Schwierigkeit stellt die für eine ausreichende Vergleichbarkeit nötige Zuordnung der Embryos zu einheitlichen Entwicklungsstadien, wie beispielsweise denen der Carnegie-Stadien dar, auf deren Notwendigkeit O’Rahilly und Tucker (1973) hinwiesen und die neben Körperlänge und geschätzten Alters des Embryos auch morphologische Kriterien wie den Entwicklungsstand der Augen oder Extremitäten berücksichtigen. Derartige Daten liegen jedoch für die meisten, teilweise sehr alten Studien, die für diese Arbeit aufgearbeitet wurden, nicht vor. Es finden sich im Gegenteil oft weder Informationen über das Zustandekommen geschätzter Alterseinstufungen noch wird präzise zwischen Konzeptionsalter und Gestationsalter unterschieden.

Hierzu ist anzumerken, dass sich bei der Untersuchung embryonaler Entwicklungsstadien heute grundsätzlich die Verwendung des Gestationsalters als zu ungenau erwiesen hat, da der 1. Tag der letzten Regelblutung, bei einer Zykluslänge von 28 Tagen, 14 Tage vor dem Empfängnisternin liegt und der Embryo dementsprechend bei einem Gestationsalter von einer Woche faktisch noch gar nicht existiert (O’Rahilly und Müller 2010). Andererseits ist aber, abgesehen von Fällen der künstlichen Befruchtungen, der Konzeptionszeitpunkt meist nicht genau zu eruieren.

Weitere Ungenauigkeiten birgt die Längenangabe des Embryos. Für aktuelle Publikationen findet für Embryos heute die sog. „Größte Länge“ („Greatest Length“, GL) nach O’Rahilly und Müller (1984a) Verwendung. Bei der Größenbestimmung von Embryos mit einer Achsenlänge kleiner als 18 – 22mm (Goldstein 1991) hat sich die bei Föten in der Sonographie üblicherweise angewandte Messung der sog. Scheitel-Steiß-Länge (SSL) als zu ungenau erwiesen, da bei Embryos aufgrund ihrer zeitweise starken „C-förmigen“ Krümmung, insbesondere während der Carnegie-Stadien 13 – 17, die SSL die tatsächliche Achsenlänge deutlich unterschreitet (Abb. 140).

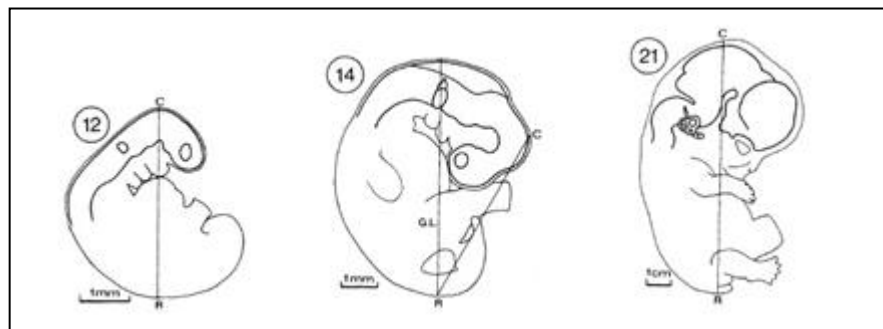


Abb. 140: Schematisierte Darstellung Embryos Carnegie-Stadium 12, 14 u. 21 mit Messachsen zur Längenermittlung, O’Rahilly und Müller (1984a) Fig. 3, S. 269.

Deutlicher Unterschied zwischen GL und SSL (CR, Crown-Rump-Length) im Carnegie-Stadium 14.

Diese Tatsache ist jedoch in älteren Publikationen nicht berücksichtigt worden und tatsächlich findet sich in alten Beschreibungen embryonaler Entwicklungsstadien häufig noch keine Information, ob es sich bei vorgelegter Längenangabe um GL, SSL oder SFL handelt.

Hinzu kommen weitere Ungenauigkeiten, die aus Schwierigkeiten resultieren, am post mortem-Präparat den Vertex zu bestimmen oder ein post mortem-Präparat mit starker Krümmung für die Längenmessung in ausreichende Streckung zu bringen (Magriples und Laitman 1987).

Neben der bereits geschilderten Sprachbarriere (vgl. S. 6), die heute den Zugriff vieler auf eigentlich besonders detaillierte Quellen in französischer Sprache (Soulié und Bardier 1907, Nicolas 1894) oder deutscher Sprache (Kallius 1897, Lisser 1911) erschwert, wird das vergleichende Studium der literarischen Quellen zusätzlich durch die uneinheitliche Terminologie relevanter embryonaler und fetaler Strukturen der Kehlkopfentwicklung, wie

beispielsweise des unpaaren Knorpelstücks des Schildknorpels oder der Anlage der Broyles-Sehne, erschwert. Die verschiedenen in den literarischen Quellen verwendeten Begriffe und ihr mutmaßlicher Ursprung wurden in dieser Arbeit aufgezeigt.

Zusätzlich muss bei der Bewertung aller Erkenntnisse aus Studien embryonaler und fetaler Entwicklungsstadien stets bedacht werden, dass sie sich auf zumeist nur wenige Präparate stützen und es sich dabei zudem um spontane oder induzierte Aborte handelt, die dementsprechend möglicherweise auch morphologische Defekte oder Abweichungen einer normalen Entwicklung aufweisen können und vielleicht gar nicht als Stellvertreter einer gesunden Entwicklung angesehen werden können. Der in der medizinischen Forschung übliche Anspruch, große Patienten-/Probandenkollektive einzubeziehen, ist in der embryologischen Forschung auch in modernen Studien ohnehin meist nicht erfüllbar, die zur Verfügung stehenden Präparate sind knapp.

Die Beschäftigung mit den Beschreibungen der sich bildenden Kehlkopfstrukturen zeigt, dass sich auf Höhe des 4. Schlundbogens, bzw. kaudal davon im mesenchymalen Gewebe, ausgehend von einer primitiven laryngealen Öffnung, die Strukturen des Kehlkopfes ausbilden. Der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs der Ausbildung der Schlundbögen auf die Kehlkopfentwicklung oder eine direkte zelluläre Herkunft des Kehlkopfes aus diesen liegt bis heute nicht vor. Dies gilt vor allem für die Stimmlippen, die schon Soulié und Bardier (1907, S. 222) nicht als Derivat der Schlundbögen einstufen: „...les cordes vocales [...] n'ont rien à faire avec les formations branchiales.“

Doch auch in Bezug auf die Entwicklung der Kehlkopfknorpel zeigte Walander (1950) auf, dass es sich bei den Schlundbögen um transiente Strukturen handelt, die bereits verschwunden sind, bevor Knorpelzellen im Bereich des Kehlkopfes nachweisbar sind. Dies muss ebenfalls für die Entwicklung der Lamina propria der Stimmlippe gelten.

Formulierungen, die eine embryonale Umwandlung einer Schlundbogenstruktur in bestimmte Strukturen des Kehlkopfes suggerieren sind heute, vor dem wissenschaftlichen Anspruch die Herkunft eines Gewebes auf molekularbiologischer Ebene nachzuweisen, ohnehin zu vermeiden, denn ein solcher Nachweis der embryonalen Herkunft der unterschiedlichen Gewebearten des Kehlkopfes existiert noch nicht.

Nodens (1988) Erkenntnisse über die Herkunft des Kehlkopfes aus dem lateralen Mesoderm basieren auf Zell-Transplantations-Experimenten an Küken-Embryos und ihre Übertragbarkeit auf andere Amnioten, wie Säugetiere oder gar den Menschen (s. S. 24) ist fraglich. Noden (1988) konnte zum einen keine Vorläuferzellen der Syrinx, dem Stimmorgan der Vögel, im lateralen Mesoderm nachweisen, zum anderen verfügen Vögel anatomisch über keinen Schildknorpel, so dass dessen embryonale Herkunft ohnehin vollkommen unklar bleibt

(Morris-Kay und Tan 1987, Noden 1991). Ähnliches gilt für die geschilderten Erkenntnisse über Gene, die die Segmentierung des Pharynx bei Zebrafischen beeinflussen (Piotrowski und Nüsslein-Volhard 2000), welche zwar, wie der Mensch, zu den Wirbeltieren zählen, aber sich sonst bezüglich ihrer pharyngealen Strukturen anatomisch grundlegend vom Menschen unterscheiden. Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Vorstellung von adulten Organsystemen als direkte Derivate eines oder mehrerer konkreter Schlundbogenpaare zumindest für das Gewebe kaudal des 3. Schlundbogens nicht mehr zeitgemäß ist. Sie wurde von den Fragen nach den an der Embryonalentwicklung von Organen beteiligten Zellpopulationen, deren Herkunft in Bezug auf die embryonalen Keimblätter und den dabei exprimierten Genen abgelöst.

Anhaltspunkte für Entwicklungsschritte der Kehlkopfentwicklung, die eine Kompartimentierung oder Mikromembranbildung im Reinke-Raum als kongenitale Malformation erklären können, fanden sich in den für diese Arbeit ausgewerteten literarischen Quellen nicht. Es konnte aufgezeigt werden, dass bis heute weder der genaue Ablauf der Ausbildung der einzelnen Schichten der Lamina propria der Stimmlippe, noch ihr genauer Entwicklungszeitpunkt als geklärt anzusehen sind. Sollte die von der japanischen Gruppe um Sato und Hirano (s. S. 93) vertretende Hypothese von der einschichtigen, uniformen Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen zutreffen, müsste eine Membranbildung im Reinke-Raum dementsprechend nicht als kongenitale Fehlbildung sondern als kindliche oder erworbene Entwicklungsstörung betrachtet werden.

Die bisher wenig beachtete und kaum zitierte Veröffentlichung von Nita et al. (2009) und die darin mittels Picrosirius-Färbung nachgewiesene kollagenen Mehrschichtigkeit der fetalen Stimmlippe (s. S. 84) stellt die langjährige und häufig zitierte Hypothese der japanischen Gruppe von einer uniformen, einschichtigen Lamina propria der Stimmlippe des Neugeborenen jedoch empfindlich in Frage (Abb. 141)

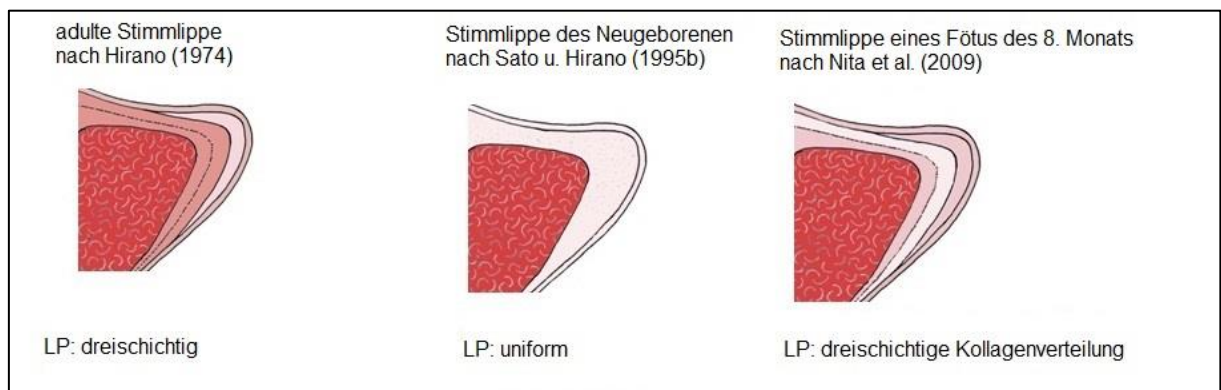


Abb. 141 Schematisierte Darstellung zum Vergleich der Hypothesen zum Aufbau der Lamina Propria (LP) der menschlichen Stimmlippe nach Hirano (1974), Sato und Hirano (1995b) und Nita et al. (2009).

Insbesondere da Studien, die sich mit Kollagen befassen, ohnehin alleine dadurch als unzuverlässig eingestuft werden könnten, da Kollagen innerhalb von nur 24 Stunden post mortem seine Antigenität verliert, so dass sich sein Nachweis schon wenige Stunden nach dem Tod als problematisch erweisen kann (Gray et al. 2000). Ob dies auch den Nachweis unterschiedlicher kollagener Schichten eines Gewebes negativ beeinflusst, ist nicht bekannt. Es sollte jedoch auch im Sinne einer kritischen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen von Ishii et al. (2000) bedacht werden, deren Studie ebenfalls zu einer der meist zitierten in Hinblick auf die Hypothese der Ausbildung einer Mehrschichtigkeit der Lamina propria der Stimmlippe erst ab dem Kindesalter zählt (vgl. S. 96).

Darüber hinaus lässt die Tatsache, dass bei Ishii et al. (2000) mittels der von ihnen verwendeten Methode der Rasterelektronenmikroskopie, im Gegensatz zu den erheblich älteren und in Bezug auf die technischen Möglichkeiten deutlich begrenzteren Studien von beispielsweise Nicolas (1894) oder Soulié und Bardier (1907), der Nachweis der Differenzierung der Maculae flavae anteriores und posteriores erst bei Kindern ab dem 1. Lebensjahr gelang, die Wahl der Methode bzw. deren Umsetzung und Ergebnisse in Zweifel ziehen.

Unabhängig vom Entwicklungszeitpunkt der Mehrschichtigkeit der Lamina propria der menschlichen Stimmlippe erscheint es plausibel, dass ihre Bildung von sternförmigen Fibroblasten („vocal fold stellate cells“) ausgeht, die die japanische Gruppe in den Macula flava der Stimmlippe nachweisen konnten (Sato et al. 2000, 2001a, 2003a, 2003b, Sato und Nakashima 2005). Diese Zellen weisen ähnliche Merkmale und eine ähnliche Fähigkeit zur Transdifferenzierung in Zellen von myofibroblastischem Charakter auf wie die hepatischen Sternzellen („Ito-Zellen“) der Leber, die von einigen Autoren als Stammzellen des Lebergewebes angesehen werden und als Produzenten von EZM u.a. bei der Leberfibrose eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen (Fuja et al. 2005, Sato et al. 2012b). Ein vergleichbarer Einfluss der Sternzellen der Macula flava der Stimmlippe u.a. auf Prozesse der Narbenbildung, Wundheilung und Fibrose der Stimmlippe werden diskutiert (Fuja et al. 2005). Volić et al. (2004) und Sakae et al. (2008) beschrieben ein exzessive Produktion von Bestandteilen der EZM als entscheidendes Korrelat des Reinke-Ödems. Es erscheint denkbar, dass diese von den Sternzellen ausgehen könnte.

Interpretierte man das Auftreten von Mikromembranen oder Kompartimenten im Reinke-Raum als eine besondere Form der Narbenbildung, wäre es auch vorstellbar, dass es, beispielsweise getriggert durch Phonotraumata, zu einer Transdifferenzierung der Sternzellen der Stimmlippe und zu einer exzessiven Kollagenproduktion und Membranbildung innerhalb des Reinke-Raums kommen könnte. In diesem Sinne wäre eine Membranbildung im Reinke-

Raum völlig unabhängig von der embryonalen oder kindlichen Kehlkopfentwicklung und in jedem Lebensalter denkbar. So ist beispielsweise aus der Wundheilung bekannt, dass v.a. mechanischer Stress in Geweben als Trigger für die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten fungiert (Tomasek et al. 2002).

5.3 Ausblick

Es werden weitere Studien nötig sein, die neue Anhaltspunkte über die embryonale gewebliche Herkunft und die Entwicklungsvorgänge der Kehlkopfstrukturen auf molekularbiologischer Ebene liefern. Aus ethischen Gründen und vor dem Hintergrund des Embryonenschutzgesetzes wären dabei Studien mit Methoden wie beispielsweise der In-Situ-Hybridisierung am ehesten an embryonalen Entwicklungsstadien von Ratten denkbar, deren Kehlkopfentwicklung Walander (1950) zufolge der menschlichen Kehlkopfentwicklung in wesentlichen Abläufen ähnelt.

Für eine Klärung von Zeitpunkt und Ablauf der Bildung der Mehrschichtigkeit der Lamina propria der Stimmlippe sind ebenfalls weitere Studien nötig. Diese müssen die Hypothese der japanischen Gruppe um Sato und Hirano (vgl. S. 93) von der postnatal zunächst einschichtigen Lamina propria der Stimmlippe vor dem Hintergrund der durch Nita et al. (2009) nachgewiesenen Mehrschichtigkeit und unter Berücksichtigung der durch Gray et al. (2000) aufgezeigten Problematik des post-mortalen Verlustes der Antigenität von Kollagen, überprüfen.

Besondere Aufmerksamkeit sollte darüber hinaus auch den durch die japanische Gruppe beschriebenen Sternzellen („stellate cells“) der Macula flava (Hirano et al. 1999, Sato et al. 2001a, 2003b, 2012b, Sato und Nakashima 2005, 2009) geschenkt werden, die als Kollagen produzierende Zellen für eine Bildung von Membranen kollagener Beschaffenheit verantwortlich sein könnten, unabhängig davon ob die Mikromembranbildung oder Kompartimentierung des Reinke-Raums pränatal als kongenitale Fehlbildung oder postnatal erworben beispielsweise im Zusammenhang mit Phonotraumata entsteht.

Das Vorkommen von Mikromembranen oder Kompartimenten erscheint nach Anwendung der Farbinjektionsmethode zumindest in Zusammenhang mit Pathologien der Stimmlippe, wie Stimmbandpolypen, möglich. Ob ein Vorkommen auch bei anderen benignen Pathologien der Stimmlippe, wie z.B. Knötchen oder Reinke-Ödem, inspektorisch unauffälligen Stimmlippen und in fetalen oder kindlichen Stadien möglich ist, wird durch weitere Studien zu klären sein.

Für den Nachweis von Mikromembranen im Reinke-Raum sollte eine Methode angestrebt werden, mit der sich der Reinke-Raum einerseits detailliert darstellen lässt und die sich andererseits durch geringere Invasivität auszeichnet, als die in dieser Arbeit angewandte

Injektionsmethode nach Reinke, damit der Reinke-Raum intakt bleibt und möglicherweise vorhandene Membranen oder Kompartimente nicht zerstört werden. Es ist nur bei einer nebenwirkungsarmen und in vivo praktizierbaren Methode denkbar, auch große Patientenkollektive zur Teilnahme an einer Untersuchung zum Feinbau des Reinke-Raums zu gewinnen. Dies gilt besonders für Untersuchungen an Früh- oder Neugeborenen, die weitere wichtige Erkenntnisse zum Entwicklungszeitpunkt der Mehrschichtigkeit der Lamina propria der Stimmlippe liefern könnten. Hier erscheint etwa die Anwendung von Hochfrequenz-Ultraschall denkbar, eine Methode mit der sich bereits Lamina propria und M. vocalis sicher voneinander unterscheiden lassen (Huang et al. 2007, Walsh et al. 2008). Ebenfalls vielversprechend ist die Methode der Optischen Kohärenztomographie (OCT), die im Gegensatz zum akustischen Bildgebungsverfahren der Sonografie Licht verwendet und mit der sich schon Läsionen wie Reinke-Ödem, Knötchen, Papillom, Zyste und Carcinom nachweisen und von gesundem Gewebe der Stimmlippe unterscheiden lassen (Wong et al. 2005, Klein 2006, Kraft et al. 2009, Kim et al. 2010). Ob auch Kompartimente oder Mikromembranen im Reinke-Raum mit dieser Technik darstellbar sind, wird in zukünftigen Studien zu prüfen sein.

6 Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit widmet sich dem strukturellen Bau des Reinke-Raums der Lamina propria der menschlichen Stimmlippe, der sich, entgegen bisher in der medizinischen Literatur verfügbarer Beschreibungen, im klinischen Alltag nicht immer als durchgehender Raum zeigt, sondern vereinzelt auch Kompartimente oder membranöse Trennstrukturen aufzuweisen scheint und dem, als Manifestationsort der häufigsten benignen Stimmlippenläsion, besondere klinische Bedeutung zukommt.

Im experimentellen Teil der Studie wurden, in Anlehnung an Reinkes Injektionsexperimente, Farbinjektion in den Reinke-Raum von 23 Stimmlippen verstorbener Spender zur Überprüfung der Durchgängigkeit dieser Schicht durchgeführt. Im Fall einer Stimmlippe konnte eine Farbaussparung im Bereich einer vorbestehenden polypösen Veränderung gezeigt werden, die vermuten lässt, dass es sich bei dieser Läsion um ein abgegrenztes Kompartiment im Reinke-Raum handelt.

Im Literaturteil der Studie wurden die relevanten Quellen zur prä- und postnatalen Entwicklung des Kehlkopfes zusammengetragen und geprüft, ob die in medizinischen Fachbüchern beschriebene embryonale Herkunft des Kehlkopfes aus zwei verschiedenen Schlundbogenpaaren – den 4. und 6. – eine Kompartimentierung des Reinke-Raums verursachen kann. Bei den Schlundbögen handelt es sich um transiente Strukturen, die zum Zeitpunkt der Ausbildung der Kehlkopfknorpel und der Mehrschichtigkeit der Lamina propria der Stimmlippen vermutlich bereits nicht mehr vorhanden sind. Ein Einfluss der Schlundbögen auf die Bildung der Stimmlippen oder Kompartimentierung des Reinke-Raums ist bisher nicht bekannt, ein Nachweis der zellulären Herkunft der menschlichen Stimmlippen aus einem embryonalen Gewebe existiert bisher nicht. Der genaue Zeitpunkt der Ausbildung der Mehrschichtigkeit der Stimmlippe ist ungeklärt und wird in einigen Studien als postnatale Entwicklung angesehen. Sternförmigen Zellen („stellate cells“) der Macula flava wird durch Synthese und Metabolismus von Bestandteilen der EZM eine maßgebliche Rolle bei der Ausbildung und Aufrechterhaltung der Mehrschichtigkeit der Lamina propria der Stimmlippe zugeschrieben. Ob sie auch bei der Bildung von Mikromembranen im Reinke-Raum eine Rolle spielen könnten, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt Spekulation. Für einen Nachweis derartiger Kompartimente sollten möglichst nebenwirkungsarme und in vivo praktikierbare Methoden herangezogen werden, die auch eine Durchführung an großen Patientenkollektiven und Früh- oder Neugeborenen zulassen. Insbesondere die Anwendung von Hochfrequenzultraschall und Optischer Kohärenztomographie (OCT) erscheinen diesbezüglich vielversprechend.

Literaturverzeichnis

Andrea M, Guerrier Y (1981) The anterior commissure of the larynx. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 6(4): 259 – 264.

Arnold F (1851) *Handbuch der Anatomie des Menschen*, Band 2.2. Freiburg i. Breisgau: Herder'sche Verlagshandlung, 1317 - 1318.

Aronson AE, Bless DM (2009) *Clinical voice disorders*, 4. Aufl. New York: Thieme Medical Publishers.

Awd Allah RS, Dkhil MA, Farhoud E (2009) Fibroblasts in the human vocal fold mucosa: an ultrastructural study of different age groups. *Singapore Med J* 50(2): 201 – 207.

Boseley ME, Hartnick CJ (2006) Development of the human true vocal fold: depth of cell layers and quantifying cell types within the lamina propria. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115(10): 784 – 788.

Branski R, Saltman B, Sulica L, Szeto H, Duflo S, Felsen D, Kraus D (2009) Cigarette smoke and reactive oxygen species metabolism: Implications for the pathophysiology of Reinke's edema. *Laryngoscope* 119(10): 2014 – 2018.

Buhler BR, Sennes LU, Mauad T, Melo ECM, Silva LF, Saldiva PH (2008) Collagen fiber and versican distribution within the lamina propria of fetal vocal folds. *Laryngoscope* 118(2): 371 – 374.

Bühler BR, Sennes LU, Tsuji DH, Mauad T, Ferraz da Silva L, Saldiva PH (2011) Collagen type I, collagen type III and versican in vocal fold lamina propria. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137(6): 604 – 608.

Butler JE, Hammond TH, Gray SD (2001) Gender-related differences in hyaluronic acid distribution in the human vocal fold. *Laryngoscope* 111(5): 907 – 911.

Campos Bañales ME, Pérez Piñero B, Rivero J, Ruíz Casal E, López Aguado D (1995) Histological structure of the vocal fold in human larynx. *Acta Otolaryngol* 115(5): 701 – 704.

Cohen SR, Perelman N, Mahnovski V, Nimni ME, Cheung DT (1993) Whole organ evaluation of collagen in the developing human larynx and adjoining anatomic structures (hyoid and trachea). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102(9): 655 – 659.

Cohen SM, Dupont WD, Courey MS (2006) Quality-of-life impact of non-neoplastic voice disorders: a meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115(2): 128 – 34.

Couly GF, Coltey PM, Le Douarin NM (1992) The developmental fate of the cephalic mesoderm in quail-chick chimeras. *Development* 114: 1 – 15.

Couly GF, Cotey PM, Le Douarin NM (1993) The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development* 117: 409 – 429.

Coyle SM, Weinrich BD, Stemple JC (2001) Shifts in relative prevalence of laryngeal pathology in a treatment-seeking population. *J Voice* 15(3): 424 – 440.

Czerwonka L, Jiang JJ, Chao T (2008) Vocal nodules and edema may be due to vibration-induced rises in capillary pressure. *Laryngoscope* 118(4): 748 – 752.

- De Campos D, Ellwanger JH, Da Costa Rosa JP, Dos Santos IP, Corbellini RO, Hoelscher RH, Bagatini, PB, Jotz GP, Xavier LL** (2013) Morphology of fetal vocal fold and associated structures. *J Voice* 27(1): 5 – 10.
- Dikkers FG, Nikkels PG** (1995) Benign lesions of the vocal folds: histopathology and phonotrauma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104(9 Pt 1): 698 – 703.
- Drews U** (2006) *Taschenatlas Embryologie*. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 40.
- Dubois E** (1886) Zur Morphologie des Larynx. *Anat Anz* 1: 178 – 186.
- Eckel HE, Sprinzl GM, Sittel C, Koebke J, Damm M, Stennert E** (2000) Zur Anatomie von Glottis und Subglottis beim kindlichen Kehlkopf. *HNO* 48(7): 501 – 507.
- Fayoux P, Devisme L, Merrot O, Chevalier D, Gosselin B** (2004) Histologic structure and development of the laryngeal macula flava. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113(6): 498 – 504.
- Feldmann H** (2001) Die Diagnostik und Therapie der Kehlkopfkrankheiten in der Geschichte der Medizin. *Laryngorhinootologie* 80: 283 – 289.
- Frazer JE** (1910) The development of the larynx. *J Anat Physiol* 44(Pt 2): 156 – 191.
- Fuja TJ, Probst-Fuja MN, Titze IR** (2005) Transdifferentiation of vocal-fold stellate cells and all-trans retinol-induced deactivation. *Cell Tissue Res* 322(3): 417 – 424.
- Gerhardt C** (1860) Die gelben Flecke der Stimmbänder. *Virchows Arch* 19(3-4): 435 – 438.
- Goerttler K** (1950) Die Anordnung, Histologie und Histogenese der quergestreiften Muskulatur im menschlichen Stimmband. *Anat Embryol (Berl)* 115(4): 352 – 401.
- Goldstein SR** (1991) Embryonic untrasonographic measurements: crown-rump length revisited. *Am J Obstet Gynecol* 165(3): 497 – 501.
- Gray H** (1918) *Anatomy of the human body*, 20. Aufl. Philadelphia, New York: Lea & Febiger, 1103.
- Gray SD** (2000) Cellular physiology of the vocal folds. *Otolaryngol Clin North Am* 33(4): 679 – 697.
- Gray SD, Titze IR, Chan R, Hammond TH** (1999) Vocal fold proteoglycans and their influence on biomechanics. *Laryngoscope* 109(6): 845 – 854.
- Gray SD, Titze IR, Alipour F, Hammond TH** (2000) Biomechanical and histologic observations of vocal fold fibrous proteins. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109(1): 77 – 85.
- Hajek M** (1891) Anatomische Untersuchungen über das Larynxödem. *Langenbecks Arch Surg* 42: 46 – 93.
- Hartnick CJ, Rehbar R, Prasad V** (2005) Development and maturation of the pediatric human vocal fold lamina propria. *Laryngoscope* 115(1): 4 – 15.
- Henle J** (1866) *Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen*, Bd. II, Eingeweidelehre. Braunschweig: Vieweg.
- Herrington-Hall BL, Lee L, Stemple JC, Niemi KR, Miller McHone M** (1988) Description of laryngeal pathologies by age, sex and occupation in a treatment-seeking sample. *J Speech Hear Disord* 53: 57 – 64.

- Hirano M** (1974) Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. *Folia Phoniatr* 26(2): 89 – 94.
- Hirano M** (1975) Phonosurgery. Basic and clinical investigations. *Otologia (Fukuoka)* 21 (Suppl 1): 239 – 260.
- Hirano M** (1981) Structure of the vocal fold in normal and disease states. Anatomical and physical studies. In: CL Ludlow, M O'Connell Hart (Hrsg.) *Proceedings of the conference on the assessment of vocal pathology (ASHA Reports 11)*. Rockville, Maryland: The American Speech-Language-Hearing Association, 11 – 30.
- Hirano M** (1991) Phonosurgical anatomy of the larynx. In: CN Ford, DM Bless (Hrsg.) *Phonosurgery: Assessment and surgical management of voice disorders*. New York: Raven Press Ltd, 25 – 41.
- Hirano M, Kakita Y** (1985) Cover-body theory of vocal fold vibration. In: RG Daniloff (Hrsg.) *Speech science. Recent advances*. San Diego, California: College-Hill Press, 1 – 46.
- Hirano M, Kurita S, Nakashima T** (1983) Growth, development and aging of human vocal folds. In: DM Bless, JH Abbs (Hrsg.) *Vocal fold physiology: Contemporary research and clinical issues*. San Diego, California: College-Hill Press, 22 – 43.
- Hirano M, Sato K, Nakashima T** (1999) Fibroblasts in human vocal fold mucosa. *Acta Otolaryngol*: 119(2): 271 – 276.
- His W** (1885) *Anatomie menschlicher Embryonen, III. Zur Geschichte der Organe*. Leipzig: Vogel.
- Hočevár-Boltežar I, Radšel Z, Žargi M** (1997) The role of allergy in the etiopathogenesis of laryngeal mucosal lesions. *Acta Otolaryngol Suppl* 527: 134 – 137.
- Hopp ES** (1955) The development of the epithelium of the larynx. *Laryngoscope* 65(7): 475 – 499.
- Huang CC, Sun L, Dailey SH, Wang SH, Shung KK** (2007) High frequency ultrasonic characterization of human vocal fold tissue. *J Acoust Soc Am* 122(3): 1827 – 1832.
- Ishii K, Yamashita K, Akita M, Hirose H** (2000) Age-related development of the arrangement of connective tissue fibers in the lamina propria of the human vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109(11): 1055 – 1064.
- Imhofer R** (1905) Die elastischen Einlagerungen am Vorderende der Stimmbänder. *Z Heilkunde* 26: 176 – 187.
- Junqueira LCU, Cossermelli W, Brentani R** (1978) Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. *Arch Histol Jpn* 41(3): 267 – 274.
- Junqueira LCU, Bignolas G, Brentani R** (1979) Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J* 11(4): 447 – 455.
- Kallius E** (1897) Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Kehlkopfes. *Anatomische Hefte* 9(1-3): 301 – 363.
- Kim KH, Burns JA, Bernstein JJ, Maguluri GN, Park BH, de Boer JF** (2010) In vivo 3D human vocal fold imaging with polarization sensitive optical coherence tomography and a MEMS scanning catheter. *Opt Express* 18(14): 14644 – 14653.

- Klein AM, Pierce MC, Zeitels SM, Anderson RR, Kobler JB, Shishkov M, de Boer JF** (2006) Imaging the human vocal folds in vivo with optical coherence tomography: a preliminary experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115(4): 277 – 284.
- v. Kölliker A** (1897) *Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Thiere*, 2. Aufl. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann, 868.
- Kolesch D, Krämer S** (2006) *Stimme*. Frankfurt am Main: Suhrkamp Verlag, 7 – 9.
- Kraft M, Glanz H, von Gerlach S, Wisweh H, Lubatschowski H, Arens C** (2010) Morphologische Klassifikation des Reinke-Ödems mittels optischer Kohärenztomographie. *Laryngorhinootologie* 89: 224 – 227.
- Kutta H, Knipping S, Claassen H, Paulsen F** (2007) Update Larynx: funktionelle Anatomie unter klinischen Gesichtspunkten. Teil 1: Entwicklung Kehlkopfskelett, Gelenke, Stimmlippenansatz, Muskulatur. *HNO* 55(7): 583 – 598.
- Larsen WJ** (1993) *Human embryology*. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone.
- Le Lièvre CS, Le Douarin NM** (1975) Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimeric quail and chick embryos. *J Embryol Exp Morphol* 34(1): 125 – 154.
- Lewis DD** (1905) The elastic tissue of the human larynx. *Am J Anat* 4(2): 175 – 191.
- Lisser H** (1911) Studies on the development of the human larynx. *Am J Anat* 12(1): 27 – 66.
- Longfellow HW** (1859) *Hyperion, a Romance*, 21. Aufl. Boston: Ticknor and Fields.
- López Ramón y Cajal C** (1996) Description of human fetal laryngeal functions: phonation. *Early Hum Dev* 45(1-2): 63 – 72.
- v. Luschka, H** (1871) *Der Kehlkopf des Menschen*. Tübingen: Verlag der H. Laupp'schen Buchhandlung.
- Madruga de Melo ECM, Lemos M, Filho JAX, Sennes LU, Nascimento Saldiva PH, Tsuji DH** (2003) Distribution of collagen in lamina propria of the human vocal fold. *Laryngoscope* 113(12): 2187 – 2191.
- Magriples U, Laitman JT** (1987) Developmental change in the position of the fetal human larynx. *Am J Phys Anthropol* 72(4): 463 – 472.
- Marcotullio D, Magliulo G, Pezone T** (2002) Reinke's edema and risk factors: clinical and histopathologic aspects. *Am J Otolaryngol* 23(2): 81 – 84.
- Mayer C** (1826) Über die menschliche Stimme und Sprache. In: JF Meckel (Hrsg.) *Archiv für Anatomie und Physiologie*. Leipzig: Voss, 188 – 227.
- Mayet A** (1962) Die postnatalen Veränderungen des menschlichen Stimmbandgerüsts. *Anat Embryol (Berl)* 123: 1 – 8.
- Miller JL, Sonies BC, Macedonia C** (2003) Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation. *Early Hum Dev* 71(1): 61 – 87.

- Moore KL** (1988) *The developing human: clinically oriented embryology*. 4. Aufl. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders.
- Moore KL, Persaud TVN** (2007) *Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*. 5. Aufl. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer.
- Morriss-Kay G, Tan S-S** (1987) Mapping cranial neural crest cell migration pathways in mammalian embryos. *Trends Genet* 3(9): 257-261.
- Müller F, O’Rahilly R, Tucker JA** (1985) The human larynx at the end of the embryonic period proper: 2. The laryngeal cavity and the innervations of its lining. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94(6 Pt 1): 607 – 617.
- Nicolas A** (1894) Recherches sur le développement de quelques éléments du larynx humain. *Bibliographie anatomique*. 2: 176 – 190.
- Nicolas A** (1898) Appareil respiratoire: larynx, trachée, poumons, plèvres. In: P. Poirer, A. Charpy, A. Nicolas, A. Prenant, P. Jacques (Hrsg.) *Traité d’anatomie humaine* Tome 4, Fascicule 2. Paris: Masson et Cie, 393 – 556.
- Nita LM, Battlehner CN, Ferreira MA, Imamura R, Sennes LU, Caldini EG, Tsuji DH** (2009) The presence of a vocal ligament in fetuses: a histochemical and ultrastructural study. *J Anat* 215(6): 692 – 697.
- Noback GJ** (1923) The developmental topography of the larynx, trachea and lungs in the fetus, new-born, infant and child. *Am J Dis Child* 26(6): 515 – 533.
- Noden DM** (1983a) The embryonic origins of avian cephalic and cervical muscles and associated connective tissues. *Am J Anat* 168: 257 – 276.
- Noden DM** (1983b) The role of the neural crest in patterning of avian cranial skeletal, connective and muscle tissues. *Dev Biol* 96: 144 – 165.
- Noden DM** (1986) Origins and patterning of craniofacial mesenchymal tissues. *J Craniofac Genet Dev Biol*, Supplement 2: 15 – 31.
- Noden DM** (1988) Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development* 103, Supplement: 121 – 140.
- Noden DM** (1991) Vertebrate craniofacial development: the relation between ontogenetic process and morphological outcome. *Brain Behav Evol* 38(4-5): 190-225.
- Noden DM, Trainor PA** (2005) Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat* 207: 575 – 601.
- O’Rahilly R, Müller F** (1984a) Embryonic length and cerebral landmarks in staged human embryos. *Anat Rec* 209: 265 – 271.
- O’Rahilly R, Müller F** (1984b) Chevalier Jackson lecture. Respiratory and alimentary relations in staged human embryos. New embryological data and congenital anomalies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93: 421 – 429.
- O’Rahilly R, Müller F** (1987) *Developmental stages in human embryos including a revision of Streeter’s “horizons” and a survey of the Carnegie Collection* [online im Internet]. Carnegie Institution of Washington Publication 637. URL: <http://www.ehd.org/developmental-stages/stage0.php> [Abgerufen: 14.09.2013, 15:33]

- O’Rahilly R, Müller F** (1999) *Embryologie und Teratologie des Menschen*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber Verlag.
- O’Rahilly R, Müller F** (2010) Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs* 192(2): 73 – 84.
- O’Rahilly R, Tucker JA** (1973) The early development of the larynx in staged human embryos, Part I: Embryos of the first five weeks. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 82 Supplement 7: 1 – 27.
- Paulsen F, Tillmann B** (1996) Struktur und Funktion des ventralen Stimmbandansatzes. *Laryngol Rhinol Otol* 75: 590 – 596.
- Pexsters A, Daemen A, Bottomley C, Van Schoubroeck D, De Catte L, De Moor B, D’Hooghe T, Lees C, Timmerman D, Bourne T** (2010) New crown-rump length curve based on over 3500 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35(6): 650 – 655.
- Piotrowski T, Nüsslein-Volhard C** (2000) The endoderm plays an important role in patterning the segmented pharyngeal region in zebrafish (*Danio rerio*). *Dev Biol* 225(2): 339 – 356.
- Prades JM, Dumollard JM, Duband S, Timoshenko A, Richard C, Dubois MD, Martin C, Peoc’h M** (2010) Lamina propria of the human vocal fold: histomorphometric study of collagen fibers, *Surg Radiol Anat* 32(4): 377 – 382.
- Preuss F, Fricke W, Vogel HJ** (1975) Keine Corpora sesamoidea laryngis bei Mensch und Tier. *Acta Anat* 91: 283 – 291.
- Rambaud A, Renault C** (1864a) *Origine et développement des os*. Paris: Chamerot, 245 – 249.
- Rambaud A, Renault C** (1864b) *Origine et développement des os. Atlas (28 Farbtafeln)*. Paris: Chamerot.
- Reinke F** (1895) Untersuchungen über das menschliche Stimmband. *Fortschr Med* 12: 469 – 478.
- Reinke F** (1897) Über die funktionelle Struktur der menschlichen Stimmlippe mit besonderer Berücksichtigung des elastischen Gewebes. *Anatomische Hefte* 9: 103 – 116.
- Reiß M** (2009) *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer.
- Rosenberg TL, Schweinfurth JM** (2009) Cell density of the lamina propria of neonatal vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 118(2): 87 – 90.
- Roy N, Merrill RM, Gray SD, Smith EM** (2005) Voice disorders in the general population: prevalence, risk factors, and occupational impact. *Laryngoscope* 115(11): 1988 – 1995.
- Roy N, Stemple J, Merrill RM, Thomas L** (2007) Epidemiology of voice disorders in the elderly: preliminary findings. *Laryngoscope* 117(4): 628 – 633.
- Rucci L, Gammarota L, Borghi Cirri MB** (1996) Carcinoma of the anterior commissure of the larynx: I. Embryological and anatomic considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105(4): 303 – 308.

- Rucci L, Gammarota L, Simonetti L, Borghi Cirri MB** (1998) TNM glottic: role of the vocal muscle, arytenoids cartilage, and inferior paraglottic space in impaired vocal cord mobility (T2). An embryological and clinical study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107(12): 1038 – 1045.
- Rucci L, Romagnoli P, Casucci A, Ferlito A** (2004) Embryological study of the glottic site and clinical implications. *Oral Oncol* 40(10): 1017 – 1025.
- Sadler TW** (2008) *Medizinische Embryologie*. 11. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, Mauad T, Saldiva PH, Tsuji DH** (2008) Disarrangement of collagen fibers in Reinke's edema. *Laryngoscope* 118(8): 1500 – 1503.,
- Sañudo JR, Domenech-Mateu JM** (1990) The laryngeal primordium and epithelial lamina: A new interpretation. *J Anat* 171: 207 – 222.
- Sato K, Hirano M** (1995a) Histologic investigation of the macula flava of the human vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104(2): 138 – 143.
- Sato K, Hirano M** (1995b) Histologic investigation of the macula flava of the human newborn vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104(7): 556 – 562.
- Sato K, Nakashima T** (2005) Vitamin A-storing stellate cells in the human newborn vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114(7): 517 – 524.
- Sato K, Nakashima T** (2009) Stellate cells in the human child vocal fold macula flava. *Laryngoscope* 119(1): 203 – 210.
- Sato K, Hirano M, Nakashima T** (2000) Comparative histology of the maculae flavae of the vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109(2): 136 – 140.
- Sato K, Hirano M, Nakashima T** (2001a) Stellate cells in the human vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110(4): 319 – 325.
- Sato K, Hirano M, Nakashima T** (2001b) Fine structure of the human newborn vocal fold mucosae. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110(5 Pt 1): 417 – 424.
- Sato K, Hirano M, Nakashima T** (2003a) 3D structure of the macula flava in the human vocal fold. *Acta Otolaryngol* 123(2): 269 – 273.
- Sato K, Hirano M, Nakashima T** (2003b) Vitamin A-storing stellate cells in the human vocal fold. *Acta Otolaryngol* 123(1): 106 – 110.
- Sato K, Sakamoto K, Nakashima T** (2006) Expression and distribution of CD44 and hyaluronic acid in human vocal fold mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115(10): 741 – 748.
- Sato K, Nakashima T, Nonaka S, Harabuchi Y** (2008) Histopathologic investigation of the unphonated human vocal fold. *Acta Otolaryngol* 128: 694 – 701.
- Sato K, Umeno H, Nakashima T** (2010a) Functional histology of the Macula flava in the human vocal fold – Part 1: Its role in the adult vocal fold. *Folia Phoniatr Logop* 62(4): 178 – 184.
- Sato K, Umeno H, Nakashima T** (2010b) Functional histology of the Macula flava in the human vocal fold – Part 2: Its role in the growth and development of the vocal fold. *Folia Phoniatr Logop* 62(6): 263 – 270.

Sato K, Umeno H, Ono T, Nakashima T (2011) Histopathologic study of human vocal fold mucosa unphonated over a decade. *Acta Otolaryngol* 131(12): 1319 – 1325.

Sato K, Umeno H, Nakashima T, Nonaka S, Harabuchi Y (2012a) Histopathologic investigations of the unphonated human child vocal fold mucosa. *J Voice* 26(1): 37 – 43.

Sato K, Umeno H, Nakashima T (2012b) Vocal fold stellate cells in the human macula flava and the diffuse stellate cell system. *Ann Otol Rhino Laryngol* 121(1): 51 – 56.

Schottelius M (1879) *Die Kehlkopf-Knorpel: Untersuchungen über deren physiologische und pathologische Textur-Veränderungen*. Wiesbaden: Bergmann, 7.

Schweinfurth JM, Thibeault SL (2008) Does hyaluronic acid distribution in the larynx relate to the newborn's capacity for crying? *Laryngoscope* 118(9): 1692 – 1699.

Seiter G (1956) Embryologie comparée des cordes vocales. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 77 (Suppl): 408 – 413.

Soulié A, Bardier E (1907) Recherches sur le développement du larynx chez l'homme. *Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux* 43: 137 – 240.

Subotić R, Večerina S, Kranjina Z, Hirano M, Kurita S (1984) Histological structure of vocal fold lamina propria in foetal larynx. *Acta Otolaryngol* 97: 403 – 406.

Symington J (1885) On the relations of the larynx and trachea to the vertebral column in the foetus and child. *J Anat Physiol* 19(3): 286 – 291.

Symington J (1899) The cartilages of the monotreme larynx. *J Anat Physiol* 34(1): 90 – 100.

Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA (2002) Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 349 – 363.

Toohill RJ, Kuhn JC (1997) Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 103(5) Supplement 1: 100S – 106S.

Trainor PA, Tan SS, Tam PPL (1994) Cranial paraxial mesoderm: regionalization of cell fate and impact on craniofacial development in mouse embryos. *Development* 120: 2397 – 2408.

Tucker HM (1993) *The larynx*, Second Edition. New York: Thieme Medical Publishers.

Tucker JA (1990) Development of the human air and food passages. In: CD Bluestone (Hrsg.) *Pediatric otolaryngology* 2nd Ed. Philadelphia: Saunders, 1041 – 1054.

Tucker JA (1996) Development of the human air and food passages. In: MP Fried (Hrsg.) *The Larynx. A multidisciplinary approach*. 2nd Ed. St. Louis: Mosby. 15 – 24.

Tucker JA, O'Rahilly R (1972) Observations on the embryology of the human larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81(4): 520 – 523.

Tucker JA, Tucker GF (1975) Some aspects of fetal laryngeal development. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84(1 Pt 1): 49 – 55.

Tucker JA, Vidic B, Tucker GF, Stead J (1976) Survey of the development of laryngeal epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85 Supplement 30(5 Pt 2): 1 – 16.

- Tucker JA, Tucker G, Vidić B** (1978) Clinical correlation of anomalies of the supraglottic larynx with the staged sequence of normal human laryngeal development. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 87(5 Pt 1): 636 – 644.
- Valentin G** (1835) *Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen mit vergleichender Rücksicht der Entwicklung der Säugethiere und Vögel*. Berlin: August Rücker, 498.
- Van Houtte E, Van Lierde K, D’Haeseleer E, Claeys S** (2010) The prevalence of laryngeal pathology in a treatment-seeking population with dysphonia. *Laryngoscope* 120(2): 306 – 312.
- Večerina-Volić S, Hirano M, Karović-Krželj** (1988) Macula flava in the vocal fold of the human fetus. *Acta Otolaryngol* 105(1-2): 144 – 148.
- Verdolini K, Ramig LO** (2001) Review: occupational risks for voice problems. Logopedics, Phoniatrics, *Vocology* 26(1): 37 – 46.
- Vilkman E** (2000) Voice problems at work: a challenge for occupational safety and health arrangement. *Folia Phoniatr Logop* 52: 120 – 125.
- Volić VS, Klapan I, Seiwerth S, Ibrahimpašić T** (2004) Extracellular matrix of Reinke’s space in some pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 124(4): 505 – 508
- Walander A** (1950) Prenatal development of the epithelial primordium of the larynx in rat. *Acta Anat* 10 Supplement 13: 1 – 140.
- Walsh CJ, Heaton JT, Kobler JB, Szabo TL, Zeitels SM** (2008) Imaging of the calf vocal fold with high-frequency ultrasound. *Laryngoscope* 118(10): 1894 – 1899.
- Wendler J** (1997) Stimmstörungen. Schwerpunkte der Diagnostik und Therapie. *Laryngorhinootologie* 76(5): 327 – 331.
- Wind J** (1970) *On the phylogeny and the ontogeny of the human larynx: A morphological and functional study*. Groningen: Wolters-Noordhoff Publishing.
- Wong BJ, Jackson RP, Guo S, Ridgway JM, Mahmood U, Su J, Shibuya TY, Crumley RL, Gu M, Armstrong WB, Chen Z** (2005) In vivo optical coherence tomography of the human larynx: normative and benign pathology in 82 patients. *Laryngoscope* 115(11): 1904 – 1911.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Übersicht über die durchgeführten Injektionen	21
--	----

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung Stimmlippe im Frontalschnitt nach dem „Body-Cover-Model“, Hirano (1991) Fig. 7, S. 30.	2
Abb. 2: Schematisierte Darstellung Kehlkopf mit Insertionselementen der Stimmlippen im Transversalschnitt.	3
Abb. 3: Foto 31 Tage alter Embryo mit Nummerierung d. Schlundbögen u. schematisierter Querschnitt auf Höhe der im Foto markierten Schnittebene, Larsen (1993) Fig. 12-4. C u. D, S. 319.	5
Abb. 4: Subepithelial kompartimentierte Lamina propria bei chirurgischer Eröffnung der Stimmlippe.	6
Abb. 5: Zeichnung Frontalschnitt Stimmlippe mit künstlich erzeugtem subepitheliale Ödem, Reinke (1895) Fig. 2, S. 472.	7
Abb. 6: Schematisierte Darstellung Farbinjektion in den Reinke-Raum einer kompartimentierten Stimmlippe im Frontalschnitt.	8
Abb. 7: Schematisierte Darstellung nicht-kompartimentierte Stimmlippe im Frontalschnitt mit Farbödem.	8
Abb. 8: Schematisierte Darstellung Mediansagittalschnitt durch den Pharynx.	10
Abb. 9: Kehlkopfpräparat mit den für das Experiment abpräparierten Strukturen.....	10
Abb. 10: In Zwinde fixierter, präparierter Kehlkopf.	11
Abb. 11: Makroskopische Untersucherperspektive auf die Glottis eines präparierten Kehlkopfes.	11
Abb. 12: Schematisierte Darstellung mikroskopische Sicht auf die Stimmlippen bei der Inspektion.	12
Abb. 13: Injektionskanüle, Spitze für das Experiment um ca. 10° gebogen.....	13
Abb. 14: Schematisierte Darstellung Injektionsposition.	13
Abb. 15: Schematisierte Darstellung Farbinjektion in den Reinke-Raum.	13
Abb. 16: Schematisierte Darstellung Stimmlippe mit Farbödem im Reinke-Raum nach Farbinjektion.	14
Abb. 17: Schematisierte Darstellung Eröffnung der Stimmlippe mittels Skalpell.	14
Abb. 18: Schematisierte Darstellung Begutachtung der Farbverteilung im Gewebe.	14
Abb. 19: Mikroskopische Sicht Stimmlippen Kehlkopf Nr. 12 mit multiplen Pathologien.	15
Abb. 20: Mikroskopische Sicht, Beispiele unterschiedlicher Grad der Vorwölbung des Farbödems.	16
Abb. 21: Mikroskopische Sicht inhomogene Farbverteilung nach Farbinjektion in den Reinke-Raum der linken Stimmlippe bei vorbestehenden hyper- und dysplastischen Epithelveränderungen, Kehlkopf Nr. 12.	17
Abb. 22: Mikroskopische Sicht Farbausparung (Pfeil) der polypösen Verdickung nach Farbinjektion in den Reinke-Raum, Kehlkopf Nr. 12.	17
Abb. 23: Mikroskopische Sicht angefärbte polypöse Verdickung, rechte Stimmlippe nach Eröffnung des Reinke-Raums, Kehlkopfes Nr. 12.	18
Abb. 24: Vergleich zeichnerische Darstellungen embryonaler Schlund, His (1885) Fig. 43, S. 65, Moore und Persaud (2007) Fig. 10.24A, S. 243, Sadler (2008) Fig. 17.14a, S. 366.	22
Abb. 25: Graphische Übertragung Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien an Vögeln und Amphibien zur embryonalen Herkunft kranialer skelettaler Strukturen beim Menschen, Noden (1988) Fig. 3, S. 124.	24
Abb. 26: Schnitt Pharynx, Embryo Carnegie-Stadium 9, 3. Woche, 1,38mm L, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 5, o.S.	26
Abb. 27: Transversalschnitt Schlund kaudal der 4. Schlundtasche, Embryo Carnegie-Stadium 11, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 1C, S. 210.	27
Abb. 28: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell 5mm Embryo, Frazer (1910) Fig. 1, S. 157.	27
Abb. 29: Zeichnerische Darstellung Schlund, Embryo 30 Tage alt, Gray (1918) Fig. 981, S. 1103.	28
Abb. 30: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell 7,5mm Embryo, Frazer (1910) Fig. 3, S. 11.	28
Abb. 31: Zeichnerische Darstellung Schlund, Embryo 5mm, His (1885) Fig. 43, S. 65.	29

Abb. 32: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell Embryo 8mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 2, Tafel X.	29
Abb. 33: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell 8,5mm Embryo, Frazer (1910) Fig. 4A, S. 160.	30
Abb. 34: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt auf Höhe der 3. Schlundtasche (Fig. 14) u. 4. Schlundtasche (Fig. 15), Embryo 8mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 14 u. 15, Tafel XI.	30
Abb. 35: Skizzenhafter Vergleich der von Soulié und Bardier (1907) in ihrer Fig. 14 und Fig. 15 (Abb. 34) dargestellten offenen und geschlossenen laryngealen Rinne.	30
Abb. 36: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 28 – 29 Tage alt, Kallius (1897) Fig. 6, Tafel XXIV/XXV.	31
Abb. 37: Transversalschnitt Schlund, Embryo 8mm SSL, Wind (1970) Fig. 43, S. 93.	32
Abb. 38: Transversalschnitte auf Höhe der 4. Schlundtaschen und kaudal davon, Embryo Carnegie-Stadium 15, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 5C u. D, S. 214.	32
Abb. 39: Zeichnerische Darstellung Schlund, Rekonstruktionsmodell 12mm Embryo, Frazer (1910) Fig. 5, S. 161.	33
Abb. 40: Sagittalschnitt durch die epitheliale Lamina, 8,1mm Embryo, Carnegie-Stadium 16, Markierungen eingefügt, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 11, o.S.	33
Abb. 41: Skizzenhafte Erläuterung der von Tucker und O’Rahilly (1972) in ihrer Fig. 11 (Abb. 40) dargestellten anatomischen Verhältnisse.	33
Abb. 42: Transversalschnitte auf Höhe der 3. Schlundtaschen und kaudal der 4. Schlundtaschen, Embryo Carnegie-Stadium 16, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 6B u. C, S. 215.	34
Abb. 43: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 28 – 29 Tage alt, Kallius (1897) Fig. 5, Tafel XXIV/XXV.	34
Abb. 44: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Schlund, Embryo 10,5mm, Lisser (1911) Fig. 2, S. 37.	35
Abb. 45: Vergleich Medianschnitte Schlund, Rekonstruktion Embryo 28 – 29 Tage alt u. Embryo 40 – 42 Tage alt, Kallius (1897) Fig. 1. u. 2, Tafel XXIV/XXV.	35
Abb. 46: Zeichnerische Darstellung T-förmige Larynxöffnung, Rekonstruktion Embryo 40 – 42. Tage alt, Kallius (1897) Fig. 17, Tafel XXVI.	36
Abb. 47: Zeichnerische Darstellung T-förmige Larynxöffnung, Frazer (1910) Fig. 14, S. 174.	36
Abb. 48: Zeichnerische Darstellung Konformationsänderung Larynxöffnung von Y-Form zu T-Form, Frazer (1910) Fig. 13, S. 173.	37
Abb. 49: Zeichnerische Darstellung Ausbildung embryonale Larynxhöhle anhand von Medianschnitten, Frazer (1910) Fig. 12a, S. 171.	37
Abb. 50: Schematische Darstellung Entwicklung Pharynx und Larynx Carnegie-Stadium 16, O’Rahilly und Müller (1984b) Fig. 5, S. 424.	38
Abb. 51: Schematisierte Darstellung Bildung der laryngealen Räume, Müller et al. (1985) Fig. 1A – C, S. 608.	38
Abb. 52: Vergleich Schematisierte Darstellung und mikroskopisches Foto Medianschnitt Hals, Embryo Carnegie-Stadium 19, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 3. u. 13 (Bildausschnitt), o.S.	40
Abb. 53: Bildausschnitte Transversalschnitte Schlund, Embryo 21mm, Carnegie-Stadiums 20, Markierungen nachträglich eingefügt, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 15 u. 16, o.S.	41
Abb. 54: Skizzenhafte Erläuterung der von Tucker und O’Rahilly (1972) in ihrer Fig. 15 u. 16 (Abb. 53) dargestellten anatomischen Verhältnisse.	41
Abb. 55: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Schlund, Embryo 22mm, Sortierung der Schnittebenen von kranial nach kaudal, Nicolas (1894) Fig. I – V, S. 180.	41
Abb. 56: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 22mm, Nicolas (1898) Fig. 194, S. 446.	42
Abb. 57: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Schlund, Embryo „b“, 22mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 18 u. 19, Tafel XI.	43
Abb. 58: Vergleich zeichnerischer Darstellungen ebryonaler Verbindung der Anlagen von Schildknorpel u. Zungenbein, Sicht von ventral. Soulié und Bardier (1907) Fig. 10, Tafel X, Kallius (1897) Fig. 20, Tafel XXVI, Frazer (1910) Fig. 7D, S. 163, Wind (1970) Fig. 49, S. 98.	43
Abb. 59: Zeichnerische Darstellung Kehlkopfskelett mit embryonaler Verbindung der Anlagen von Schildknorpel u. Zungenbein, Sicht von lateral. Embryo 23mm SSL, Wind (1970) Fig. 49, S. 98.	44
Abb. 60: Transversalschnitt Schlund, Embryo 20mm, Lisser (1911) Fig. 29, S. 53.	45

Abb. 61: Zeichnerische Darstellung Anlagen laryngealer Knorpel und Laminae, Frazer (1910) Fig. 15, S. 176.	46
Abb. 62: Semi-schematisierte Zeichnung Kehlkopf, Embryo 22mm, Frazer (1910) Fig. 16, S. 177.	47
Abb. 63: Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo Carnegie-Stadium 12, Sañudo und Domenech-Mateu (1990) Fig. 7C, S. 216.	48
Abb. 64: Zeichnerische Darstellung rechte Hälfte Kehlkopf, Sicht von median, Embryo 23mm SSL, Wind (1970) Fig. 48, S. 97.	48
Abb. 65: Zeichnerische Darstellung Stellknorpel, Embryo 7 – 8 Wochen alt, Kallius (1897) Fig. 24, Tafel XXVI.	49
Abb. 66: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Kehlkopf, Embryo 3cm, Nicolas (1894) Fig. VII u. VIII, S. 183.	49
Abb. 67: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Schlund, Soulié und Bardier (1907) Fig. 22, Tafel XI.	50
Abb. 68: Transversalschnitte Schlund, Embryo 31mm, Carnegie-Stadium 23, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 20 u. 21, o.S.	51
Abb. 69: Vergleich schematisierte Darstellung Medianschnitt Hals/Thorax und mikroskopischer Sagittalschnitt Kehlkopf, Tucker und O’Rahilly (1972) Fig. 4, S. 522 u. Fig. 18, o.S.	51
Abb. 70: Transversalschnitt Schlund, Embryo Carnegie-Stadium 23, Tucker (1990) Fig. 65-16B, S. 1050.	52
Abb. 71: Zeichnerische Darstellung Larynx u. obere Trachea und ihre Lage innerhalb des Pharynxschlauches, Embryo Carnegie-Stadium 23, Beschriftungen teilweise entfernt, Müller et al. (1985) Fig. 3A u. B, S. 608.	53
Abb. 72: Schematisierte Darstellung epitheliale Lamina, Müller et al. (1985) Fig. 4C, S. 609.	53
Abb. 73: Transversalschnitte Kehlkopf, Embryo 7. – 8. Woche, 25 – 30mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 1A u. B, S. 304.	53
Abb. 74: Transversalschnitte Kehlkopf, Embryo 8. Woche p.m., Rucci et al. (2004) Fig. 1a u. b, S. 1019.	54
Abb. 75: Transversalschnitt Kehlkopf, Embryo 8. Woche p.m. Rucci et al. (2004) Fig. 1c, S. 1019.	54
Abb. 76: Kurvengraphik Verhältnis Scheitel-Steiß-Länge zu Gestationsalter einschl. 95. u. 5. Perzentilen, späte Embryonal- bis frühe Fetalzeit, basierend auf sonographisch ermittelten Daten, Pexsters et al. (2010) Fig. 7, S. 653.	55
Abb. 77: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus Nr. 6361 (Carnegie-Sammlung), 54mm Länge, Tucker und Tucker (1975) Fig. 3, S. 52.	56
Abb. 78: Zeichnerische Darstellung Zungenbein, Kehlkopf- u. Trachealknorpel von ventral, Fötus 32mm SSL/40mm SFL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 11, Tafel X.	56
Abb. 79: Bildausschnitt Transversalschnitt Schlund, Fötus „a“, 32mm SSL/40mm SFL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 25, Tafel XII.	57
Abb. 80: Transversalschnitte Schlund mit Kennzeichnung von Stimmknötchen u. Anlage der Stimmlippe, Fötus „a“, 37mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 27 u. 28, Tafel XII.	58
Abb. 81: Zeichnerische Darstellung kindlicher u. adulter Schildknorpel von ventral, Rambaud und Renault (1864b) Fig. 1 u. 2. Tafel 15.	58
Abb. 82: Zeichnerische Darstellung Kehlkopf bei entfernter Schildknorpelseitenplatte, Embryo 35mm, Frazer (1910) Fig. 8B, S. 164.	59
Abb. 83: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Kehlkopf, Fötus 40mm (Fig. 5) und 67mm (Fig. 6) messend, Seiter (1956) Fig. 5 u. 6, S. 410.	60
Abb. 84: Zeichnerische Darstellung paramedianer Sagittalschnitt Kehlkopf, Fötus 46mm Länge, Seiter (1956) Fig. 7, S. 411.	60
Abb. 85: Schematisierte Darstellung Transversalschnitt fetaler Kehlkopf, Seiter (1956) Fig. 8, S. 412.	61
Abb. 86: Transversalschnitt Schlund, Embryo 48mm, Pfeil nachträglich eingefügt, Goertler (1950), nach Nicolas 1894) Abb. 13, S. 362.	61
Abb. 87: Skizzenhafte Erläuterung zu Goertlers (1950) Abb. 13 (Abb. 86).	61
Abb. 88: Zeichnerische Rekonstruktion linke Kehlkopfhälfte, median-sagittale Schnittführung, Fötus 44mm SSL/ 57mm SFL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 34, Tafel XIII.	62
Abb. 89: Zeichnerische Darstellung Rekonstruktion Kehlkopfskelett und Zungenbein, Sicht von ventral, Embryo 47mm SSL, Wind (1970) Fig. 54, S. 101.	63
Abb. 90: Transversalschnitt Schlund, Embryo 47mm SSL, Wind (1970) Fig. 55, S. 102.	63

Abb. 91: Transversalschnitt Kehlkopf, Glottisebene, Fötus 13,5 Wochen p.m., Fayoux et al. (2004) Fig. 1, S. 499.	65
Abb. 92: Transversalschnitt Kehlkopf vordere Kommissur, Glottis, Fötus 11. Woche, 45 – 50mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 2C, S. 304.	65
Abb. 93: Transversalschnitt Kehlkopf kranial der Glottis u. Vergrößerung Bildausschnitt vordere Kommissur, Fötus 11. Woche, 45 – 50mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 2A u. B, S. 304.	66
Abb. 94: Detailansicht Transversalschnitt Kehlkopf, vordere Kommissur, Glottis, Embryo 11. Woche p.m., Rucci et al. (2004) Fig. 2b, S. 1019.	67
Abb. 95 Skizzenhafte Erläuterung der in ihrer Fig. 2b (Abb. 94) von Rucci et al. (2004) dargestellten anatomischen Verhältnisse.	67
Abb. 96: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Glottisebene u. zeichnerische Vergrößerung vordere Kommissur, Embryo 48mm, Nicolas (1894) Fig. IX u. X, S. 183.	67
Abb. 97: Schematisierte Skizze zur Erläuterung der anatomischen Strukturen des ventralen Anteils des fetalen Kehlkopfes, in dem die dreieckige Formation, im Sinne des „median process“ nach Rucci et al. (1996), dorsomedial des Schildknorpels erkennbar ist, welche sich auch jeweils in Abb. 98 - Abb. 103 abgrenzen lässt.	68
Abb. 98: Rucci et al. (1996), Fig. 2B, S. 304.	69
Abb. 99: Nicolas (1894) Fig. X, S. 183.	69
Abb. 100: Soulié und Bardier (1907) Fig. 27, Tafel XII.	69
Abb. 101: Seiter (1956) Fig., 8. S. 412.	69
Abb. 102: Fayoux (2004) Fig. 1, S. 499.	69
Abb. 103: Wind (1970) Fig. 55, S. 102.	69
Abb. 104: Zeichnerische Darstellung Frontalschnitt Kehlkopf, Fötus 8,3cm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 35, Tafel XIII.	70
Abb. 105: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 4. Entwicklungsmonat, Nicolas (1894) Fig. XI, S. 183.	71
Abb. 106: Transversalschnitt Glottis, Fötus 13. Woche, Subotić et al. (1984) Fig. 1, S. 404.	71
Abb. 107: Transversalschnitt Glottis, Fötus 18. Woche u. auschnitthafte Vergrößerung der Macula flava anterior, Fayoux et al. (2004) Fig. 2 u. 3, S. 500.	72
Abb. 108: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 15. – 16. Woche, 150mm SSL, Rucci et al. (1998) Fig. 3C, S. 1041.	73
Abb. 109: Schnitt durch mittleren Anteil der Stimmlippe, Fötus 16. Woche, Subotić et al. (1984) Fig. 4, S. 405.	74
Abb. 110: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 155mm SSL, Wind (1970) Fig. 59, S. 104.	75
Abb. 111: Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus 4. – 5. Monat, Pfeil und Nummerierungen eingefügt, Goerttler (1950) Abb. 14, S. 363.	75
Abb. 112 Skizzenhafte Erläuterung zu der in Goerttlers (1950) Abb. 14 (Abb. 111) dargestellten anatomischen Verhältnisse.	75
Abb. 113: Transversalschnitt Glottis, Fötus 16mm SSL, Soulié und Bardier (1907) Fig. 38, Tafel XIV.	76
Abb. 114: Transversalschnitt Macula flava posterior, Fötus 18. Woche, Subotić et al. (1984) Fig. 3, S. 405.	78
Abb. 115: Transversalschnitt Kehlkopf oberhalb der Glottis, Fötus 20. Entwicklungswoche, 167mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 3C.	78
Abb. 116: Transversalschnitt Kehlkopf nahe Glottisebene, Fötus 20. Woche, 167mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 3D, S. 305.	79
Abb. 117: Transversalschnitt Kehlkopf, knapp oberhalb der Glottisebene, Fötus 20. Woche, 160 – 170mm SSL, Rucci et al. (1998) Fig. 4, S. 1042.	80
Abb. 118: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt Kehlkopf, Fötus Mitte 6. Monat, Nicolas (1894) Fig. XII, S. 183.	81
Abb. 119: Mikroskopischer Transversalschnitt, Glottis, Fötus 24. Woche, Campos Bañales et al. (1995) Fig. 1, S. 701.	81
Abb. 120: Zeichnerische Darstellung Sesamkörper des Kehlkopfes. Preuss et al. (1975) Abb.1, S. 284.	82
Abb. 121: Zeichnerische Darstellung „Cartilago sesamoidea posterior“, Dorsalansicht Ring- u. Stellknorpel, Nummerierungen modifiziert, v. Luschka (1871) Fig. XII, Tafel V.	83
Abb. 122: Transversalschnitt fetale Stimmlippe, Immunhistochemische Technik, die Versican braun färbt, Buhler et al. (2008) Fig. 3, S. 373.	84

Abb. 123: Serienschneitbilder rechte Stimmlippe, Fötus 8. Monat p.m., HE-Färbung (A), Picrosirius-Färbung lichtmikroskopisch (B), Picrosirius-Färbung Polarisationslicht (C), Nita et al (2009) Fig. 1A, B u. C, S. 694.	85
Abb. 124: Lichtmikroskopischer Horizontalschnitt, fetale Stimmlippe, Picrosirius-Färbung, Nita et al (2009) Fig. 4A, S. 696.	85
Abb. 125: Horizontalschnitt Stimmlippe, Fötus 8. Monat, Resorcinfuchsinfärbung, Nita et al. (2009) Fig. 2A, S. 695.	86
Abb. 126: Interaculärer Bereich, fetale Stimmlippe, Fötus 27. Wochen, Campos Bañales et al. (1995) Fig. 5, S. 702.	86
Abb. 127: Transversalschnitt Kehlkopf, vordere Kommissur, Fötus 33. Woche, 310mm SSL, Rucci et al. (1996) Fig. 4, S. 306.	88
Abb. 128: Transversalschnitt Kehlkopf eines Neugeborenen, vordere Kommissur, Nummerierungen eingefügt, Henle (1866) Fig. 170, S. 234.	89
Abb. 129: Transversalschnitt Kehlkopf eines Neugeborenen, vordere Kommissur, Nummerierungen eingefügt, Nicolas (1894) Fig. XIII, S. 183.	90
Abb. 130: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitte Kehlkopf eines Neugeborenen, Glottis u. vordere Kommissur, Nummerierungen modifiziert, Lewis (1905) Fig. 7, Tafel III u. Fig. 8, Tafel IV.	90
Abb. 131: Zeichnerische Darstellung Transversalschnitt ventrale Befestigung Lig. vocale, Larynx median durchtrennt, Nummerierung modifiziert, Lewis (1905) Fig. 9, Tafel IV.	91
Abb. 132: Schematische Darstellung Vergleich elastisches Stimmlippengerüst bei Neugeborenen, Kindern u. Jugendlichen (a) und älteren Menschen (b), Mayet (1962) Fig. 7a u. b, S. 7.	92
Abb. 133: Schematische Darstellung Vergleich schichtartige Lamina propria adulte Stimmlippe (1) u. uniforme Lamina propria Stimmlippe beim Neugeborenen (2a), Kleinkind (2b) und Kind (2c) nach Hypothese der japanischen Gruppe, Sato et al. (2010b) Fig. 1 u. 2, S. 264.	93
Abb. 134: Horizontales Schnittbild Stimmlippe eines Neugeborenen, Elastika van Gieson-Färbung. Sato und Hirano (1995b) Fig. 1A, S. 556.	93
Abb. 135: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme, Sternzelle der Macula flava eines Neugeborenen synthetisiert kollagene u. elastische Fasern, Sato et al. (2010b) Fig. 6b, S. 266.	94
Abb. 136: Sternförmige Zelle adulter Macula flava in starker Vergrößerung. Sato et al. (2003a) Fig. 5, S. 271.	94
Abb. 137: Transversalschnitt Macula flava anterior, Fötus 41. Woche, Fayoux et al. (2004) Fig. 4, S. 501.	97
Abb. 138: Transversalschnitt Glottis, Säugling 1 Monat alt, Fayoux et al. (2004) Fig. 5, S. 501.	98
Abb. 139: Transversalschnitt Macula flava anterior, adulter Larynx, Fayoux et al. (2004) Fig. 6, S. 502.	98
Abb. 140: Schematisierte Darstellung Embryos Carnegie-Stadium 12, 14 u. 21 mit Messachsen zur Längenermittlung, O’Rahilly und Müller (1984a) Fig. 3, S. 269.	101
Abb. 141 Schematisierte Darstellung zum Vergleich der Hypothesen zum Aufbau der Lamina Propria (LP) der menschlichen Stimmlippe nach Hirano (1974), Sato und Hirano (1995b) und Nita et al. (2009). .	103

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
BPD	biparietaler Durchmesser
CRL	Crown-Rump Length (engl., Scheitel-Steiß-Länge)
EM	Elektronen Mikroskop
EvG	Elastica-van-Gieson Färbung
EZM	extrazelluläre Matrix
Fig.	Figure (engl., Abbildung)
GL	Greatest Length (engl., Größte Länge)
HE	Hämatoxylin-Eosin
L	Länge
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta
M.	Musculus
Mm.	Musculi
N.	Nervus
Nn.	Nervi
p.c.	post conceptionem
p.m.	post menstruationem
Proc.	Processus (sing.)
Procc.	Processus (pl.)
rER	rauhes Endoplasmatisches Retikulum
SFL	Scheitel-Fersen-Länge
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

Prof. Dr. Markus Hess für die Überlassung des Themas, die Unterstützung meiner Arbeit und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn Frank Müller sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Phoniatrie und Pädaudiologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für die Unterstützung meiner Arbeit.

Prof. Dr. Püschel und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für die Zusammenarbeit.

Peter Schöning für die Hilfe beim Erstellen der Graphiken.

Frank Steffen für die Hilfe beim Erstellen von Formatvorlage, Lay-Out und allem was mit Computern zu tun hat.

Dr. med Alexander Schworer für die Hilfe bei der Klärung meiner Fragen zu Bildziten und Copyrights.

Peter Schöning, Dr. med Lisa Billecke, Dr. med Harald Boettcher und Frank Steffen für das Korrekturlesen.

meinen Eltern, ohne die alles nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

.....

(Wiebke Friederike Scheschonka)