

9 Gestörte Funktion der oberen Atemwege

Laryngeale Atmung

A. Müller

Inhaltsverzeichnis

- 1 Einleitung ... 131
- 2 Stabilisierung ... 131
 - 2.1 Pneumatische Schienung (CPAP) ... 132
 - 2.2 Mikrochirurgie ... 132
- 3 Erweiterung ... 133
 - 3.1 Konventionell chirurgisch ... 133
 - 3.2 Laserchirurgie ... 134
 - 3.3 Nahttechniken ... 136
- 4 Rekonstruktion ... 137
- 5 Transplantation ... 137
- 6 Reanimation des Larynx ... 138
 - 6.1 Reinnervation ... 138
 - 6.2 Elektrostimulation (Pacemaker) ... 140

Literatur (Hinweis: erscheint nur in der Online-Ausgabe)

Zusammenfassung

Der Kehlkopf stellt hinsichtlich des Atemwegsquerschnittes den Flaschenhals des menschlichen Atemweges dar. Aus diesem Grund wirken sich stenosierende Kehlkopferkrankungen in besonderem Maße auf den lebenswichtigen Atemgasaustausch aus.

Die Wiederherstellung der Atemfunktion des Larynx erfordert bei schweren Formen des inspiratorischen Kollapses (Laryngomalazie) die innere Stabilisierung. In den letzten Jahren sind hierzu wirksame Verfahren der laserchirurgischen Intervention entwickelt worden.

Die Glottis erweiternde Chirurgie bei bilateraler Immobilität der Stimmlippen zeigt einen Trend zur endoskopischen laserchirurgischen Chordotomie bzw. Chordektomie, während die Arytänoidotomie und offen chirurgische Verfahren wegen stärkerer Sekundärmorbidität nur noch selten zum Einsatz kommen. Im Einzelfall, insbesondere bei absehbarer Funktionswiederkehr, kann die temporäre Laterofixation einer Stimmlippe durch eine endoskopische Nahttechnik hilfreich sein.

Ausgedehnte Kehlkopfdefekte können mit Composite grafts, die über eine Schleimhautauskleidung, ein Stützskelett und eine eigene Gefäßversorgung verfügen, gedeckt werden. Die autologe Transplantation des Kehlkopfes ist mit ihren komplexen chirurgischen und immunologischen Problemen beherrschbar geworden. Probleme der Reinnervation nach Transplantation und der Abwägung des Risikos eines durch die Immunsuppression induzierten Tumorrezidivs sind noch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik Jena
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Beileites)

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Andreas Müller · Klinik für HNO-Heilkunde/Plastische Operationen, SRH Wald-Klinikum Gera
gGmbH · Postfach 1662 · 07506 Gera · E-mail: andreas.mueller@wkg.srh.de

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2005; 84 Supplement 1: 130–141 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0935-8943 · DOI 10.1055/s-2005-861136

Die Reanimation des bilateral gelähmten Kehlkopfes durch Nerven-naht, durch Nerventransfer und neuerdings durch funktionelle Elektrostimulation (Pacemaker) stellt die Herausforderung für die nächsten Jahre dar. Bei der überwiegenden Zahl der Rekurrensparesen liegt zum Zeitpunkt der Therapie eine synkinetische Reinnervation vor, die einen Teil der Muskulatur erhält, aber durch gleichzeitige Aktivität von Agonisten und Antagonisten eine effektive Stimmlippenbewegung verhindert. Die Modulation der Reinnervation durch Elektrostimulation und moderne Ansätze der Genterapie lassen ein zukünftig besseres Outcome erwarten.

Schlüsselwörter

Larynx · Malazie · Glottiserweiterung · Rekonstruktion · Transplantation · Reinnervation · Pacemaker

*„Im Atemholen sind zweierlei Gnaden:
Die Luft einziehen, sich ihrer entladen;
Jenes bedrängt, dieses erfrischt;
So wunderbar ist das Leben gemischt...“ [1]*

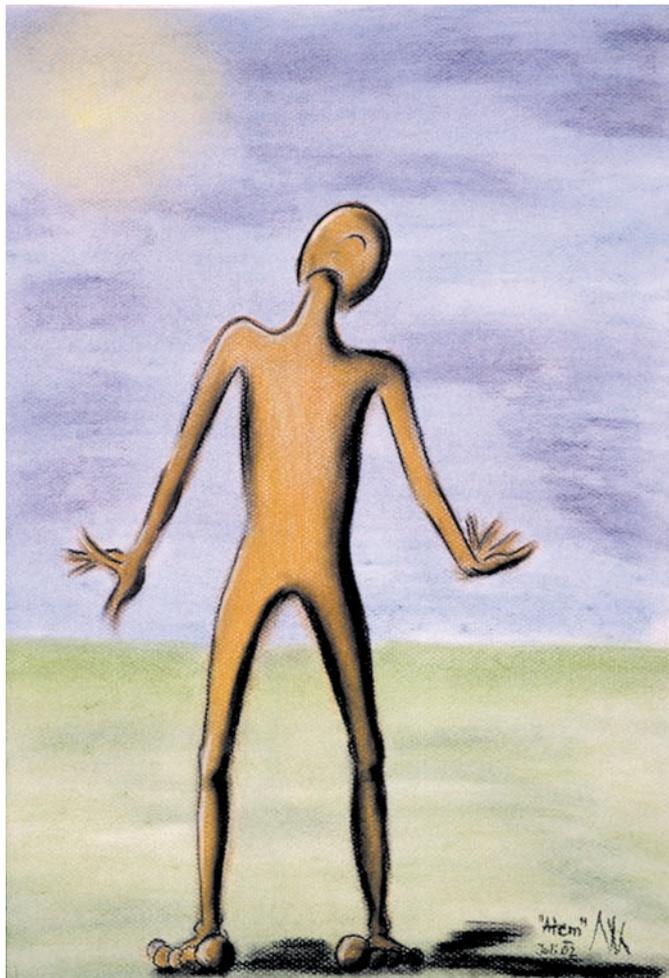


Abb. 1 Noura El-Kordy, Atem/Breath, Pastell auf Papier, 50 × 60 cm, 2002.

1 Einleitung

Die normale Funktion des menschlichen Kehlkopfes gestattet nicht nur die Stimmgebung und den Aspirationsschutz sondern auch eine ungehinderte Atemgaspassage [2,3]. Die Glottis als physiologische Atemwegsenge [4–6] kann in ihrem Öffnungsquerschnitt dynamisch an verschiedene Atemsituationen angepasst werden. Der gesunde Larynx ist in der Lage, einen zeitlich abgestimmten Verschluss der zentralen Atemwege beim Husten, beim Heben schwerer Lasten und bei Einsatz der Bauchpresse zu gewährleisten [7].

Angeborene und erworbene Stenosierungen des Larynxlumens und bilaterale Glottismotilitätsstörungen wirken sich ebenso wie inspiratorische Kollapszustände der Supraglottis in besonderem Maße auf die Atemfunktion aus.

Ziel erfolgreicher Rekonstruktionsverfahren des Larynx im Hinblick auf die Atemfunktion ist die Wiederherstellung einer ausreichenden transglottischen Atemgaspassage.

Das Spektrum der rekonstruktiven Verfahren reicht von der Stabilisierung kollaptischer Segmente über die Erweiterung bzw. Rekonstruktion stenotischer Kehlkopfabschnitte bis hin zur Organtransplantation, Re-Innervation und -Mobilisierung des gelähmten Larynx. Einen Überblick über alle relevanten Ursachen kindlicher Laryngotrachealstenosen gibt das Referat von *Vollrath* im Verhandlungsbericht 1999 der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie [8]. Die nachfolgende Darstellung fokussiert auf einen aktuellen Überblick therapeutischer Optionen für das Kindes- und Erwachsenenalter mit dem Schwerpunkt auf rekonstruktiven Verfahren.

2 Stabilisierung

Während der Atmung ist der Kehlkopf einem Wechseldruck ausgesetzt. Die inspiratorische Unterdruckphase kann zu einem Ansaugen von Weichgewebe in das Larynxlumen führen. Glottis und Subglottis sind durch Schild- und Ringknorpel vor einem inspiratorischen Kollaps geschützt. Im Bereich der Supraglottis hat die inspiratorische Instabilität jedoch klinische Bedeutung. Am häufigsten betroffen sind Neugeborene und Kleinkinder bis zum zweiten Lebensjahr [9–15]. *Jackson* prägte für dieses in der Vergangenheit nach dem Leitsymptom „kongenitaler Stridor“ bezeichnete Krankheitsbild den heute gültigen Begriff der *Laryngomalazie* [16].

Diese kann synchron mit einem pharyngealen Kollaps im Rahmen obstruktiver Schlafapnoesyndrome (OSA) auftreten [17–19]. Auch der alleinige Kollaps der Supraglottis im Bereich der Taschenfalten als Ursache der schlafbezogenen Obstruktion wurde bei Erwachsenen beobachtet.

Patienten, bei denen nur unter körperlicher Anstrengung ein Ansaugen der aryepiglottischen Falte bzw. der Verschluss des Kehlkopfeingangs durch die Epiglottis auftritt, werden im englischsprachigen Schrifttum unter dem Begriff *Exercise-Induced Laryngomalacia* zusammengefasst [20–23]. Hiervon ist das Krankheitsbild *Vocal Cord Dysfunction* (VCD) strikt abzugrenzen, bei

dem der Atemwegsverschluss im Bereich der Glottis lokalisiert ist und eine psychogene Genese angenommen wird [24,25].

Der Begriff Laryngomalazie lässt eine Erweichung im Sinne der Unreife des Kehlkopfskeletts vermuten. Würde diese Annahme zutreffen, dann müsste bei Frühgeborenen eine höhere Inzidenz der Laryngomalazie als Reifgeborenen zu erwarten sein. Dies konnte von Belmont widerlegt werden [26]. In seltenen Fällen ist das typische endoskopische Bild dieser Erkrankung auch bei älteren Kindern und Erwachsenen anzutreffen [27–29]. Nach neueren Erkenntnissen handelt es sich vermutlich um ein multifaktorielles Geschehen. Aktuelle histologische Untersuchungen lassen eher ein submuköses Ödem und eine Lymphgefäßektasie als morphologisches Korrelat der „Laryngomalazie“ vermuten [30]. In der Literatur wird oft eine Induktion des Schleimhautödems durch eine Laryngitis oder einen gastroösophagealen Reflux (GER) beschrieben [31–33]. Die Diskussion um die ursächliche Beteiligung des Refluxes an der Genese der chronischen Laryngitis ist derzeit en vogue aber noch nicht abgeschlossen [34–37]. Zumindest ist eine hohe Koinzidenz und eine gegenseitig negative Beeinflussung unbestritten [26,38–40].

Möglicherweise sind die Schleimhautveränderungen auch nur sekundäre Folge der höheren mechanischen Belastung bei einer durch reduzierten Muskeltonus bei Inspiration kollabierenden Supraglottis. Analoge Veränderungen ließen sich im Bereich der Uvula bei obstruktiver Schlafapnoe nachweisen [19]. Die hohe Koinzidenz neuromuskulärer Störungen und zusätzlichen Atemwegsstenosen bei den betroffenen Kindern ist belegt [13,41–46]. Einige Autoren sehen in der neurologischen Erkrankung selbst die Ursache der Laryngomalazie [26,47–49]. Als Beleg wird das Beispiel eines 11-jährigen Jungen mit Ausbildung des endoskopischen Vollbildes einer Laryngomalazie nach einem Pons-Infarkt gewertet [50].

Die Laryngomalazie im Säuglingsalter hat meist eine günstige Prognose. Bei 20% der Fälle mit ausgeprägtem Stridor, Störung des Gasaustausches bzw. Gedeihstörung ist eine therapeutische Intervention notwendig [51,52]. Leichtere Verlaufsformen zeigen eine spontane Besserung der Symptomatik meist bis zum Ende des zweiten Lebensjahres. Im Einzelfall kann eine Unterstützung durch positiven inspiratorischen Atemwegsdruck (CPAP) hilfreich sein [53].

Die Einführung der Laserchirurgie in die Behandlung der Laryngomalazie hat entscheidend dazu beigetragen, die Zahl notwendiger Tracheotomien bei ausgeprägter Laryngomalazie zu reduzieren [11,14,54]. Im Einzelfall, insbesondere bei neurologisch auffälligen Kindern, bleibt die Tracheotomie die einzige Therapieoption.

2.1 Pneumatische Schienung (CPAP)

Analog dem Vorgehen bei pharyngealer Obstruktion kann eine „pneumatische Schienung“ des Atemwegslumens durch Aufrechterhaltung eines kontinuierlich positiven Atemwegsdruckes (CPAP) während In- und Expiration den Weichteilkollaps im Bereich der Supraglottis verhindern. Bei milden Verlaufsformen der Laryngomalazie, die nur eine zeitweise Stabilisierung des Atemweges erfordern und bei kombiniertem pharyngealen Kollaps stellt diese Atemunterstützung mit uni- oder biphasisch posi-

tem Atemwegsdruck (BiPAP) eine therapeutische Option dar [15,55,56]. Insbesondere die Phase der Entwöhnung vom Respirator (Weaning) bei vorher assistiert beatmeten Kindern kann durch CPAP-Masken-Atemunterstützung positiv beeinflusst werden [57,58].

Die Wirksamkeit sollte endoskopisch kontrolliert werden, da ein vorbestehender Ventilmechanismus bei einigen Patienten durch CPAP verstärkt werden kann und dadurch zu einer Verschlechterung der Symptomatik führt.

Auch die Lagerung eines Säuglings mit Laryngomalazie hat Einfluss auf den Grad der Atemwegsobstruktion. Die Reklination des Halses und die Meidung der Rückenlagerung reduzieren die Obstruktionsgefahr [59,60]. Bei bestehender Refluxneigung muss allerdings wegen des Risikos des reflektorischen Glottisspasmus auf eine Bauchlagerung verzichtet werden. Jeffery vermutet im Reflux induzierten Glottisspasmus eine mögliche Ursache für den plötzlichen Kindstod (SIDS) [61].

2.2 Mikrochirurgie

Die Einführung der chirurgischen Intervention (Supraglottoplastik) in die Behandlung der Laryngomalazie durch Lane hat die Behandlung schwerer Verlaufsformen ermöglicht und die Zahl notwendiger Tracheotomien reduziert [51]. Aktuelle Übersichtsarbeiten bestätigen eine gute Beeinflussung des Atemwegskollapses durch die chirurgische Intervention [14,54,62,63]. Vollrath weist darauf hin, dass den Eltern hierdurch „qualvolle Monate in Erwartung der spontanen Normalisierung der Atmung“ erspart werden [14].

Die mikrochirurgische Supraglottoplastik, später von der Arbeitsgruppe um Cotton als *Epiglottoplastik* bezeichnet [64], umfasst im Wesentlichen die Exzision überschüssiger Schleimhaut im Bereich der Aryknorpel, der aryepiglottischen Falte und der seitlichen Epiglottis. Weiterhin sind die Inzision der aryepiglottischen Falten und die Epiglottopexie beschrieben. Mit der Einführung des Lasers konnte der mikrochirurgische Charakter der rekonstruktiven Behandlung bei Laryngomalazie noch verstärkt werden [65,66]. Der Eingriff ist ohne wesentliche Verschwellungsgefahr und somit ohne Tracheotomie möglich.

Mit einem Therapieversagen muss allerdings bei Kindern, die eine weitere Atemwegsstenose oder einen zusätzlichen pharyngealen Kollaps aufweisen, gerechnet werden [15,55]. In der englischsprachigen Literatur wird dieser komplexe Kollaps auch als *Discoordinate Pharyngolaryngomalacia (DPLM)* oder *Pharyngeal Wall Inspiratory Collapse (PWIC)* bezeichnet. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer gründlichen diagnostischen Endoskopie des gesamten Atemweges [42,67–72].

Die erste Einteilung der polymorphen endoskopischen Befunde einer Laryngomalazie geht auf Holinger zurück [66]. Oft liegen jedoch mehrere Befunde gleichzeitig vor, so dass die Zuordnung zu einem der fünf Typen nicht gelingt. Die Indikation zur therapeutischen Intervention bei Laryngomalazie kann nach einem von Shah angegebenen klinischem Score, der neben dem laryngoskopischen Befund auch anamnestiche Daten (Stridor, Reflux, Aspiration, Gewichtsentwicklung und Alter des Kindes sowie der neurologische Status) berücksichtigt, abgeleitet werden [44].

Tab. 1 Zuordnung des Laryngomalaziebefundes zur Therapie (Werner 2002)

	Hauptgrund der Obstruktion	Therapieempfehlung
Typ 1	inspiratorischer Kollaps hyperplastischer Schleimhaut	Exzision hyperplastischer Schleimhautanteile (Supraglottoplastik)
Typ 2	verkürzte aryepiglottische Falten	Inzision der aryepiglottischen Falten
Typ 3	Posterior-Verlagerung der Epiglottis	Fixierung der Epiglottis am Zungengrund (Epiglottopexie)

Für die klinische Praxis erscheint uns der Algorithmus nach Werner [54] am geeignetsten, da er dem jeweiligen Hauptbefund der Endoskopie ein konkretes chirurgisches Vorgehen zuordnet (siehe Tab. 1)

In der Praxis hat die laserchirurgische Resektion hyperplastischer Schleimhautanteile die größte Bedeutung, da diese in 80% die Hauptursache der Obstruktion darstellen [54]. Die Inzision verkürzter aryepiglottischer Falten und die Entfernung vergrößerter kuneiformer Knorpel sind der Laserchirurgie ebenfalls gut zugänglich [14].

Im Einzelfall ist bei isoliertem Ansaugen des Kehledeckels die anteriore Fixierung der Epiglottis erforderlich. Mit dem von Werner inaugurierten Vorgehen der laserchirurgischen Entepithelisierung der medianen Anteile der lingualen Epiglottis und des korrespondierenden Zungengrundes mit anschließender Vernäherung der Wundränder wird eine schonende, initial durch die Naht und später durch die resultierende Synechie gesicherte Epiglottopexie möglich [11]. Alle drei Verfahren der Mikrolaserchirurgie bei Laryngomalazie können abhängig vom Befund allein oder in Kombination ausgeführt werden.

3 Erweiterung

Kongenitale Stenosen, Tumoren und Fehlbildungen des Larynx sind ausgesprochen selten. Dem umfangreichen Referat von Vollrath (1999) zu kindlichen Laryngotrachealstenosen [8] sind keine wesentlichen Erkenntnisse aus der Literatur hinzuzufügen. Unser Beitrag fokussiert auf rekonstruktive Verfahren bei erworbenen Larynxstenosen im Kindes- und Erwachsenenalter.

Einerseits sind erworbene Glottisstenosen durch Tubusdruck bei translaryngealer Langzeitbeatmung mit Verbesserung des Tubusmaterials und frühzeitiger Entlastung des Larynx durch die Tracheotomie seltener geworden. Andererseits stellen bilaterale Glottismotilitätsstörungen im Zusammenhang mit Operationen an Hals und oberen Mediastinum weiter eine therapeutische Herausforderung dar [73]. Diese Problematik soll deshalb besonders gewürdigt werden.

3.1 Konventionell chirurgisch

Offene Kehlkopfchirurgische Verfahren haben bei doppelseitiger Stimmlippenmotilitätsstörung heute praktisch keine Bedeutung mehr. In der internationalen Literatur gilt Jackson (1922) als Vater der Glottis erweiternden Chirurgie [74]. Weniger bekannt ist, dass bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts in Krakau von Pieniazek Glottiserweiterungen durchgeführt wurden [75]. Die erste endoskopische Arytänoidektomie geht auf Thornell (1948) zurück [76]. Die Laserchirurgie unter Verwendung des Operationsmikroskopes ist heute die Behandlungsoption der Wahl (siehe Kapitel 3.2).

Die konventionelle Chirurgie kommt jedoch weiter bei der Behandlung erworbener Stenosen der Glottis bzw. der Subglottis zum Einsatz. Entscheidend für die Indikationsstellung ist wie bei der Laryngomalazie die richtige Diagnosestellung. Der Therapieerfolg kann nur dann bewertet werden, wenn eine im Behandlungsverlauf vergleichbare Bewertung des Stenosegrades vorliegt. Die Atemfunktionsdiagnostik zeigt bei gering- und mittelgradigen Stenosen nur uncharakteristische Veränderungen. Erst hochgradige Stenosen führen zu einer signifikanten Abweichung der gemessenen Parameter von der Norm [77–79]. Die Spirometrie, insbesondere die Betrachtung der Flow-Volumenkurve, eignet sich von allen zur Verfügung stehenden Verfahren zur Bewertung der Atemfunktion am besten [80]. Andere Ursachen der respiratorischen Leistungsminderung (Zweitstenose, obstruktive Bronchitis, Gasaustauschstörung) überlagern sich mit der Larynxstenose. Eine isolierte Messung des laryngealen Atemwegswiderstandes ist nur invasiv [81] oder bei vorhandenem Tracheostoma [82] möglich.

Eine selektive funktionelle Bewertung laryngotrachealer Stenosen wird perspektivisch nicht invasiv mit Methoden der Finite-Elemente-Simulation möglich sein. Derzeit stützen wir uns auf die von uns unabhängig von Wassermann [83] entwickelte In-situ-Vermessung des Atemwegswiderstandes. Wir nutzen hierzu den Arbeitskanal des Bronchoskops und ein Rhinomanometer.

Für die endoskopische Bewertung des Stenosegrades insbesondere bei kindlichen Ringknorpelstenosen gilt weiter die klinisch bewährte Cotton-Klassifikation [84].

Problematisch erscheint uns jedoch die subjektive Schätzung des Stenosegrades, die der Zuordnung zum Schweregrad zu Grunde liegt. Die Schätzung eines Stenosegrades zwischen 50% und 71% entscheidet über die klinisch bedeutsame Eingruppierung in Grad II bis IV. Aus eigener Erfahrung wissen wir, dass diese Genauigkeit der Schätzung in der Praxis nicht geleistet werden kann. Aus der Gastroenterologie liegen Daten zum Fehler endoskopischer Ulkus- bzw. Polypengrößenschätzungen vor [85]. Sie erreichen Abweichungen bis zu 110%.

Mit dem von uns angegebenen ENDOSCAN-Verfahren ist eine objektive und reproduzierbare endoskopische Vermessung der Stenose mit Zuordnung zum Cotton-Grad als auch eine Kontrolle des Therapieerfolges möglich [79, 86–88].

Die therapeutischen Optionen umfassen im Wesentlichen die Bougierung, die Laryngofissur und die cricotracheale Resektion (CTR). Auf die rekonstruktiven Verfahren wird im Kapitel 4 ein-

gegangen. Eine umfangreiche und weiterhin aktuelle Darstellung aller konventionellen chirurgischen Verfahren bei Larynxstenosen im Kindesalter findet sich bei *Vollrath* und *Schulz-Coulon* [8,89]. Für das Erwachsenenalter bestätigen sich im Wesentlichen die für das Kindesalter geltenden Einschätzungen.

Auch für das Erwachsenenalter können wir eine alleinige Bougierung der Stenose nach unseren Erfahrungen nicht empfehlen. In der Literatur wird die Dilatationsbehandlung kontrovers diskutiert [90–92]. Generell ist mit einer raschen Wiederausbildung der Beschwerden und im ungünstigen Fall mit einer stärkeren Granulationsbildung durch Schleimhauteinrisse infolge der Bougierung zu rechnen. Die Kombination mit der endoluminalen Laserinzision lässt eine deutlich größere Lumenerweiterung erzielen. Während der Wundheilung auftretende Granulationen stellen jedoch weiterhin ein schwerwiegendes therapeutisches Problem dar. Die lokale Applikation von Kortikosteroiden [93,94], Wachstumsfaktoren [95,96] und der aktuell in der Literatur viel diskutierte Einsatz von Mitomycin-C [97–101], der durch Inhibition der DNA- und Proteinsynthese die Fibroblastenproliferation reduzieren soll, können nicht in jedem Fall eine Granulationsbildung verhindern. Ein generelles Anliegen sollte es sein, zirkuläre Schleimhautdefekte zu vermeiden (sternförmige Inzision).

Die durch Bougierung erzielte Lumenerweiterung muss meist durch eine innere Schienung stabilisiert werden. Eine Stentbehandlung der Glottis ist wegen Stimmverlust und Aspirationsneigung kaum längerfristig akzeptabel. Subglottisch können Stents im Einzelfall nützlich sein. Problematisch sind deren Dislokationsgefahr und das Risiko der Sekundärschädigung der Glottis durch Scheuerstellen.

Eine dauerhafte Heilung ist in der Regel nur mit der definitiven chirurgischen Versorgung der Stenose von außen möglich. Die Kombination aus Bougierung und temporärer Stentbehandlung sichert jedoch wertvolle Zeit für den Patienten, ohne eine Tracheotomie ausführen zu müssen. Nach Abklingen der submukösen Entzündungsreaktion kann meist nach 6 Monaten die Operation erfolgen [102,103]. Die Toleranz des Stents, das individuelle Operationsrisiko, die Compliance und der Operationswille des Patienten beeinflussen die Entscheidung zur definitiven chirurgischen Intervention.

Bei den offen chirurgischen Verfahren zur Behandlung der erworbenen Larynxstenosen besteht ein Trend zu den resezierenden Eingriffen bis hin zur Entfernung von Teilen des Ringknorpels im Rahmen der cricotrachealen Resektion [104]. Verantwortlich für diese Entwicklung sind die deutlich kürzeren Behandlungszeiten bei gutem Behandlungserfolg. Das Risiko der Schädigung des N. laryngeus recurrens kann bei Kenntnis des anatomischen Verlaufes des Nervens und Verwendung des intraoperativen Nervenmonitorings auch bei der CTR gering gehalten werden [105]. Zur Vermeidung eines Stenoserezidives ist die Resektion so konsequent auszuführen, dass gesunde Schleimhaut anastomosiert werden kann. Der Kaliberunterschied zwischen Trachea und subglottischem Lumen bei der CTR kann durch Schräganschnitt des lumenschwächeren Lumensegments ausgeglichen werden [106].

Temporäre Schienungen der Anastomose durch einen Stent sind meist nicht notwendig. Im Erwachsenenalter hat das zu anastomosierende Lumen keinen runden Lumenquerschnitt (wie die zur Verfügung stehenden Stents). Schon von daher reduziert ein Stent den effektiven Atemwegsquerschnitt und birgt das Risiko einer Sekundärschädigung der Schleimhaut in sich. Diese klinische Erfahrung wird durch aktuelle Tierexperimente bestätigt [107].

3.2 Laserchirurgie

Eingriffe an Narbensegeln und Synechien im Bereich der Glottis stellen eine Domäne der Laserchirurgie dar [108,109]. Probleme bereiten weiterhin Synechien im Bereich der vorderen Kommissur. Zum einen besteht eine hohe Rezidivgefahr und zum anderen sind diese Befunde zum Teil nicht vollständig mit dem CO₂-Laser erreichbar.

Zur Rezidivprophylaxe muss der direkte Kontakt nicht epithelialisierter Wundflächen vermieden werden. Bislang galt ein über eine Laryngofissur eingebrachter Kunststoffkiel als Goldstandard. Inzwischen wird die Spaltung der Stenose und die Einbringung einer Trennfolie auch transoral als ambulante Prozedur angegeben [109]. Wir verwenden in diesen Fällen eine Silikonfolie, die in der vorderen Kommissur durch eine transkutane Haltnaht fixiert wird. Der Stellenwert der lokalen Mitomycin-C-Applikation zur Reduktion überschießender Granulationsbildungen [101] und der Schleimhaut-Patch-Transplantation zur Abdeckung des Epitheldefektes [110,111] ist noch nicht abschließend zu bewerten. Eine interessante Innovation stellt die Fixierung kleiner Schleimhautinseln mit der Laser-Gewebeklebung – *laser welding* – dar [112].

Mit der Mikrolaryngoskopie nicht vollständig einstellbare anteriore Narbensegel und Synechien [113–115] können flexibel endoskopisch in Lokalanästhesie [116,117] oder in Narkose über die Larynxmaske gut eingesehen werden [118–121]. Ist der Befund mit einer Laserfaser über den Arbeitskanal des Endoskopes erreichbar, so wird als Alternative zum CO₂-Laser für die Durchtrennung der KTP-Laser angegeben [122]. Wir selbst haben in bislang 4 Fällen sehr gute Erfahrungen in der flexibel endoskopischen Laserablation von Narbensegeln unter Verwendung der Larynxmaske und des Diodenlasers gemacht.

Das wichtigste Einsatzgebiet des Lasers in der Glottis erweitern die Chirurgie ist gegenwärtig die symptomatische Behandlung des (chronischen) bilateralen Stimm lippenstillstandes (mit respiratorischer Wirksamkeit) – *Vocal fold motion impairment*. Diese auf *Kashima* und *Benjamin* zurückgehende Bezeichnung [123,124] erscheint uns wichtig, um nicht ohne weitere Diagnostik eine ätiologische Deutung mit dem im deutschen Schrifttum gebräuchlichen Begriff „beidseitige Rekurrensparese“ vorwegzunehmen. Der in Klammern beigefügte Hinweis auf die Chronizität und die funktionelle Wirksamkeit soll die Behandlungsnotwendigkeit dokumentieren.

Seit den Arbeiten von *Ossoff* und *Eskew* Anfang der achtziger Jahre hat sich die Nutzung des CO₂-Lasers in der Glottiserweiterung durchgesetzt [125–151]. Die Kombination von Mikroskop und Laser gestattet ein mikrochirurgisches Vorgehen unter Schonung des gesunden Gewebes des Larynx [152–154]. Im Vergleich zur

offenen Chirurgie treten atemrelevante postoperative Ver-schwellungen des Kehlkopfes nur selten auf, so dass der Eingriff meist ohne Tracheotomie durchgeführt werden kann.

Die Einführung der Laserchirurgie ermöglichte neben der Thornell'schen Arytänoidektomie auch die aus der offenen Chirurgie bekannte submuköse Chordektomie [128,129,132,139,143] schonender auszuführen.

Zu beachten ist, dass die Arytänoidektomie immer mit einer temporären Aspiration [139] und mit einem im Einzelfall lebensbedrohliches Blutungsrisiko einhergeht [155]. Patienten, die durch Aspiration besonders gefährdet sind (chronische Lungenerkrankungen, Immunschwäche, Abhustdefizit), sollten nach unserer Erfahrung von dieser Behandlung ausgeschlossen werden. Betrachtet man axiale CT-Schnitte des Larynx im Niveau der Glottis, dann fällt auf, dass der in einigen Operationslehren idealisiert in das Glottislumen hinein ragende Aryknorpel zum überwiegenden Teil auf dem Ringknorpel aufsitzt und lediglich der Processus vocalis in das Ringknorpellumen hineinragt. Es wundert deshalb nicht, dass *Eckel* bei morphometrischen Untersuchungen herausfand, dass Stimmbandresektionen einen 4-fach höheren Gewinn an Glottisquerschnitt als die Entfernung des Aryknorpel erbringen [5].

Aus diesen Überlegungen wird der Trend zu den heute favorisierten Interventionen an der Stimmlippe verständlich. Das bekannteste Verfahren, die *posteriore Chordektomie*, geht auf *Dennis* und *Kashima* zurück [130]. Durch C-förmige Resektion im hinteren Viertel der Stimmlippe – im Original ohne Freilegung des Processus vocalis – erreichten die Autoren in den ersten Behandlungsfällen eine schonende Glottiserweiterung. Sie gaben aber bereits bei der Erstbeschreibung die Option an, bei unzureichender Besserung auch die Gegenseite im Intervall zu behandeln. Der gleiche Effekt kann mit der von *Kashima* angegebenen *transversen Chordotomie* [123] bzw. der von *Rontal & Rontal* als *muskuläre Tenontomie* [156] bezeichneten Abtrennung des Stimmbandes vom Processus vocalis erzielt werden. Durch Relaxation des Stimmbandes resultiert eine vergleichbare Exkavation der posterioren Stimmlippe bei guter Annäherung der Stimmlippen im vorderen Anteil. Gerade dieser Befund wird als Vorzug der Methode hinsichtlich des Erhalts der Stimmqualität angesehen. Praktisch gesehen resultiert bei erfolgreicher posteriorer Erweiterung jedoch gleichfalls ein phonatorischer Luftverlust mit typischer Verhauchung und Verkürzung der Tonhaldedauer [157].

Nach eigener Erfahrung ist die beschriebene posteriore Exkavation nur eine Momentaufnahme. In den ersten beiden Wochen nach dem Eingriff können sich ausbildende Fibrinbeläge zu einer Wiederherstellung bzw. sogar zu einer Verschlechterung der Atemsituation im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation führen. Diese Beläge müssen bei Atemrelevanz entfernt und die Patienten in dieser Phase kritisch überwacht werden. Im weiteren Heilungsverlauf führt die Schrumpfung der Wundfläche zu einer erfreulichen Zugwirkung auf den initial nach anterior ausgewichenen Stimmlippenstumpf, so dass im Endergebnis eine narbige Fixierung der Stimmlippe in einer weiter lateralen Position resultiert. Wenn der hierdurch erzielte Öffnungswinkel groß genug ist, wird meist ein zufrieden stellender Kompromiss von Atem- und Stimmfunktion erreicht. In der Literatur

wurden zahlreiche Modifikationen der Dennis/Kashima-Technik angegeben [136,138,140,141,158] um durch Erweiterung der Inzision bzw. Exzision einen stärkeren Effekt der Operation zu erzielen. Bei der von *Crumley* angegebenen *Medianen Arytänoidektomie* (Einbeziehung des Processus vocalis in die posteriore Exzision) wird auf die Option verwiesen, dieses Verfahren bei unzureichender Wirkung auch bilateral auszuführen [136]. Eine solche Einschätzung kann als Ausdruck der Unzulänglichkeit für die einseitige Glottiserweiterung gesehen werden.

Ebenso lösen die Kombination aus kompletter Arytänoidektomie und posteriorer Chordektomie [159] und die subtotale Arytänoidektomie mit posteriorer Stimm- und Taschenbandinzision [147] das Problem nicht.

In der klinischen Praxis weniger beachtet wird bislang die laserchirurgische *submuköse Chordektomie* [128,129,132,139,143,145]. Diese von *Eckel* in Deutschland mehrfach propagierte Methode knüpft an die guten Ergebnisse der klassischen offenen Chirurgie nach Hoover [160] und die von *Kleinsasser* in Kombination mit der Arytänoidektomie endoskopisch ausgeführten Resektion der Muskulatur einer Stimmlippe unter Erhalt der Schleimhautbedeckung an [161,162] und verknüpft diese mit den Vorteilen der modernen Mikrolaserchirurgie. Anhand der bereits zitierten morphometrischen Studien konnte *Eckel* belegen, dass mit der submukösen Resektion eines Stimmbandes eine gegenüber der posterioren Chordotomie und der Arytänoidektomie mehrfach stärkere Glottiserweiterung erzielt werden kann. Die klinischen Ergebnisse von *Eckel* und *Reker* bestätigen den theoretischen Ansatz. Die Tonhaldedauer ist im Vergleich zur posterioren Chordektomie verkürzt [157]. Dies sollte aber eher als Ausdruck des besseren Glottis erweiternden Effektes angesehen werden. Schluckstörungen bzw. Aspirationen wie bei der Arytänoidektomie wurden nicht beschrieben.

Vermutlich hindert die vorherrschende Auffassung, dass die anterioren Anteile der Glottis als maßgeblicher Ort der Phonation angesehen werden, eine Glottiserweiterung aus nicht Karzinom bedingter Indikation mit Beteiligung der vorderen Stimmlippenanteile zu akzeptieren. Für die Phonation ist eine Spannung der Stimmlippe wie bei der Saite eines Musikinstrumentes erforderlich. Wenn durch Wegnahme des Aryknorpels oder posteriore Chordektomie/Tenontomie ein Ansatz des Muskels reseziert wurde, dann kann nach unserem Verständnis die Stimmlippe nicht mehr harmonisch schwingen. Tierexperimentelle Untersuchungen am Hemilarynx des Hundes von *Jiang* und *Titze* konnten bestätigen [163], dass die Intaktheit der Verbindungszone von Stimmlippe und Stellknorpel genauso wichtig wie die Beschaffenheit der ligamentären Strukturen ist. Betrachtet man aktuelle Ergebnisse der Stimmqualität nach Chordektomie aus onkologischer Indikation [164–166], so wird deutlich, dass auch eine anteriore Resektion mit Ausbildung einer narbigen Neoglottis eine akzeptable Reststimmfunktion belassen kann. Wenn es bei der Glottiserweiterung um eine deutliche Verbesserung der Atemfunktion geht, kann deshalb die nach anterior erweiterte Laserresektion der Stimmlippe gerechtfertigt sein. Im Gegensatz zur Tumorchirurgie kann die Epithelbedeckung der Stimmlippe weitgehend geschont werden, so dass das Synechierisiko geringer ist und die Stimmqualität eher durch die Verhauchung bei offenem Glottisspalt leidet.

3.3 Nahttechniken

Die aus der offenen Chirurgie bekannte Nahttechnik zur Lateralisierung der Stimmlippe wurde anfänglich noch in Kombination mit der endoskopischen Erweiterung der Glottis verwendet. *Kirchner* nutzte zusätzlich zur elektrochirurgischen Ablation des Stimmlippenrandes [167] die Nahttechnik und *Remsen* spannte das erhaltene Ligamentum vocale nach subligamentärer Resektion des Stimmbandes durch Naht nach lateral an [129].

Lichtenberger ging hingegen einen völlig anderen Weg. Er entwickelte das Prinzip der *Reversible Endo-Extralaryngeal Laryngomicrosurgical Lateralisation (REExL)*, bei dem durch eine oder mehrere über die Schleimhaut des hinteren Stimmlippenanteils und den Schildknorpel geführte Fadenschlingen eine Lateralisierung der Stimmlippe herbeigeführt wird [168 – 174].

Die technisch schwierige Nahtführung oberhalb und unterhalb der Stimmlippe von endolaryngeal nach außen wird durch einen speziellen Nadelschieber erleichtert [168]. Prinzipiell ist auch mit atraumatischem Nahtmaterial mit längerer gerader Nadel oder mit einer Lumbalpunktionsnadel als Trokar, wie aktuell *Mathur* u. Mitarb. beschreiben [175], eine entsprechende Nahttechnik ausführbar.

Der entscheidende Vorteil dieses Verfahrens ist seine Reversibilität. Damit nimmt diese Methode eine Sonderstellung in den hier aufgezeigten Therapieoptionen ein. Während alle bislang dargestellten Verfahren nur dann einsetzbar sind, wenn entweder eine ausreichende Erholungszeit für eine mögliche Funktionswiederkehr des Nervus laryngeus recurrens abgewartet wurde oder der Stimmlippenstillstand frühzeitig als permanent eingeschätzt werden kann, ist eine reversible Laterofixation des Stimmbandes sofort möglich.

Beide Bedingungen für die permanenten chirurgischen Eingriffe bereiten in der Praxis Schwierigkeiten. Der zeitliche Verlauf der Erholung der Stimmlippenfunktion nach einer Rekurrensparese variiert von Patient zu Patient ganz erheblich. Während im Allgemeinen von einer Erholungschance bis zum Ablauf des ersten Jahres ausgegangen wird, zeigt eine aktuelle prospektive Studie von *Jamski* u. Mitarb. an 100 Patienten über einen Zeitverlauf von 3 Jahren, dass funktionell wirksame Reinnervationen in einem Zeitraum von 3 bis 24 Monaten nach Beginn der Lähmung eintreten [176]. Unter Zuhilfenahme regelmäßiger Kehlkopf-EMG-Kontrollen kann nach *Schneider* u. Mitarb. die Prognose einer ausbleibenden Funktionswiederkehr nach 9 Monaten abgeschätzt werden [177]. In den Händen dieser erfahrenen Arbeitsgruppe mag dies zutreffen, jedoch steht das Kehlkopf-EMG nicht überall zur Verfügung. Nach Einschätzung der Erlanger Arbeitsgruppe bestimmt eine einmalige EMG-Untersuchung die Prognose nur in 78 % richtig. Nach einer aktuellen Arbeit von *Munin* u. Mitarb. wird die klinisch interessante Prognose einer ausbleibenden Funktionswiederkehr unsicherer vorhergesagt als eine zu erwartende Funktionswiederkehr [178]. Die Arbeit von *Munin* bestätigt unsere eigene Erfahrung, dass die als sicheres Zeichen einer ungünstigen Prognose angesehenen Fibrillationen nicht in jedem Fall am M. vocalis nachweisbar sind und Spontanaktivität nicht in jedem Fall als pathologisch einzuschätzen ist.

Die in Deutschland verbreitete transorale Ableitung des Vocalis-EMGs unter Verwendung von *Hooked-Wire Elektroden* [179] bedingt eine punktuelle Beurteilung der Muskelaktivität am Einstichort der Nadel. Ein systematisches Analysieren des gesamten Muskels ist nicht möglich. Die von *Blitzer* favorisierte transkutane Nadel-EMG-Ableitung gestattet eine sicherere Aussage insbesondere dann, wenn keine EMG-Potenziale gefunden werden [180 – 182]. Der Untersucher ist sich dann sicher, dass fehlende Potenziale nicht auf Unsicherheiten des Ableitortes zurückzuführen sind.

Aus dieser Darstellung wird deutlich, dass die Nervenerholungszeit stark variiert und die Prognose nur bedingt abschätzbar bleibt. Nur in den wenigsten Fällen ist aus der Anamnese bekannt, dass der Nerv z. B. wegen einer malignen Erkrankung bewusst durchtrennt wurde.

Bevor wir uns deshalb zu einem irreversiblen chirurgischen Eingriff entschließen, muss der Patient über diese Situation und die Behandlungsalternativen ausführlich informiert sein und die Entscheidung mit tragen.

Unter diesem Blickwinkel kommt der temporären Laterofixation der Stimmlippe mit der Nahttechnik nach *Lichtenberger* eine besondere Bedeutung zu. Insbesondere wenn berechtigte Hoffnung auf eine rasche Funktionswiederkehr oder besondere Sorge des Patienten vor den Folgen einer Glottis erweiternden Chirurgie besteht und er eine Tracheotomie als Kehlkopf schonende Interimslösung ablehnt, sollte dieses Verfahren zum Einsatz kommen.

Wie *Lichtenberger* selbst darauf hinweist, besteht die Gefahr der Durchwanderung des Fadens (der Fäden) durch die Stimmlippe [174]. Nach seiner Einschätzung betrifft dies nur die Fälle, in denen eine prolongierte endotracheale Intubation vorausging und hierdurch eine Mukosaschädigung im Bereich der Lateralfixation bestand. Nach unserer Erfahrung besteht generell eine Tendenz zur Durchwanderung. Meist schließt sich über dem Faden rasch der Schleimhauteinschnitt. Die Funktion der Lateralfixation ist damit nicht gleich aufgehoben. Wenn synchron zum Nachlassen der Laterofixationswirkung des Fadens eine Funktionswiederkehr eintritt, dann kann der Faden einfach entfernt werden. Im anderen Falle stehen noch alle Optionen der Glottis erweiternden Chirurgie offen bzw. der Patient entschließt sich doch zur Tracheotomie.

Bei Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen, Übergewicht oder ausgeprägten Begleitödemem sollte der Tracheotomie der Vorzug gegeben werden.

Für Patienten, die schon eine gewisse Zeit ohne Tracheotomie mit beidseitigem Stimmlippenstillstand ausgekommen sind und die hinsichtlich der bei Glottiserweiterungsoperationen zu erwartenden Stimmverschlechterung sehr besorgt sind, kann dieses Verfahren, sofern Hoffnung auf Funktionswiederkehr besteht, empfohlen werden. Als permanente Lösung sehen wir diese Methode nicht an.

4 Rekonstruktion

Die sicherste aber zweifellos hinsichtlich der Lebensqualität schlechteste Rekonstruktion des Atemweges bei maligner Erkrankung des Larynx ist die Laryngektomie. Von dieser wird heute deutlich weniger Gebrauch gemacht, weil ausgedehnte transorale laserchirurgische Resektionen möglich geworden sind [183–185] und im Falle prognostisch ungünstiger Hypopharynxkarzinome auf den Organerhalt durch Radiochemotherapie orientiert wird [186–188]. Obgleich selbst große Defekte nach ausgedehnter Lasertumorchirurgie ohne plastische Rekonstruktion mit zufrieden stellendem Ergebnis ausheilen, müssen funktionell Schlüsselfunktion tragende Regionen wie der Ringknorpel rekonstruiert werden [189].

Das älteste Rekonstruktionsverfahren für kindliche Ringknorpelstenosen stellt die *Laryngotrachealplastik* (LTP) nach *Evans* und *Todd* dar [190–192]. Die Reißverschlussartige Eröffnung des laryngotrachealen Übergangs mit Einbeziehung des Ringknorpels und innerer Schienung durch eine sich selbst expandierende Silastikrolle – *Swiss roll* – trug methodisch dem Umstand Rechnung, dass man das Wachstum des kindlichen Atemweges nicht stören wollte. Die Schnittführung war bei den oft durch die Stenose narbig veränderten Knorpelstrukturen nur schwer möglich und der Erweiterungseffekt nicht in jedem Fall erreichbar.

Auf *Cotton* geht die Weiterentwicklung der *Rethi'schen* Laryngofissur-Technik [193] hin zur Interposition von Rippenknorpel in den ventral bzw. auch dorsal gespaltenen Ringknorpel zurück [194]. Diese *Laryngotracheale Rekonstruktion* (LTR) war die am häufigsten angewandte Behandlungsmethode. In schweren Fällen mit fast aufgehobenem Ringknorpellumen wurden zusätzliche seitliche Inzisionen empfohlen [195, 196]. Das Handicap aller LTR-Verfahren, insbesondere derjenigen mit dorsaler Rippenknorpelimplantation, bleibt die zur Fixierung des Knorpels und Stabilisierung des Erweiterungseffektes notwendige Langzeitschienung durch einen Stent bei weiterhin bestehendem Tracheostoma.

Für die häufigeren ventralen Interpositionen konnte mit der auf *Prescott* zurückgehenden *Single Stage Laryngotracheal Reconstruction* (SSLTR) ein deutlicher Behandlungsfortschritt erzielt werden. Durch gleichzeitige Rekonstruktion der orifizierten Region konnte der Atemweg in gleicher Sitzung verschlossen werden.

In den letzten Jahren haben diese Rekonstruktionsverfahren unter dem Eindruck der guten Behandlungsergebnisse der in Kapitel 3.1 beschriebenen Resektionsverfahren, insbesondere der krikotrachealen Resektion (CTR), an Bedeutung verloren. Aktuell wurde von der Arbeitsgruppe um *Montgomery* allerdings wieder auf diese Technik für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CTR verwiesen. Neu in dieser Arbeit ist die Verwendung autologen Schildknorpels für die Interposition und eine Fixierungstechnik für dorsale Knorpelinterponate mit speziellen Pins. Die erzielte Dekanülierungsrate lag für 21 Patienten bei 95% [197].

Selbst ausgedehnte Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinome mit Begrenzung auf den Hemilarynx können heute in vielen Fällen laserchirurgisch reseziert werden. Bei Befall des Knorpelgerü-

tes, insbesondere der posterioren Ringknorpelanteile, kann die vertikale Hemilaryngektomie notwendig werden. Es muss dann, insbesondere im Falle des Entstehens einer relevanten Larynxstenose, ein Konzept der chirurgischen Rekonstruktion zur Verfügung stehen.

Aus der Vielzahl angegebener Verfahren wollen wir die aktuellen Trends aufzeigen. *Cansiz* u. Mitarb. geben in einer 2004 erschienenen Arbeit die Rekonstruktion des Hemilarynx mit einem regionalen Knochen-Muskellappen aus gerader Halsmuskulatur und Zungenbein an [198]. Von den 17 in dieser Weise operierten Patienten mussten zwei nachoperiert und ein Patient laryngektomiert werden. Bei diesem Verfahren wird die Epithelbedeckung im Defektbereich des Larynx nicht berücksichtigt.

Eine ganze Reihe neuer experimenteller und praktisch chirurgischer Ansätze zur Lösung dieses Problems beschreibt *Delaere* in seinem 2004 erschienenen Buch „Laryngotracheal reconstruction. From lab to clinic“ [189].

Zukunftsweisend erscheint insbesondere die *Composite graft* Autotransplantation von mikrovaskulär autonomisierten Trachealsegmenten mit erhaltener Schleimhautauskleidung zur Rekonstruktion der defekten Kehlkopfseite [199–206].

Delaere beschreibt hierzu die Autonomisierung des kranialen Abschnitts der Trachea durch Freilegung und Umhüllung mit einem mikrovaskulär anastomosierten myofaszialen Radialislappen im Rahmen der tumorchirurgischen Hemilaryngektomie. Nach temporärer Abdeckung des Resektionsdefektes und Bypass der Kehlkopffunktion durch Tracheotomie und Gastrostomie (PEG) wird im zweiten Schritt (nach 3–4 Monaten) die homolaterale Trachealwand mit der ernährenden Umhüllung durch den Radialislappen nach kranial in den Kehlkopfdefekt eingesetzt. Diese sicher nur in seltenen Fällen indizierte Rekonstruktionstechnik soll als Ausblick dienen. Es wird aber auch deutlich, dass komplexe Transplantate, bestehend aus Stützelement, Schleimhautbedeckung und ernährendem Umgebungsgewebe, bei der Rekonstruktion des Atemweges erforderlich sind.

Eine intakte Schleimhautbedeckung verhindert Narbenbildungen und Re-Stenosierungen [207–209]. Autologer, durch *Tissue Engineering* proliferierter bzw. neu ausgeformter Knorpel gibt dem zu rekonstruierenden Atemweg die erforderliche Stabilität und Form [210–214]. Auf diesem Gebiet sind in den nächsten Jahren weitere Fortschritte zu erwarten.

5 Transplantation

Wenn keinerlei Rekonstruktionsverfahren mehr möglich ist, bleibt als letzte Behandlungsoption bei einer Reihe wichtiger Körperorgane die Transplantation. Für die Niere stellt die Transplantation heute eine Routineoperation dar [215]. Auch Herz-, Lungen- und Lebertransplantationen zählen zum Repertoire von fast allen Transplantationszentren [216].

Es stellt sich die Frage, warum dies für die Kehlkopftransplantation nicht gilt.

Die Entwicklung einer geeigneten Operationstechnik für die Larynxtransplantation wird seit den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts intensiv verfolgt [217–220]. Während Larynxtransplantationen bei Kaninchen, Hunden und anderen Versuchstieren vielfach ermutigende Ergebnisse erbrachten, gelang zunächst nur der belgischen Arbeitsgruppe um *Kluyskens* 1969 eine Verpflanzung des menschlichen Kehlkopfgerüsts [221]. Die humane Transplantation des gesamten Organs einschließlich der erforderlichen Mikroanastomosen und der postoperativen Immunsuppression blieb bis zu den Arbeiten der *Clevelandgruppe* um *Marshall Strome* eine Vision. Zum Verdienst *Stromes* gehört nicht nur die Tatsache, dass er die erste erfolgreiche humane Larynxtransplantation durchgeführt hat, sondern vor allem auch, dass er den Weg dahin durch umfangreiche Untersuchungen zur Eignung verschiedenster Immunsuppressiva für die Larynxtransplantation bereitet hat [222–231].

Strome transplantierte 1998 als Meilenstein in der Geschichte der Larynxtransplantation bei einem 40-jährigen Patienten, der nach einem Motorradunfall und zahlreichen Voroperationen einen nicht anderweitig zu rekonstruierenden Kehlkopfschaden erlitten hatte, einen gesamten Larynx mit der kranialen Trachea, großen Teilen des Hypopharynx und der Schilddrüse [227,228]. Bilateral erfolgten die mikrovaskuläre Anastomosierung sowie der Versuch der Reinnervation durch Nervennaht des N. laryngeus superior bds. und des N. laryngeus recurrens rechtsseitig. 2001 veröffentlichte die Arbeitsgruppe ein Follow-up über die ersten 40 Monate nach Transplantation. Eine beginnende Abstoßungsreaktion konnte durch Umstellung der Immunsuppression beherrscht werden. Drei Monate nach der Transplantation gab der Patient erstmalig wieder Gefühlswahrnehmungen im Bereich des Kehlkopfs an und konnte sich später auch transoral ernähren. Die Stimmfunktion besserte sich nach Einschätzung der Behandler bis 16 Monate nach der Transplantation. Im EMG bestanden Zeichen der Reinnervation des M. cricothyreoideus und des M. vocalis. Eine respiratorisch ausreichende Öffnungsbewegung der Stimmlippen konnte bis zum Ende des 40-monatigen Beobachtungszeitraums und nach aktuellen Mitteilungen bis zum heutigen Zeitpunkt nicht erreicht werden. Der Patient ist noch auf das Tracheostoma angewiesen. Gegenwärtig wird eine chirurgische Glottiserweiterung wie bei Patienten mit doppelseitiger Stimmlippenmotilitätsstörung anderer Genese erwogen, um die Dekanülierung zu ermöglichen.

Neben *Strome* hat die Arbeitsgruppe um *Birchall* in Großbritannien in den letzten Jahren umfangreiche Basisarbeit zur klinischen Etablierung der Kehlkopftransplantation geleistet. In zahlreichen experimentellen Arbeiten schuf diese Arbeitsgruppe Tiermodelle zur Erprobung der Revaskularisierung, der Reinnervation und Wirksamkeit von Immunsuppressiva [232,236].

Zusammenfassend schätzen wir ein, dass zwei Probleme maßgeblich dafür verantwortlich sind, dass sich die humane Larynxtransplantation nur zögerlich durchsetzen kann.

Zum einen begründet sich der Organverlust überwiegend auf die Behandlung maligner Tumoren. Die bei jeder Transplantation erforderliche Immunsuppression ist hinsichtlich ihres negativen Einflusses auf die Tumorabwehr des Transplantatempfängers kritisch abzuwägen [237–241].

Zum anderen fehlt dem Transplantat naturgemäß die motorische und sensible Innervation. Wenn die technisch aufwändige Larynxtransplantation zu einer für den Patienten spürbaren Verbesserung der Lebensqualität führen soll, ist zu fordern, dass weitere Anstrengungen zur Gewährleistung eines aspirationsfreien Schluckaktes, einer auch für körperliche Anstrengungen ausreichenden Atmung und einer zufrieden stellenden Stimmgebung unternommen werden müssen. Hierzu ist eine funktionierende Glottismotorik durch Reinnervation des Transplantates notwendig.

Ebenso sind ethische Aspekte der Verpflanzung einer *Stimme* zu bedenken [242,243].

Es wird sicher noch einige Zeit in Anspruch nehmen, bis Kehlkopftransplantationen in die klinische Routine Eingang finden. Moderne Immunsuppressiva haben ein deutlich geringeres Nebenwirkungsprofil, so dass beispielsweise Lebertransplantationen bei hepatozellulärem Karzinom unter Immunsuppression durchgeführt wurden [244].

Patienten, die sich einer Laryngektomie unterziehen mussten, sollten nach Ablauf der Heilungsbewährung perspektivisch die Chance einer Larynxtransplantation erhalten. Wegen der zu erwartenden Probleme bei der Revaskularisierung und Reinnervation kommen strahlentherapeutisch behandelte Patienten voraussichtlich nicht in Betracht.

6 Reanimation des Larynx

Die Glottis erweiternde Chirurgie kann, wie im Kapitel 3 dargestellt, nur einen Kompromiss in der Stellung der Stimmlippen zwischen Stimm- und Atemfunktion des Kehlkopfes erzielen. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass Patienten mit einer minimalen Restbeweglichkeit einer Stimmlippe bei doppelseitiger Motilitätsstörung deutlich besser rehabilitiert werden können, als solche mit bds. fixierter Stimmlippe. Hierin drückt sich die besondere Bedeutung des Erhaltes bzw. der Wiederherstellung der Dynamik der Stimmlippenstellung aus. Aus diesem Grund verfolgen einige Arbeitsgruppen die Weiterentwicklung von Verfahren zur neuromuskulären Reinnervation des Larynx. Wie im letzten Kapitel deutlich wurde, nimmt die Reinnervation ebenfalls eine Schlüsselstellung bei der Funktionsaufnahme eines transplantierten Kehlkopfes ein. Daneben verfolgt eine derzeit noch kleine Gruppe von Wissenschaftlern die gezielte Elektrostimulation des gelähmten Kehlkopfes im Sinne eines Pacemakers. Es handelt sich dabei nicht um ein zur Reinnervation konkurrierendes Verfahren, sondern um eine sinnvolle Ergänzung.

6.1 Reinnervation

Reinnervationstechniken werden am Kehlkopf mit unterschiedlicher Zielstellung verfolgt [245]. Hierzu zählen die Wiederherstellung der Sensibilität, des Glottisschlusses, der Glottisöffnung und die Erhöhung der Stimmlippenspannung.

Im Folgenden gehen wir näher auf die aktuellen Entwicklungen der Abduktoren-Reinnervation ein. Diese sind unmittelbar zu den rekonstruktiven Verfahren bei gestörter Atemfunktion des Larynx zu zählen.

Grundsätzliches Anliegen aller Reinnervationstechniken ist die Wiederherstellung einer Verbindung des Effektormuskels, in diesem Fall des Öffners der Stimmritze, dem M. cricoarytaenoideus posterior (PCA), mit einem Nerven, der den Muskel synchron mit der Inspiration stimuliert.

Wie bei jeder Nervendurchtrennung ist als erstes Rekonstruktionsverfahren die Nervennaht zu diskutieren. Sie wurde für den N. laryngeus recurrens (RLN) bereits 1909 von *Horsley* beschrieben [246]. Im Gegensatz zu anderen Nerven zeigt der RLN extralaryngeal keine typische faszikuläre Organisation in ein Öffner- bzw. Schließerbündel [247,248]. Die häufigsten Nervenschädigungen treten im extralaryngealen Verlauf des Nerven im Bereich der Schilddrüse auf. End-zu-End-Anastomosen des RLN in dieser Schädigungsregion führen deshalb zu schlecht voraussehbaren Rehabilitationsergebnissen. Die Ursache liegt in einer synkinetischen Reinnervation. Obgleich im EMG nach Reinnervation Aktionspotenziale nachweisbar sind, verbleibt bei gleichzeitiger Stimulierung von Agonisten und Antagonisten der Glottisöffnung die Stimmlippe unbewegt [249]. Da eine synkinetische Reinnervation nicht regelhaft auftritt, empfehlen *Chou* u. Mitarb. dennoch in einer aktuellen Arbeit bei anamnestisch wahrscheinlicher Durchtrennung des RLN bei einer Schilddrüsenoperation das Operationsgebiet zu revidieren und eine primäre Nervennaht vorzunehmen [250]. Die Revision kann auch helfen, Hämatome oder Unterbindungen in Nachbarschaft des funktionsgestörten RLN aufzufinden und zu beseitigen. Wir selbst haben in einem Fall beidseitiger traumatischer Durchtrennung des RLN erleben können, dass nach Nervennaht zumindest eine Restöffnungsbewegung des Kehlkopfs erreicht werden konnte, die für den Verschluss der Tracheotomie ausreichte. Bei einem kleinen Teil von Patienten mit Bereitschaft zu einer Klage muss jedoch bei ausbleibender Funktionswiederkehr nach iatrogenen Nervenschädigung mit einer späteren Schuldverlagerung auf den Arzt, der die Nervenrevision ausgeführt hat, gerechnet werden. Es empfiehlt sich, ein sehr kritisches Aufklärungsgespräch mit deutlichem Hinweis auf die Unsicherheit des Behandlungserfolges zu führen. Wie bei der Nervennaht, so treten auch bei der spontanen Reinnervation des RLN nach iatrogenen Traumen oder idiopathischer Parese in wesentlich höherem Prozentsatz Synkinesien auf, als bislang angenommen wurde. Die Innsbrucker Kollegen fanden in einer multizentrischen retrospektiven Analyse bei 67% der Patienten mit einseitiger Parese im EMG Zeichen der Synkinesie [251]. *Zelear* gibt den Anteil sogar aktuell mit 85% an [252]. Die klinische Erfahrung, dass nur selten eine deutliche Atrophie der Muskulatur der Stimmlippe bei RLN-Parese zu beobachten ist, kann als Indiz für eine überwiegend sich einstellende Reinnervation gelten. Nach dem Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung, die aus der pathologischen Reinnervation resultiert, unterscheidet *Crumley* [253] vier Typen der Synkinesie (siehe Tab. 2)

Diese bringt das bunte Spektrum der in der Praxis anzutreffenden Behandlungssituationen zum Ausdruck, unterscheidet aber nicht zwischen ein- und beidseitiger Parese.

In den letzten Jahren sind bei der Unterdrückung des kollateralen Aussprossens (*Sprouting*) und des in ein falsches Axon Hineinwachsens im Bereich der Nervennaht beim N. facialis deutliche Fortschritte erzielt worden. Durch die lokale Applikati-

Tab. 2 Schweregradeinteilung der Synkinesie (Crumley 2000)

Typ 1	Stimmlippenmotilität weitgehend aufgehoben ohne Stimm- und Atemprobleme
Typ 2	spasmodische Stimmlippe/n mit Stimm- und/oder Atemproblemen
Typ 3	hyperadduzierte Stimmlippe/n mit Atemproblemen
Typ 4	hyperabduzierte Stimmlippe/n mit Stimmproblemen und möglicher Aspiration

on von blockierenden Antikörpern gegen Nervenwachstumsfaktoren konnte das *Sprouting* reduziert werden [254]. Die Umhüllung der Nerven Anastomose mit Riechepithel führt durch Freisetzung von Mediatoren zu einer besseren axonalen Pfadfindung [255,256].

Kanemaru u. Mitarb. gelang es aktuell im Tierversuch, auch auf eine Distanz von 10 Millimetern eine RLN-Anastomose mit einem Interponat (resorbierbare Polyglycolsäureröhre) zu erzielen [257,258]. Ein solches Vorgehen hat Bedeutung, wenn anderweitig die End-zu-End-Anastomose nur unter Spannung etabliert werden kann. Die Überbrückung noch größerer Distanzen ist vor allem auch dann interessant, wenn der proximale Nervstumpf nicht mehr zur Verfügung steht und ein *Spendernerv* als Ersatz für den RLN herangeführt werden soll.

Als *Spendernerv* wird eine Vielzahl von Nerven eingesetzt. Während die Ansa cervicalis und der N. hypoglossus im Fokus zahlreicher Artikel zur Reanimation des Glottisschlusses stehen [259–263], eignet sich für die Verbesserung der Atemfunktion am besten der N. phrenicus [264–267]. Seine Verwendung wird durch die resultierende einseitige Zwerchfelllähmung, die ihrerseits die Atemfunktion beeinträchtigt, limitiert. Interkostalnerven scheiden wegen ihrer zu großen Distanz aus. Die Endäste der Ansa cervicalis zum M. omohyoideus und zum M. sternothyreoideus und der Nervus laryngeus superior weisen ebenfalls eine gewisse inspiratorische Aktivität auf, so dass auch sie in Betracht kommen.

Für alle *Spendernerven* gilt, dass eine End-zu-End-Anastomose zum RLN durch gleichzeitige Stimulierung der Adduktoren in der Praxis nicht zu einer Öffnung der Glottis führt. Deshalb ist entweder eine selektive Durchtrennung des Adduktorastes des RLN [268], die Reinsertion desselben in den PCA [265] notwendig bzw. die motorische Blockade der Adduktoren durch Botulinumtoxin denkbar.

Auf *Tucker* geht als Alternative zur Nervennaht der Nerv-zu-Muskel-Transfer (NMP) zur selektiven Reinnervation des PCA zurück [269]. Bei dieser für die Kehlkopftransplantation entwickelten Technik wird der Nerv, in diesem Fall die Ansa cervicalis, direkt in den Muskelbauch verpflanzt. Aussprossende Nervenfasern erreichen später die motorischen Endplatten des Zielmuskels, in diesem Fall des PCA. Obgleich *Tucker* in 74% seiner Patienten Erfolg sah, konnten andere Chirurgen diese Ergebnisse nicht erreichen. Möglicherweise führt das Operationstrauma zu Narbenbildungen, die sekundär den Funktionsgewinn wieder einschränken können. Eine aktuelle Ergänzung stellt die 2001 von *Hogikyan* u. Mitarb. angegebene Muskel-Nerv-Muskel-Brü-

cke (MNM) von einem innervierten zu einem denervierten Muskel dar [270,271]. Ein mögliches Potenzial dieser Technik sehen wir in der bilateralen Reanimation des Larynx z.B. bei der Transplantation, in dem nur einseitig ein Spendernerv erforderlich wird und die Gegenseite über eine solche MNM-Brücke versorgt werden kann. Die Validität der Methode muss jedoch erst weiter geprüft werden.

Eine aktuelle Entwicklungsrichtung in der Reinnervation des Larynx stellt die Applikation von Wachstumsfaktoren zur Regeneration des denervierten Muskels mittels Genthherapie dar [272–276]. Wir planen den Einsatz humaner Stammzellen zur Unterstützung der selektiven Reorganisation des Muskels nach Reinnervation.

Die Vanderbilt-Arbeitsgruppe um *David Zelear* hat aktuell zeigen können, dass die Elektrostimulation des denervierten Muskels während der Reinnervationszeit zu einer *selektiven Reinnervation* führt [252,277,278], d.h. das Ausmaß der synkinetischen Reinnervation wird reduziert.

Wenn sich die Beeinflussbarkeit der Reinnervationsprozesses durch gezielte Elektrostimulation und ggf. unterstützt durch Methoden der Genthherapie in weiteren Untersuchungen bestätigt, dann ist zukünftig ein Abwarten des Spontan„heilungs“verlaufs in Richtung Synkinesie nicht mehr angezeigt.

6.2 Elektrostimulation (Pacemaker)

Die Funktionelle Elektrostimulation (FES) hat mit Einführung des Herzschrittmachers durch *Zoll* die Medizin revolutioniert [279]. Der irreversible Ausfall der nervalen Steuerung wichtiger Muskelsysteme insbesondere nach Schlaganfällen und Querschnittslähmungen hat zu einer sehr intensiven Forschung auf dem Gebiet der FES in den 70er- und 80er-Jahren geführt.

Zelear und *Dedo* haben als erste 1977 das Konzept der Elektrostimulation des gelähmten Kehlkopfes entwickelt [280]. Auf *Obert* geht die Idee der mit Inspiration synchronen Elektrostimulation und der Begriff „Pacemaker“ für die FES des Larynx zurück. *Bergmann* (Charité) entwickelte einen Brustwandsensor zur atemsynchronen Triggerung der PCA-Stimulation und führte umfangreiche Langzeitstimulationen an Hunden aus [281–290]. *Otto* leitete das EMG des Diaphragmas ab, um auf diese Weise einen mit der Inspiration synchronen Trigger für die PCA-Stimulation zur Verfügung zu haben [291,292]. Auf der Suche nach weiteren Trigger-Möglichkeiten stieß *Kim* auf die Erfassung der sich mit der Atmung ändernden Pharynxtemperatur [293]. *Zelear* erwog den intrathorakalen Druck für die Synchronisation der Elektrostimulation zu verwenden [294].

Eine wichtige Voraussetzung für den weiteren Erfolg war die systematische Analyse der Stimulus-Muskelantwort-Charakteristik des PCA-Muskels im Hundemodell durch *Sanders* [295].

Die weitere Ausarbeitung der notwendigen Reizparameter für die chronische Stimulation geht wiederum auf *Zelear* und die Wiener Arbeitsgruppe um *Zrunek* zurück [296–300].

Bergmann plante den Einsatz seines im Tierversuch langzeiterprobten Implantates beim Menschen und hatte bereits die notwendigen Genehmigungen. Veränderungen in den gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen 1989 hinderten ihn jedoch an der Umsetzung.

Die erste Veröffentlichung einer temporären Elektrostimulation des PCA-Muskels beim Menschen geht auf die Arbeitsgruppe von *Zelear* (1996) zurück [301]. Die Stimulation erfolgte während einer Thyreoplastik bei einseitiger Parese. Nachdem die Geräteentwicklung soweit fortgeschritten war, dass die klinische Erprobung eines ersten voll implantierbaren Larynx-Schrittmachers erfolgen konnte, wurde im Zeitraum von 1995 bis 1997 im Rahmen einer transnationalen Studie bei insgesamt 7 Patienten ein Schrittmacher implantiert [302]. Alle eingeschlossenen Patienten waren vorher tracheotomiert.

Bei einer Patientin trat frühzeitig eine Infektion auf und das Implantat musste später entfernt werden. Bei 5 der verbleibenden 6 Patienten konnte eine stimulierte Öffnungsbewegung nachgewiesen werden. Diese war bei 4 Patienten ausreichend für den Tracheostomaverschluss, wobei eine Patientin nicht dekanüliert werden wollte. In keinem Fall hatte sich die Stimmqualität verschlechtert.

Diese Pionierstudie hat die prinzipielle technische Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer Schrittmacherapplikation zur Behandlung der bilateralen Stimmlippenmotilitätsstörung gezeigt. Jedoch bleiben noch einige Probleme ungelöst.

Dies sind zum einen technische Probleme, wie die bei 3 Patienten beschriebene Elektrodenkorrosion. Da das bisherige Implantat (Itrel II, Medtronic, USA) für die Behandlung chronischer Schmerzzustände entwickelt wurde, entsprechen sowohl das Elektrodendesign als auch die Flexibilität in der Parametereinstellung nicht optimal den Bedürfnissen der Larynxanwendung. Es ist keine Triggerung durch die Atmung des Patienten möglich. Die Öffnungsstimulation erfolgt in einer festen Frequenz von 10 Stimuli pro Minute, an die sich der Patient mit seiner Atmung anpassen muss. Es kann somit zu Unterbrechungen der Phonation und theoretisch auch zur Aspiration kommen, wenn während des Schluckaktes die Glottisöffnung stimuliert wird. Nach Einschätzung von *Zelear* sind die Kraft des willkürlichen Glottisschlusses des Patienten bei der Phonation und der unwillkürliche Verschluss beim Schluckakt kräftiger als die stimulierte Öffnung, so dass der Patient diese „übergehen“ kann [302].

Wir sehen in der fehlenden Atemtriggerung einen wesentlichen Nachteil des Systems, den wir gegenwärtig in einem vom BMBF geförderten Forschungsprojekt durch ein neu entwickeltes Implantat überwinden wollen. Es soll vermieden werden, dass der Patient bei einem Wechsel der Atemfolge gegen eine geschlossene Glottis atmen muss. Der Gewinn an Lebensqualität misst sich an dem erreichten Grad der Wiedererlangung einer normalen körperlichen Belastbarkeit. Eine Erhöhung der Atemfrequenz muss bei sportlichen oder beruflichen Aktivitäten möglich sein. Der Einsatz der Bauchpresse darf nicht durch eine unwillkürliche Öffnung der Glottis gestört werden (s. Abb. 2).

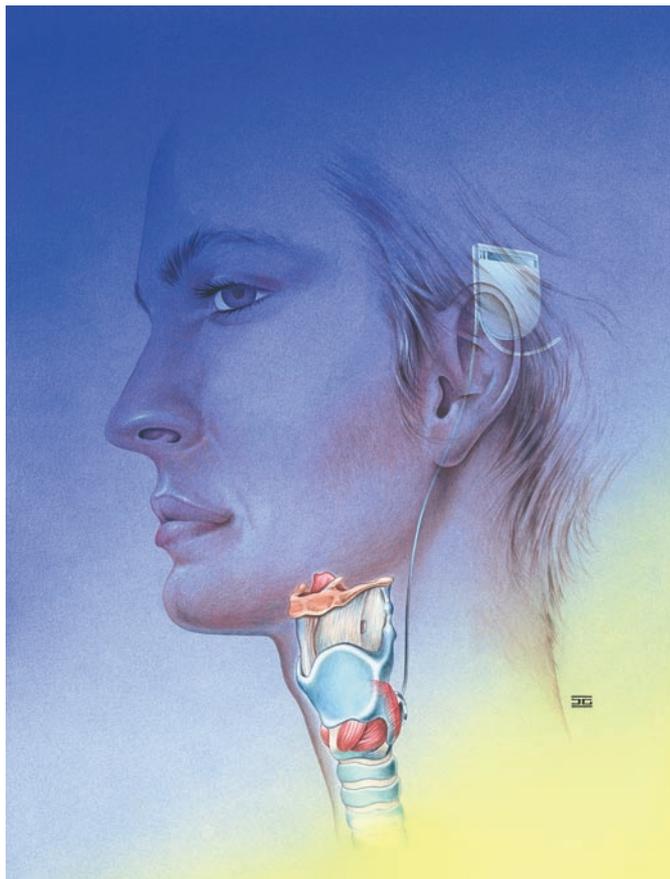


Abb. 2 Konzept der gezielten Elektrostimulation des gelähmten Larynx (Schrittmacher) (Grafik: Jens Geiling, Anatomisches Institut der FSU Jena, 2003).

Ebenso erscheint es uns wichtig, das Elektrodendesign den anatomischen Größenverhältnissen anzupassen. Das Itrel-Implantat kann nur einkanlig stimulieren. Bei einer Patientin von Zealear kam es zu einer leichten Elektrodendislokation im Langzeitverlauf nach der Implantation. Durch die Entwicklung von Arrayelektroden und Etablierung einer mehrkanaligen Stimulation

wollen wir sicher stellen, dass einerseits die optimalen Reizorte des PCA-Muskels, die nach elektrophysiologischen Untersuchungen als „Hot Spots“ [300] bezeichneten Abschnitte mit der stärksten Muskelantwort auf den Stimulusreiz, erreicht werden und andererseits im Falle einer leichten Dislokation ein späterer Wechsel der für die Stimulation genutzten Elektroden des Arrays möglich ist.

Weiterhin sollte eine beidseitige Stimulation möglich sein aus Gründen der besseren Anpassung an körperliche Belastungssituationen aber auch zur Schaffung einer Notfallreserve für einen einseitigen Ausfall der Stimulation.

Ein in der klinischen Routine einsetzbarer Schrittmacher wird in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen. Die funktionelle Elektrostimulation (FES) bei beidseitiger Stimmlippenimmotilität hat entscheidende Vorteile gegenüber der irreversiblen statischen Erweiterung des Atemwegsquerschnittes durch Glottis erweiternde Operationen, da die Stimm- und Schluckfunktion nicht beeinträchtigt und der Atemwegsquerschnitt dynamisch erweitert wird.

Eine funktionell Erfolg versprechende Larynxtransplantation benötigt für die Zeit bis zu einer funktionierenden Reinnervation die Unterstützung durch einen Schrittmacher.

Wie die neuesten Erkenntnisse zur Reinnervation zeigen, stellt die FES keine Konkurrenz sondern eine sinnvolle Ergänzung zur Reinnervationschirurgie dar, da sie das Ausmaß synkinetischer Reinnervation reduzieren kann.

Während des bisher üblichen Abwartens der möglichen Reinnervation kommt es zum Umbau des Muskels, zur Schrumpfung der Gelenkkapseln und zur unkontrollierten (synkinetischen) Reinnervation. Bei minimal invasiver Ausführung der Elektrodenapplikation ist an einen frühzeitigen Einsatz des Schrittmachers (an Stelle der Tracheotomie) zu denken.

Literatur

- 1 Goethe JW. West-östlicher Divan. Goethes Sämtliche Werke, Erster Band. Stuttgart: Verlag der J. E. Cotta'schen Buchhandlung, 1875: 458
- 2 Olofsson J. Laryngotracheal anatomy and physiology. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995; 49: 303–311
- 3 Sasaki CT, Isaacson G. Functional anatomy of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 1988; 21: 595–612
- 4 Proctor DF. The upper airways. II. The larynx and trachea. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 315–342
- 5 Eckel HE, Sittel C. Morphometric studies at the level of the glottis as a principle in larynx enlarging microlaryngoscopic surgical procedures in bilateral recurrent nerve paralysis. *Laryngol Rhinol Otol* 1994; 73: 417–422
- 6 Eckel HE, Sittel C. Morphometry of the larynx in horizontal sections. *Am J Otolaryngol* 1995; 16: 40–48
- 7 Shah MD, Shah SM. The applied physiology of cough. *Indian J Pediatr* 2001; 68 Suppl 2: 3–10
- 8 Vollrath M. Kehlkopf- und Trachealchirurgie bei Kindern. In: Hildmann H, Koch U (Hrsg). *Verhandlungsbericht 1999*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999: 145–227
- 9 Holinger LD. Etiology of stridor in the neonate, infant and child. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 397–400
- 10 Altman KW, Wetmore RF, Marsh RR. Congenital airway abnormalities in patients requiring hospitalization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 525–528
- 11 Werner JA, Lippert BM, Ankermann T. Transoral treatment of severe laryngomalacia. Review and presentation of a modified surgical technique. *Laryngol Rhinol Otol* 2000; 79: 416–422
- 12 Masters IB, Chang AB, Patterson L, Wainwright C, Buntain H, Dean BW, Francis PW. Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 189–195
- 13 Sanchez I, Navarro H, Mendez M, Holmgren N, Caussade S. Clinical characteristics of children with tracheobronchial anomalies. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 288–291
- 14 Vollrath M. Laryngomalacia. Definition, diagnosis and therapy. *HNO* 2004; 52: 336–343
- 15 Shatz A, Goldberg S, Picard E, Kerem E. Pharyngeal wall collapse and multiple synchronous airway lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 483–487
- 16 Jackson C, Jackson C. *Diseases and injuries of the larynx*. New York: MacMillan, 1942: 63–69
- 17 Catalfumo FJ, Golz A, Westerman ST, Gilbert LM, Joachims HZ, Goldenberg D. The epiglottis and obstructive sleep apnoea syndrome. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 940–943
- 18 Golz A, Goldenberg D, Westerman ST, Catalfumo FJ, Netzer A, Westerman LM, Joachims HZ. Laser partial epiglottidectomy as a treatment for obstructive sleep apnea and laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 1140–1145
- 19 Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Muller A, Verse T, Pirsig W. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 501–509
- 20 Smith RJ, Bauman NM, Bent JP, Kramer M, Smits WL, Ahrens RC. Exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 537–541
- 21 Bent JP 3rd, Miller DA, Kim JW, Bauman NM, Wilson JS, Smith RJ. Pediatric exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 169–175
- 22 Naito A, Niimi S. The larynx during exercise. *Laryngoscope* 2000; 110: 1147–1150
- 23 Mandell DL, Arjmand EM. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 999–1003
- 24 Kenn K, Schmitz M. Vocal cord dysfunction, an important differential diagnosis of severe and implausible bronchial asthma. *Pneumologie* 1997; 51: 14–18
- 25 Kothe C, Schade G, Fleischer S, Hess M. Vocal cord dysfunction. An important differential diagnosis to bronchial asthma. *HNO* 2004; 52: 261–264
- 26 Belmont JR, Grundfast K. Congenital laryngeal stridor (laryngomalacia): etiologic factors and associated disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 430–437
- 27 Gessler EM, Simko EJ, Greinwald JH, Jr. Adult laryngomalacia: an uncommon clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 386–389
- 28 Siou GS, Jeannon JP, Stafford FW. Acquired idiopathic laryngomalacia treated by laser aryepiglottoplasty. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 733–735
- 29 Li HY, Fang TJ, Lin JL, Lee ZL, Lee LA. Laryngomalacia causing sleep apnea in an osteogenesis imperfecta patient. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 378–381
- 30 Chandra RK, Gerber ME, Holinger LD. Histological insight into the pathogenesis of severe laryngomalacia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61: 31–38
- 31 McSwiney PF, Cavanagh NP, Languth P. Outcome in congenital stridor (laryngomalacia). *Arch Dis Child* 1977; 52: 215–218
- 32 McBride JT. Stridor in childhood. *J Fam Pract* 1984; 19: 782–790
- 33 Iyer VK, Pearman K, Raafat F. Laryngeal mucosal histology in laryngomalacia: the evidence for gastro-oesophageal reflux laryngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49: 225–230
- 34 Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1053–1056
- 35 Bobin S, Attal P. Laryngotracheal manifestations of gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18: 73–75
- 36 Yellon RF, Goldberg H. Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders. *Am J Med* 2001; 111 Suppl 8A: 78S–84S
- 37 Gilger MA. Pediatric otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 247–252
- 38 Jani P, Koltai P, Ochi JW, Bailey CM. Surgical treatment of laryngomalacia. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 1040–1045
- 39 McClurg FL, Evans DA. Laser laryngoplasty for laryngomalacia. *Laryngoscope* 1994; 104: 247–252
- 40 Roger G, Denoyelle F, Triglia JM, Garabedian EN. Severe laryngomalacia: surgical indications and results in 115 patients. *Laryngoscope* 1995; 105: 1111–1117
- 41 Wiggs WJ, Jr, DiNardo LJ. Acquired laryngomalacia: resolution after neurologic recovery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 773–776
- 42 Mancuso RF, Choi SS, Zalzal GH, Grundfast KM. Laryngomalacia. The search for the second lesion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 302–306
- 43 Altman KW, Wetmore RF, Marsh RR. Congenital airway abnormalities requiring tracheotomy: a profile of 56 patients and their diagnoses over a 9 year period. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 41: 199–206
- 44 Shah UK, Wetmore RF. Laryngomalacia: a proposed classification form. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 46: 21–26
- 45 Senders CW, Navarette EG. Laser supraglottoplasty for laryngomalacia: are specific anatomical defects more influential than associated anomalies on outcome? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57: 235–244
- 46 Denoyelle F, Mondain M, Gresillon N, Roger G, Chaudre F, Garabedian EN. Failures and complications of supraglottoplasty in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1077–1080; discussion 1080
- 47 Peron DL, Graffino DB, Zenker DO. The redundant aryepiglottic fold: report of a new cause of stridor. *Laryngoscope* 1988; 98: 659–663
- 48 Amin MR, Isaacson G. State-dependent laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 887–890
- 49 Worley G, Witsell DL, Hulka GF. Laryngeal dystonia causing inspiratory stridor in children with cerebral palsy. *Laryngoscope* 2003; 113: 2192–2195
- 50 Archer SM. Acquired flaccid larynx. A case report supporting the neurologic theory of laryngomalacia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 654–657
- 51 Lane RW, Weider DJ, Steinem C, Marin-Padilla M. Laryngomalacia. A review and case report of surgical treatment with resolution of pectus excavatum. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 546–551
- 52 Chen JC, Holinger LD. Congenital laryngeal lesions: pathology study using serial macrosections and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 301–325
- 53 Zwacka G, Scholle S. Experiences with therapy of pediatric sleep apnea syndrome and obstructive nasopharyngeal respiratory pattern with nasal BIPAP and CPAP therapy. *Pneumologie* 1995; 49 Suppl 1: 152–154
- 54 Werner JA, Lippert BM, Dunne AA, Ankermann T, Folz BJ, Seyberth H. Epiglottopexy for the treatment of severe laryngomalacia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 459–464

- 55 Froehlich P, Seid AB, Denoyelle F, Pransky SM, Kearns DB, Garabedian EN, Morgon A. Discoordinate pharyngolaryngomalacia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 39: 9–18
- 56 Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI, Roger G, Boule M, Clement A, Lofaso F. Chronic stridor caused by laryngomalacia in children: work of breathing and effects of noninvasive ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1874–1878
- 57 Hoshi K, Ejima Y, Hasegawa R, Saitoh K, Satoh S, Matsukawa S. Differences in respiratory parameters during continuous positive airway pressure and pressure support ventilation in infants and children. *Tohoku J Exp Med* 2001; 194: 45–54
- 58 Rodriguez JA, Von Dessauer B, Duffau G. Non-invasive continuous positive airways pressure for post-extubation laryngitis in pediatric patients. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 463–467
- 59 Reed WR, Roberts JL, Thach BT. Factors influencing regional patency and configuration of the human infant upper airway. *J Appl Physiol* 1985; 58: 635–644
- 60 Aubert G. Alternative therapeutic approaches in sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992; 15: S69–72
- 61 Jeffery HE, Megevand A, Page H. Why the prone position is a risk factor for sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1999; 104: 263–269
- 62 Reddy DK, Matt BH. Unilateral vs. bilateral supraglottoplasty for severe laryngomalacia in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 694–699
- 63 Toynton SC, Saunders MW, Bailey CM. Aryepiglottoplasty for laryngomalacia: 100 consecutive cases. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 35–38
- 64 Zalzal GH, Anon JB, Cotton RT. Epiglottoplasty for the treatment of laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 72–76
- 65 Seid AB, Park SM, Kearns MJ, Gugenheim S. Laser division of the aryepiglottic folds for severe laryngomalacia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985; 10: 153–158
- 66 Holinger LD, Konior RJ. Surgical management of severe laryngomalacia. *Laryngoscope* 1989; 99: 136–142
- 67 Holinger LD. Diagnostic endoscopy of the pediatric airway. *Laryngoscope* 1989; 99: 346–348
- 68 Altman KW, Wetmore RF, Mahboubi S. Comparison of endoscopy and radiographic fluoroscopy in the evaluation of pediatric congenital airway abnormalities. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44: 43–46
- 69 Landau LI. Investigation and treatment of chronic stridor in infancy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 18–21
- 70 Bhat N, De R, Zeiton H. Paediatric airway endoscopy. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2000; 121: 31–35
- 71 De Beer D, Chambers N. Double trouble: prolapsing epiglottis and unexpected dual pathology in an infant. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 448–452
- 72 O'Sullivan BP, Finger L, Zwerdling RG. Use of nasopharyngoscopy in the evaluation of children with noisy breathing. *Chest* 2004; 125: 1265–1269
- 73 Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 2002; 112: 124–133
- 74 Jackson C. Ventriculocordectomy. A new operation for the cure of goitrous glottic stenosis. *Arch Surg* 1922; 4: 257–274
- 75 Pieniazek P. Verengungen der Luftwege. Leipzig und Wien: Franz Deuticke, 1901: 505
- 76 Thornell WC. Intralaryngeal approach for arytenoidectomy in bilateral abductor vocal cord paralysis. *Arch Otolaryngol* 1948; 47: 505–508
- 77 Demedts M, Melissant C, Buyse B, Verschakelen J, Feenstra L. Correlation between functional, radiological and anatomical abnormalities in upper airway obstruction (UAO) due to tracheal stenosis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995; 49: 331–339
- 78 Vössing M, Wassermann K, Eckel HE, Ebeling O. Peak flow measurement in patients with laryngeal and tracheal stenoses. A simple and valuable spirometric method. *HNO* 1995; 43: 70–75
- 79 Müller A. Modern diagnostics of tracheal stenosis. *Laryngol Rhinol Otol* 2004; 83: 381–386
- 80 Schuchardt P. Klinisch-experimentelle Studie zur Pathophysiologie von Stenosen des Larynx und der Trachea, in HNO-Klinik/Phoniatrie. Berlin: Humboldt-Universität, 1984: 197
- 81 McHenry MA, Kuna ST, Minton JT, Vanoye CR. Comparison of direct and indirect calculations of laryngeal airway resistance in connected speech. *J Voice* 1996; 10: 236–244
- 82 Berdel D, Koch U. Spontaneous flow measurements of laryngotracheal resistance in 30 tracheostoma patients. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 240: 133–137
- 83 Wassermann K, Koch A, Warschkow A, Mathen F, Müller-Ehmsen J, Eckel HE. Measuring in situ central airway resistance in patients with laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 1999; 109: 1516–1520
- 84 Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 319–323
- 85 Margulies C, Krevsky B, Catalano MF. How accurate are endoscopic estimates of size? [see comments]. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 174–177
- 86 Müller A, Schubert M. Endoluminales 3D-Scanning der oberen Luftwege. *Laryngol Rhinol Otol* 1998; 77: 636–637
- 87 Müller A, Schubert M, Beleites E. A noncontact three-dimensional laser measuring device for tracheoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 821–829
- 88 Müller A. ENDOSCAN: Entwicklung eines Verfahrens zur endoskopischen Vermessung von Trachealstenosen, in HNO-Klinik. Jena: Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2003: 145
- 89 Schultz-Coulton HJ. The management of postintubation stenoses in children. *HNO* 2004; 52: 363–377
- 90 Narcy P, Contencin P, Fligny I, Francois M. Surgical treatment for laryngotracheal stenosis in the pediatric patient. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1047–1050
- 91 Benjamin B, Jacobson I, Eckstein R. Idiopathic subglottic stenosis: diagnosis and endoscopic laser treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 770–774
- 92 Giudice M, Piazza C, Foccoli P, Toninelli C, Cavaliere S, Peretti G. Idiopathic subglottic stenosis: management by endoscopic and open-neck surgery in a series of 30 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 235–238
- 93 Tacencu I. Mifepristone (RU-486) impairs post-surgical wound healing of the larynx. *Med Sci Monit* 2002; 8: BR397–400
- 94 Othersen HB, Jr. Subglottic tracheal stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 6: 200–205
- 95 Walner DL, Cotton RT, Willging JP, Bove KE, Toriumi DM. Model for evaluating the effect of growth factors on the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 78–83
- 96 Loewen MS, Walner DL, Caldarelli DD. Improved airway healing using transforming growth factor beta-3 in a rabbit model. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 44–49
- 97 Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Huang S, Deriso W, Duncavage JA, Garrett CG. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 1053–1060
- 98 Rahbar R, Valdez TA, Shapshay SM. Preliminary results of intraoperative mitomycin-C in the treatment and prevention of glottic and subglottic stenosis. *J Voice* 2000; 14: 282–286
- 99 Garrett CG, Soto J, Riddick J, Billante CR, Reinisch L. Effect of mitomycin-C on vocal fold healing in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 25–30
- 100 Hartnick CJ, Hartley BE, Lacy PD, Liu J, Bean JA, Willging JP, Myer CM 3rd, Cotton RT. Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1260–1264
- 101 Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Sanders D, Reinisch L. Prevention of anterior glottic restenosis in a canine model with topical mitomycin-C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1007–1010
- 102 Baugee PE, Marquette CH, Ramon P, Darras J, Wurtz A. Endoscopic treatment of post-intubation tracheal stenosis. Apropos of 58 cases. *Rev Mal Respir* 1995; 12: 585–592
- 103 Brichet A, Verkindre C, Ramon P, Marquette CH. Post-intubation tracheal stenosis. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 685–692
- 104 van den Boogert J, Hans Hoeve LJ, Struijs A, Hagenouw RR, Bogers AJ. Single-stage surgical repair of benign laryngotracheal stenosis in adults. *Head Neck* 2004; 26: 111–117
- 105 Cavanaugh K, Park AH. Recurrent laryngeal nerve monitoring during cricotracheal resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 654–657
- 106 Pearson FG, Gullane P. Subglottic resection with primary tracheal anastomosis including synchronous laryngotracheal reconstructions. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 381–391

- ¹⁰⁷ Jewett BS, Cook RD, Johnson KL, Logan TC, Shockley WW. Effect of stenting after laryngotracheal reconstruction in a subglottic stenosis model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 488–494
- ¹⁰⁸ Gallivan GJ. Bilateral vocal fold posterior glottic/subglottic stenotic web resected with contact tip Nd-YAG laser. *J Voice* 2002; 16: 415–421
- ¹⁰⁹ Casiano RR, Lundy DS. Outpatient transoral laser vaporization of anterior glottic webs and keel placement: risks of airway compromise. *J Voice* 1998; 12: 536–539
- ¹¹⁰ Wang Z, Pankratov MM, Gleich LL, Rebeiz EE, Shapshay SM. New technique for laryngotracheal mucosa transplantation. „Stamp“ welding using indocyanine green dye and albumin interaction with diode laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 773–777
- ¹¹¹ Hsiung MW, Wang HW. Endoscopic buccal mucosal grafting to the anterior glottic web: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 287–289
- ¹¹² Wang Z, Pankratov MM, Rebeiz EE, Perrault DF Jr, Shapshay SM. Endoscopic diode laser welding of mucosal grafts on the larynx: a new technique. *Laryngoscope* 1995; 105: 49–52
- ¹¹³ Klussmann JP, Knoedgen R, Wittekindt C, Damm M, Eckel HE. Complications of suspension laryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 972–976
- ¹¹⁴ Müller A, Verges L, Schleier P, Wohlfarth M, Gottschall R. The incidence of microlaryngoscopy associated complications. *HNO* 2002; 50: 1057–1061
- ¹¹⁵ Müller A, Verges L, Gottschall R. Prognostic value of a screening test for difficult microlaryngoscopy. *HNO* 2002; 50: 727–732
- ¹¹⁶ Wallner F, Knoch H. The potential uses and limitations of the flexible laryngoscopy under local anesthesia in clinical practice. *HNO* 1999; 47: 702–705
- ¹¹⁷ Schade G, Hess M. Endolaryngeal biopsies with local anesthesia. *HNO* 2002; 50: 940–942
- ¹¹⁸ Okada S, Yamauchi H, Sato S. Use of laryngeal mask in bronchoscopy or bronchoscopic treatment. *Kyobu Geka* 1998; 51: 996–1000
- ¹¹⁹ Jameson JJ, Moses RD, Vellayappan U, Lathi KG. Use of the laryngeal mask airway for laser treatment of the subglottis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 101–102
- ¹²⁰ Yavascaoglu B, Tokat O, Basagan EM, Kaya FN, Erisen L, Kutlay O. The use of the laryngeal mask airway in children with subglottic stenosis. *J Int Med Res* 2001; 29: 541–545
- ¹²¹ Gottschall R. The laryngeal mask – its importance in anaesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 497–501
- ¹²² Kanagalingam J, Hurley R, Grant HR, Patel A. A new technique for the management of inaccessible anterior glottic lesions. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 302–306
- ¹²³ Kashima HK. Bilateral vocal fold motion impairment: pathophysiology and management by transverse cordotomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 717–721
- ¹²⁴ Benjamin B. Vocal cord paralysis, synkinesis and vocal fold motion impairment. *ANZ J Surg* 2003; 73: 784–786
- ¹²⁵ Eskew JR, Bailey BJ. Laser arytenoidectomy for bilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91: 294–298
- ¹²⁶ Ossoff RH, Karlan MS, Sisson GA. Endoscopic laser arytenoidectomy. *Lasers Surg Med* 1983; 2: 293–299
- ¹²⁷ Lim RY. Laser arytenoidectomy. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 262–263
- ¹²⁸ Prasad U. CO₂ surgical laser in the management of bilateral vocal cord paralysis. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 891–894
- ¹²⁹ Remsen K, Lawson W, Patel N, Biller HF. Laser lateralization for bilateral vocal cord abductor paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93: 645–649
- ¹³⁰ Dennis DP, Kashima H. Carbon dioxide laser posterior cordectomy for treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 930–934
- ¹³¹ Ossoff RH, Duncavage JA, Shapshay SM, Krespi YP, Sisson GA, Sr. Endoscopic laser arytenoidectomy revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 764–771
- ¹³² Eckel HE. Laser surgical microlaryngoscopic glottis dilatation in the treatment of recurrent bilateral nerve paralysis. Surgical technique and results. *Laryngol Rhinol Otol* 1991; 70: 17–20
- ¹³³ Holm AF, Wouters B, Van Overbeek JJM. CO₂ laser cordectomy for bilateral vocal cord paralysis. *Las Med Sci* 1989; 4: 93–96
- ¹³⁴ Rontal M, Rontal E. Endoscopic laryngeal surgery for bilateral midline vocal cord obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 605–610
- ¹³⁵ Bower CM, Choi SS, Cotton RT. Arytenoidectomy in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 271–278
- ¹³⁶ Crumley RL. Endoscopic laser medical arytenoidectomy for airway management in bilateral laryngeal paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 81–84
- ¹³⁷ Merite Drancy A, Laccourreye O, Brasnu D, Laccourreye H. Partial posterior cordectomy with laser CO₂ in bilateral recurrent paralysis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992; 109: 235–239
- ¹³⁸ Linder A, Lindholm CE. Vocal fold lateralization using carbon dioxide laser and fibrin glue. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 226–230
- ¹³⁹ Eckel HE, Thumfart M, Wassermann K, Vossing M, Thumfart WF. Cordectomy versus arytenoidectomy in the management of bilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 852–857
- ¹⁴⁰ Herberhold C, Huck P. Posterior cordotomy by CO₂ laser surgery for bilateral vocal cord paralysis: Kashima's technique and modified technique. *Adv Otorhinolaryngol* 1995; 49: 174–175
- ¹⁴¹ Nawka T. Endoscopic management of bilateral recurrent nerve paralysis with the CO₂ laser. *Adv Otorhinolaryngol* 1995; 49: 170–173
- ¹⁴² Bigenzahn W, Hoefler H. Minimally invasive laser surgery for the treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1996; 106: 791–793
- ¹⁴³ Eckel HE, Vossing M. Endolaryngeal surgical procedures in glottis expansion in bilateral recurrent nerve paralysis. *Laryngol Rhinol Otol* 1996; 75: 215–222
- ¹⁴⁴ Remacle M, Lawson G, Mayne A, Jamart J. Subtotal carbon dioxide laser arytenoidectomy by endoscopic approach for treatment of bilateral cord immobility in adduction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 438–445
- ¹⁴⁵ Reker U, Rudert H. Modified posterior Dennis and Kashima cordectomy in treatment of bilateral recurrent nerve paralysis. *Laryngol Rhinol Otol* 1998; 77: 213–218
- ¹⁴⁶ Laccourreye O, Paz Escovar MI, Gerhardt J, Hans S, Biacabe B, Brasnu D. CO₂ laser endoscopic posterior partial transverse cordotomy for bilateral paralysis of the vocal fold. *Laryngoscope* 1999; 109: 415–418
- ¹⁴⁷ Maurizi M, Paludetti G, Galli J, Cosenza A, Di Girolamo S, Ottaviani F. CO₂ laser subtotal arytenoidectomy and posterior true and false cordotomy in the treatment of post-thyroidectomy bilateral laryngeal fixation in adduction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 291–295
- ¹⁴⁸ Pia F, Pisani P, Aluffi P. CO₂ laser posterior ventriculocordectomy for the treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 403–406
- ¹⁴⁹ Misiolek M, Namyslowski G, Warmuzinski K, Karpe J, Rauer R, Misiolek H. The influence of laser arytenoidectomy on ventilation parameters in patients with bilateral vocal cord paralysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 381–385
- ¹⁵⁰ Motta S, Moscillo L, Imperiali M, Motta G. CO₂ laser treatment of bilateral vocal cord paralysis in adduction. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65: 359–365
- ¹⁵¹ Bizakis JG, Papadakis CE, Karatzanis AD, Skoulakis CE, Kyrmizakis DE, Hajioannou JK, Helidonis ES. The combined endoscopic CO₂ laser posterior cordectomy and total arytenoidectomy for treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Clin Otolaryngol* 2004; 29: 51–54
- ¹⁵² Albrecht R. Value of colposcopic method of examination in leucoplakia and carcinoma of the mouth and the larynx. *Arch Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1954; 165: 459–463
- ¹⁵³ Kleinsasser O. Endolaryngeal microsurgery. *J Otolaryngol Soc Aust* 1968; 2: 3–7
- ¹⁵⁴ Kleinsasser O. Microlaryngoscopy and endolaryngeal microsurgery. Philadelphia: Saunders, 1968
- ¹⁵⁵ Reidenbach MM. Anatomical bases of glottic widening surgery related to arytenoidectomy. *Clin Anat* 1999; 12: 94–102
- ¹⁵⁶ Rontal M, Rontal E. Use of laryngeal muscular tenotomy for bilateral midline vocal cord fixation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 583–589
- ¹⁵⁷ Eckel HE, Sittel C. Bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *HNO* 2001; 49: 166–179
- ¹⁵⁸ Saetti R, Silvestrini M, Galiotto M, Derosas F, Narne S. Contact laser surgery in treatment of vocal fold paralysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23: 33–37
- ¹⁵⁹ el Chazly M, Rifai M, el Ezz AA. Arytenoidectomy and posterior cordectomy for bilateral abductor paralysis. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 454–455

- ¹⁶⁰ Hoover WB. Bilateral abductor paralysis: Operative treatment of submucous resection of the vocal cords. *Arch Otolaryngol* 1932; 15: 339–355
- ¹⁶¹ Kleinsasser O. Endolaryngeal arytenoidectomy and submucous hemichordectomy for the widening of the glottis in bilateral abductor paralysis. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol* 1968; 102: 443–446
- ¹⁶² Kleinsasser O, Nolte E. Report on the indication, technique and functional results of endolaryngeal arytenoidectomy and submucous partial chordectomy in bilateral paralysis of vocal cord. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1981; 60: 397–401
- ¹⁶³ Jiang JJ, Titze IR. A methodological study of hemilaryngeal phonation. *Laryngoscope* 1993; 103: 872–882
- ¹⁶⁴ Xu W, Han D, Hou L, Zhang L, Yu Z, Huang Z, Ye J, Wang J. Study on voice quality after different layers injured in vocal fold with CO₂ laser microsurgery. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2002; 16: 267–269
- ¹⁶⁵ Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Cantarella G, Nicolai P. Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T1 glottic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 174–179
- ¹⁶⁶ Lopez Llamas A, Nunez Batalla F, Llorente Pendas JL, Puente Verez M, Aldama Barahona P, Suarez Nieto C. Laser cordectomy: oncologic outcome and functional results. *Acta Otorinolaringol Esp* 2004; 55: 34–40
- ¹⁶⁷ Kirchner FR. Endoscopic lateralization of the vocal cord in abductor paralysis of the larynx. *Laryngoscope* 1979; 89: 1779–1783
- ¹⁶⁸ Lichtenberger G. Endo-extralaryngeal needle carrier instrument. *Laryngoscope* 1983; 93: 1348–1350
- ¹⁶⁹ Lichtenberger G, Toohill RJ. The endo-extralaryngeal needle carrier. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105: 755–756
- ¹⁷⁰ Lichtenberger G, Toohill RJ. Technique of endo-extralaryngeal suture lateralization for bilateral abductor vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1997; 107: 1281–1283
- ¹⁷¹ Lichtenberger G. Reversible immediate and definitive lateralization of paralyzed vocal cords. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 407–411
- ¹⁷² Rovo L, Jori J, Brzozka M, Czigner J. Airway complication after thyroid surgery: minimally invasive management of bilateral recurrent nerve injury. *Laryngoscope* 2000; 110: 140–144
- ¹⁷³ Lichtenberger G. Reversible lateralization of the paralyzed vocal cord without tracheostomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 21–26
- ¹⁷⁴ Lichtenberger G. Prevention and management of bilateral vocal cord paralysis by and after thyroid surgery. *Otolaryngol Pol* 2004; 58: 165–171
- ¹⁷⁵ Mathur NN, Kumar S, Bothra R. Simple method of vocal cord lateralization in bilateral abductor cord paralysis in paediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 15–20
- ¹⁷⁶ Jamski J, Jamska A, Graca M, Barczynski M, Wlodyka J. Recurrent laryngeal nerve injury following thyroid surgery. *Przegl Lek* 2004; 61: 13–16
- ¹⁷⁷ Schneider W, Wolf SR, Krause JW. Electromyography study and follow-up of bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid gland operations. *HNO* 1997; 45: 551–555
- ¹⁷⁸ Munin MC, Rosen CA, Zullo T. Utility of laryngeal electromyography in predicting recovery after vocal fold paralysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1150–1153
- ¹⁷⁹ Thumfart WF. Electromyography of the larynx and related technics. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1986; 40: 358–376
- ¹⁸⁰ Blitzer A, Jahn AF, Keidar A. Semon's law revisited: an electromyographic analysis of laryngeal synkinesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 764–769
- ¹⁸¹ Hillel AD, Benninger M, Blitzer A, Crumley R, Flint P, Kashima HK, Sanders I, Schaefer S. Evaluation and management of bilateral vocal cord immobility. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 760–765
- ¹⁸² Sulica L, Blitzer A. Electromyography and the immobile vocal fold. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 59–74
- ¹⁸³ Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 116–121
- ¹⁸⁴ Moreau PR. Treatment of laryngeal carcinomas by laser endoscopic microsurgery. *Laryngoscope* 2000; 110: 1000–1006
- ¹⁸⁵ Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2004; 26: 477–484
- ¹⁸⁶ Dietz A, Nollert J, Eckel H, Volling P, Schroder M, Staar S, Conradt C, Helmke B, Dollner R, Muller RP, Wannemacher M, Weidauer H, Rudat V. Organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinoma by primary radiochemotherapy. Results of a multicenter phase II study. *HNO* 2002; 50: 146–154
- ¹⁸⁷ Marmiroli L, Ausili-Cefaro G, Nardone L, Fiorentino G, Genovesi D, Salvi G. Combined radiochemotherapy for organ preservation in head and neck cancer: review of literature and personal experience. *Rays* 1997; 22: 425–440
- ¹⁸⁸ Sannazzari GL, Gabriele P, Redda MG, Verna R. Combined modality therapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Rays* 1997; 22: 360–371
- ¹⁸⁹ Delaere PR. Laryngotracheal reconstruction. From lab to clinic. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2004: 304
- ¹⁹⁰ Evans JN, Todd GB. Laryngo-tracheoplasty. *J Laryngol Otol* 1974; 88: 589–597
- ¹⁹¹ MacRae D, Barrie P. „Swiss roll“ laryngotracheoplasty in young children. *J Otolaryngol* 1986; 15: 116–118
- ¹⁹² Schultz-Coulon HJ, Laubert A. [Laryngotracheoplasty in early childhood]. *HNO* 1988; 36: 1–12
- ¹⁹³ Rethi A. Chirurgie der Verengungen der oberen Luftwege. Stuttgart: Georg Thieme, 1959: 55–61
- ¹⁹⁴ Cotton R. Management of subglottic stenosis in infancy and childhood. Review of a consecutive series of cases managed by surgical reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978; 87: 649–657
- ¹⁹⁵ Drake AF, Contencin P, Narcy F, Cotton RT. Lateral cricoid cuts as an adjunctive measure to enlarge the stenotic subglottic airway: an anatomic study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 18: 129–137
- ¹⁹⁶ Cotton RT, Mortelliti AJ, Myer CM 3rd. Four-quadrant cricoid cartilage division in laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 1023–1027
- ¹⁹⁷ Varvares MA, Montgomery WW. Repair of chronic subglottic stenosis with autogenous thyroid cartilage. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 212–217
- ¹⁹⁸ Cansiz H, Yener HM, Sekercioglu N, Gunes M. Laryngotracheal reconstruction with a muscle-pedicle hyoid bone flap: a series of 23 patients. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 424–427
- ¹⁹⁹ Delaere PR, Liu Z, Pauwels P, Feenstra L. Experimental revascularization of airway segments. *Laryngoscope* 1994; 104: 736–740
- ²⁰⁰ Delaere PR, Liu Z, Feenstra L. Tracheal autograft revascularization and transplantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1130–1136
- ²⁰¹ Delaere PR, Poorten VV, Goeleven A, Feron M, Hermans R. Tracheal autotransplantation: a reliable reconstructive technique for extended hemilaryngectomy defects. *Laryngoscope* 1998; 108: 929–934
- ²⁰² Delaere PR, Vander Poorten V, Hermans R. Autotransplantation of the trachea: experimental evaluation of a reconstructive technique for extended hemilaryngectomy defects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 143–146
- ²⁰³ Delaere P. From concept to clinical reality: implementing tracheal autotransplantation in conservation laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999; 53: 181–188
- ²⁰⁴ Hardillo JA, Vander Poorten V, Delaere PR. Transplantation of tracheal autografts: is a two-stage procedure necessary? *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 13–21
- ²⁰⁵ Delaere PR, Hermans R. Tracheal autotransplantation as a new and reliable technique for the functional treatment of advanced laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2003; 113: 1244–1251
- ²⁰⁶ Delaere PR, Verriest R, Hermans R. Functional treatment of a large laryngeal chondrosarcoma by tracheal autotransplantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 678–682
- ²⁰⁷ Lin P, Yang B. [Reconstruction with pyriform sinus mucosa in partial laryngectomy]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2002; 16: 665–666
- ²⁰⁸ Glatz F, Neumeister M, Suchy H, Lyons S, Damikas D, Mowlavi A. A tissue-engineering technique for vascularized laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 201–206
- ²⁰⁹ Rees LE, Ayoub O, Haverson K, Birchall MA, Bailey M. Differential major histocompatibility complex class II locus expression on human laryngeal epithelium. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 497–502
- ²¹⁰ Wambach BA, Cheung H, Josephson GD. Cartilage tissue engineering using thyroid chondrocytes on a type I collagen matrix. *Laryngoscope* 2000; 110: 2008–2011
- ²¹¹ Huber JE, Spievack A, Simmons-Byrd A, Ringel RL, Badylak S. Extracellular matrix as a scaffold for laryngeal reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 428–433
- ²¹² Bucheler M, Haisch A. Tissue engineering in otorhinolaryngology. *DNA Cell Biol* 2003; 22: 549–564

- 213 Omori K, Nakamura T, Kanemaru S, Kojima H, Magrufov A, Hiratsuka Y, Shimizu Y. Cricoid regeneration using in situ tissue engineering in canine larynx for the treatment of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 623–627
- 214 Kamil SH, Eavey RD, Vacanti MP, Vacanti CA, Hartnick CJ. Tissue-engineered cartilage as a graft source for laryngotracheal reconstruction: a pig model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1048–1051
- 215 Ferguson RM, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Pelletier RP, Rajab A. Twenty years of renal transplantation at Ohio State University: the results of five eras of immunosuppression. *Am J Surg* 2003; 186: 306–311
- 216 Hettiaratchy S, Butler PE. Extending the boundaries of transplantation. *BMJ* 2003; 326: 1226–1227
- 217 Takenouchi S, Ogura JH, Kawasaki M, Yagi M. Autogenous transplantation of the canine larynx. *Laryngoscope* 1967; 77: 1644–1667
- 218 Mounier-Kuhn P, Haguenaue JP, Inuyama Y, Descotes J. [Feasibility of autologous graft of the larynx in dogs]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1968; 85: 637–654
- 219 Mounier-Kuhn P, Haguenaue JP. [Autotransplantation of the larynx in the dog]. *Arch Ital Otol Rinol Laringol Patol Cervicofac* 1970; 81: 341–352
- 220 Silver CE, Rosen RG. Function of transplanted and denervated larynges. II. Arytenoidectomy with sensory reinnervation. *Arch Otolaryngol* 1974; 99: 100–101
- 221 Kluyskens P, Ringoir S. Follow-up of a human larynx transplantation. *Laryngoscope* 1970; 80: 1244–1250
- 222 Strome M, Strome S. Laryngeal transplantation. The future. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 1385–1389
- 223 Strome S, Strome M. Laryngeal transplantation: ethical considerations. *Am J Otolaryngol* 1992; 13: 75–77
- 224 Strome M, Strome S, Darrell J, Wu J, Brodsky G. The effects of cyclosporin A on transplanted rat allografts. *Laryngoscope* 1993; 103: 394–398
- 225 Strome M, Strome S. Laryngeal transplantation: a program for investigating new parameters. *J Voice* 1994; 8: 92–94
- 226 Strome M, Wu J, Strome S, Brodsky G. A comparison of preservation techniques in a vascularized rat laryngeal transplant model. *Laryngoscope* 1994; 104: 666–668
- 227 Strome M. Human laryngeal transplantation: considerations and implications. *Microsurgery* 2000; 20: 372–374
- 228 Strome M, Stein J, Esclamado R, Hicks D, Lorenz RR, Braun W, Yetman R, Eliachar I, Mayes J. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. *N Engl J Med* 2001; 344: 1676–1679
- 229 Lorenz RR, Dan O, Fritz MA, Nelson M, Strome M. Rat laryngeal transplant model: technical advancements and a redefined rejection grading system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 1120–1127
- 230 Nelson M, Fritz M, Dan O, Worley S, Strome M. Tacrolimus and mycophenolate mofetil provide effective immunosuppression in rat laryngeal transplantation. *Laryngoscope* 2003; 113: 1308–1313
- 231 Akst LM, Siemionow M, Dan O, Izycki D, Strome M. Induction of tolerance in a rat model of laryngeal transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1763–1770
- 232 Birchall MA. Laryngeal transplantation. *Br J Surg* 1997; 84: 739–740
- 233 Birchall M. Human laryngeal allograft: shift of emphasis in transplantation. *Lancet* 1998; 351: 539–540
- 234 Stavroulaki P, Birchall M. Comparative study of the laryngeal innervation in humans and animals employed in laryngeal transplantation research. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 257–266
- 235 Birchall MA, Bailey M, Barker EV, Rothkotter HJ, Otto K, Macchiarini P. Model for experimental revascularized laryngeal allotransplantation. *Br J Surg* 2002; 89: 1470–1475
- 236 Birchall M, Idowu B, Murison P, Jones A, Burt R, Ayling S, Stokes C, Pope L, Terenghi G. Laryngeal abductor muscle reinnervation in a pig model. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 839–846
- 237 Tucker HM. Laryngeal transplantation: current status 1974. *Laryngoscope* 1975; 85: 787–796
- 238 Namykowski G, Religa Z, Steszewska U, Misiollek M, Czeior E. [A case of laryngeal carcinoma as a result of immunosuppressive therapy with cyclosporin A following heart transplantation]. *Otolaryngol Pol* 1994; 48: 72–74
- 239 Berenguer M, Prieto M, Bustamante M, Carrasco D, Lopez-Andujar R, Mir J, Berenguer J. [Incidence of de novo neoplasms after liver transplantation]. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 481–484
- 240 Garlicki M, Wierzbicki K, Przybylowski P, Drop D, Biernat M, Rudzinski P, Olszewska B, Działkowiak A. The incidence of malignancy in heart transplant recipients. *Ann Transplant* 1998; 3: 41–47
- 241 Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ, Kawai A, Gonzalez-Cancel I, Hardesty RL, Hattler BG, Griffith BP. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1623–1626
- 242 Berke GS, Ye M, Block RM, Sloan S, Sercarz J. Orthotopic laryngeal transplantation: is it time? *Laryngoscope* 1993; 103: 857–864
- 243 Genden EM, Urken ML. Laryngeal and tracheal transplantation: ethical limitations. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 163–165
- 244 Schwartz M. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: S81–85
- 245 Paniello RC. Laryngeal reinnervation. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2004; 37: 161–181
- 246 Horsley J. Suture of the recurrent laryngeal nerve with report of a case. *Trans South Surg Gynecol Assoc* 1909; 22: 161
- 247 Gacek RR, Malmgren LT, Lyon MJ. Localization of adductor and abductor motor nerve fibers to the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 771–776
- 248 Malmgren LT, Gacek RR. Acetylcholinesterase staining of fiber components in feline and human recurrent laryngeal nerve. Topography of laryngeal motor fiber regions. *Acta Otolaryngol* 1981; 91: 337–352
- 249 Siribodhi C, Sundmaker W, Atkins J, Bonner F. Electromyographic studies of laryngeal paralysis and regeneration of laryngeal motor nerves in dogs. *Laryngoscope* 1963; 73: 148–164
- 250 Chou FF, Su CY, Jeng SF, Hsu KL, Lu KY. Neurotopography of the recurrent laryngeal nerve. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 52–57
- 251 Pototschnig C. Retrospektive multizentrische Analyse des Kehlkopf-EMG auf Synkinesie bei Patienten mit Rekurrensparese. *Innsbruck: 2003*
- 252 Zeale DL, Billante CR. Neurophysiology of vocal fold paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 1–23, v
- 253 Crumley RL. Laryngeal synkinesis revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 365–371
- 254 Streppel M, Azzolin N, Dohm S, Guntinas-Lichius O, Haas C, Grothe C, Wevers A, Neiss WF, Angelov DN. Focal application of neutralizing antibodies to soluble neurotrophic factors reduces collateral axonal branching after peripheral nerve lesion. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 1327–1342
- 255 Guntinas-Lichius O, Wewetzer K, Tomov TL, Azzolin N, Kazemi S, Streppel M, Neiss WF, Angelov DN. Transplantation of olfactory mucosa minimizes axonal branching and promotes the recovery of vibrissae motor performance after facial nerve repair in rats. *J Neurosci* 2002; 22: 7121–7131
- 256 Guntinas-Lichius O, Angelov DN, Tomov TL, Dramiga J, Neiss WF, Wewetzer K. Transplantation of olfactory ensheathing cells stimulates the collateral sprouting from axotomized adult rat facial motoneurons. *Exp Neurol* 2001; 172: 70–80
- 257 Nakamura T, Inada Y, Fukuda S, Yoshitani M, Nakada A, Itoi S, Kanemaru S, Endo K, Shimizu Y. Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube. *Brain Res* 2004; 1027: 18–29
- 258 Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Kojima H, Magrufov A, Hiratsuka Y, Ito J, Shimizu Y. Recurrent laryngeal nerve regeneration by tissue engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 492–498
- 259 Crumley RL. Update: ansa cervicalis to recurrent laryngeal nerve anastomosis for unilateral laryngeal paralysis. *Laryngoscope* 1991; 101: 384–387; discussion 388
- 260 Paniello RC, Lee P, Dahm JD. Hypoglossal nerve transfer for laryngeal reinnervation: a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 239–244
- 261 Paniello RC. Laryngeal reinnervation with the hypoglossal nerve: II. Clinical evaluation and early patient experience. *Laryngoscope* 2000; 110: 739–748
- 262 Paniello RC, West SE, Lee P. Laryngeal reinnervation with the hypoglossal nerve. I. Physiology, histochemistry, electromyography, and retrograde labeling in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 532–542
- 263 Maronian N, Waugh P, Robinson L, Hillel A. Electromyographic findings in recurrent laryngeal nerve reinnervation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 314–323
- 264 Doyle PJ, Chepeha DB, Westerberg BD, Schwarz DW. Phrenic nerve reinnervation of the cat's larynx: a new technique with proven success. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 837–842

- 265 Mahieu HF, van Lith-Bijl JT, Groenhout C, Tonnaer JA, de Wilde P. Selective laryngeal abductor reinnervation in cats using a phrenic nerve transfer and ORG 2766. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 772 – 776
- 266 van Lith-Bijl JT, Stolk RJ, Tonnaer JA, Groenhout C, Konings PN, Mahieu HF. Selective laryngeal reinnervation with separate phrenic and ansa cervicalis nerve transfers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 406 – 411
- 267 van Lith-Bijl JT, Stolk RJ, Tonnaer JA, Groenhout C, Konings PN, Mahieu HF. Laryngeal abductor reinnervation with a phrenic nerve transfer after a 9-month delay. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 393 – 398
- 268 Rice DH. Laryngeal reinnervation. *Laryngoscope* 1982; 92: 1049 – 1059
- 269 Tucker HM. Human laryngeal reinnervation. *Laryngoscope* 1976; 86: 769 – 779
- 270 El-Kashlan HK, Carroll WR, Hogikyan ND, Chepeha DB, Kileny PR, Escamado RM. Selective cricothyroid muscle reinnervation by muscle-nerve-muscle neurotization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1211 – 1215
- 271 Hogikyan ND, Johns MM, Kileny PR, Urbanchek M, Carroll WR, Kuzon WM Jr. Motion-specific laryngeal reinnervation using muscle-nerve-muscle neurotization. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 801 – 810
- 272 Shiotani A, O'Malley BW, Jr, Coleman ME, Alila HW, Flint PW. Reinnervation of motor endplates and increased muscle fiber size after human insulin-like growth factor I gene transfer into the paralyzed larynx. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 2039 – 2047
- 273 Flint PW, Shiotani A, O'Malley BW Jr. IGF-1 gene transfer into denervated rat laryngeal muscle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 274 – 279
- 274 Shiotani A, O'Malley BW, Jr, Coleman ME, Flint PW. Human insulin-like growth factor 1 gene transfer into paralyzed rat larynx: single vs multiple injection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 555 – 560
- 275 Flint PW, Nakagawa H, Shiotani A, Coleman ME, O'Malley BW, Jr. Effects of insulin-like growth factor-1 gene transfer on myosin heavy chains in denervated rat laryngeal muscle. *Laryngoscope* 2004; 114: 368 – 371
- 276 Nakagawa H, Shiotani A, O'Malley BW, Jr, Coleman ME, Flint PW. Timing of human insulin-like growth factor-1 gene transfer in reinnervating laryngeal muscle. *Laryngoscope* 2004; 114: 726 – 732
- 277 Zealear DL, Billante CL, Chongkolwatana C, Herzon GD. The effects of chronic electrical stimulation on laryngeal muscle reinnervation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62: 87 – 95
- 278 Zealear DL, Rodriguez RJ, Kenny T, Billante MJ, Cho Y, Billante CR, Garren KC. Electrical stimulation of a denervated muscle promotes selective reinnervation by native over foreign motoneurons. *J Neurophysiol* 2002; 87: 2195 – 2199
- 279 Zoll PM, Frank HA, Linenthal AJ. Four-year experience with an implanted cardiac pacemaker. *Ann Surg* 1964; 160: 351 – 365
- 280 Zealear DL, Dedo HH. Control of paralyzed axial muscles by electrical stimulation. *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 84: 310
- 281 Bergmann K, Warzel H, Eckhardt HU, Gerhardt HJ. [Respiration rhythm-controlled electric stimulation of paralyzed laryngeal muscles – animal experiment findings]. *Z Exp Chir Transplant Künstliche Organe* 1983; 16: 344 – 351
- 282 Bergmann K, Warzel H, Eckhardt HU, Gerhardt HJ. Respiratory rhythmically regulated electrical stimulation of paralyzed laryngeal muscles. *Laryngoscope* 1984; 94: 1376 – 1380
- 283 Bergmann K, Warzel H, Eckhardt HU, Hopstock U, Peters W, Gerhardt HJ. Die atemrhythmusgesteuerte Elektrostimulation der gelähmten Kehlkopfmuskulatur – tierexperimentelle Grundlagen. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin* 1984; XXXIII: 263 – 265
- 284 Bergmann K. Elektromyographische Diagnostik bei Bewegungsstörungen der Kehlkopfmuskulatur. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin* 1984; XXXIII: 175 – 177
- 285 Bergmann K. Tierexperimentelle Untersuchungen zur atemrhythmusgesteuerten Elektrostimulation der gelähmten Kehlkopfmuskulatur. Berlin: Charité, Habilitationsschrift, 1984
- 286 Bergmann K. [Indication and limits of the significance of EMG recording from larynx muscles]. *HNO-Praxis* 1986; 11: 83 – 88
- 287 Bergmann K. [Functional disorders of the superior laryngeal nerve in patients suffering from laryngeal nerve palsies]. *HNO-Praxis* 1986; 11: 153 – 159
- 288 Bergmann K, Warzel H, Eckhardt H-U, Hopstock U, Gerhardt H-J. [Chronic implantation of a system for electrical stimulation of paralyzed laryngeal muscles in dogs]. *HNO-Praxis* 1986; 11: 231 – 239
- 289 Bergmann K, Herrmann V. [Histochemical characteristics of the normal and paretic dog laryngeal muscle]. *HNO-Praxis*, VEB Georg Thieme, Leipzig 1987; 12: 259 – 266
- 290 Bergmann K, Warzel H, Eckhardt HU, Hopstock U, Hermann V, Gerhardt HJ. Long-term implantation of a system of electrical stimulation of paralyzed laryngeal muscles in dogs. *Laryngoscope* 1988; 98: 455 – 459
- 291 Otto RA, Davis W, Betten JR, Downen P, Otto PM. Electrophysiologic pacing of vocal cord abductors in bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Am J Surg* 1985; 150: 447 – 451
- 292 Otto RA, Templer J, Davis W, Homeyer D, Stroble M. Coordinated electrical pacing of vocal cord abductors in recurrent laryngeal nerve paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93: 634 – 638
- 293 Kim KM, Choi HS, Kim GR, Hong WP, Chun YM, Park YJ. Laryngeal pacemaker using a temperature sensor in the canine. *Laryngoscope* 1987; 97: 1207 – 1210
- 294 Zealear DL, Herzon GD. Progress toward the development of a chronically implantable laryngeal pacemaker. In: Fujimura O (Hrsg). *Vocal physiology: voice production, mechanisms and functions*. New York: Raven Press, 1988
- 295 Sanders I. Electrical stimulation of laryngeal muscle. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 1253 – 1274
- 296 Zrunek M, Carraro U, Catani C, Scabolcs M, Gruber H, Streinzer W, Mayr W, Thoma H. [Functional electrostimulation of the denervated posticus muscle in an animal experiment: histo- and biochemical results]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1986; 65: 621 – 627
- 297 Zrunek M, Mayr W, Streinzer W, Thoma H, Losert U, Schneider B, Unger E. Laryngeal pacemaker: activity of the posterior cricoarytenoid muscle (PCM) and the diaphragm during respiration in sheep. *Acta Otolaryngol* 1989; 108: 311 – 316
- 298 Zrunek M, Mayr W, Bigenzahn W, Unger E, Thoma H. [Respiration-synchronous bilateral direct electric posticus stimulation in animal experiments]. *Biomed Tech (Berl.)* 1990; 35 Suppl 2: 145 – 147
- 299 Zrunek M, Bigenzahn W, Mayr W, Unger E, Feldner-Busztin H. A laryngeal pacemaker for inspiration-controlled, direct electrical stimulation of the denervated posterior cricoarytenoid muscle in sheep. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248: 445 – 448
- 300 Zealear DL, Hamdan AL, Rainey CL. Effects of denervation on posterior cricoarytenoid muscle physiology and histochemistry. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 780 – 788
- 301 Zealear DL, Rainey CL, Herzon GD, Netterville JL, Ossoff RH. Electrical pacing of the paralyzed human larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 689 – 693
- 302 Zealear DL, Billante CR, Courey MS, Netterville JL, Paniello RC, Sanders I, Herzon GD, Goding GS, Mann W, Ejnell H, Habets AM, Testerman R, Van de Heyning P. Reanimation of the paralyzed human larynx with an implantable electrical stimulation device. *Laryngoscope* 2003; 113: 1149 – 1156