

## Epidermis van de gehoorgang, epitheel van het middenoor en cholesteatoom. Een immunohistochemische studie.

P.P.C.A. Vennix

Er wordt algemeen aangenomen dat een cholesteatoom zich op verschillende manieren kan ontwikkelen, namelijk uit epidermale cellen van gehoorganghuid of trommelvlies, uit ectopisch embryonaal ectoderm en als gevolg van squameuze metaplasie van het middenoorepitheel. Ontstekingen van het middenoor en disfunctie van de tuba Eustachii worden als belangrijke etiologische factoren beschouwd bij het ontstaan van deze aandoening.

In dit proefschrift is het effect van bovengenoemde factoren op het epitheel van het middenoor en van de diepe gehoorgang in situ en op in het middenoor getransplanteerde gehoorganghuid onderzocht in een modelstudie bij de rat. De bevindingen in deze modelstudie zijn vergeleken met de differentiatie van het normale epitheel in de gehoorgang en het middenoor van de mens en in cholesteatomen.

Het gedrag van de epitheelcellen is bestudeerd aan de hand van de expressie van cytokeratinen. Deze bestaan uit 20 verschillende eiwitten. De expressie van de verschillende cytokeratine subunits is specifiek voor het soort epitheel, de differentiatie en voor de groei condities, zodat ze zeer geschikt zijn om het karakter en de activiteitstoestand van de epitheelcellen te bepalen. Chronische middenoorontstekingen, geïnduceerd door afsluiting van de tuba Eustachii bij ratten met een ernstige bovenste luchtweginfectie, resulteerden in een aantal gevallen in ingroei van gehoorganghuid in het middenoor. Het front van dit epitheel vertoonde hyperproliferatieve en incidenteel metaplasie van het middenoorepitheel in verhoornend plaveiselepitheel. Gehoorganghuid, die in het middenoor was getransplanteerd, bleek normaal geïntegreerd te worden in het middenoorslijmvlies.

De huid vertoonde weliswaar veranderingen in het cytokeratine patroon, vermoedelijk als gevolg van de veranderingen in het dermale mesenchym, maar er was geen expansief gedrag. Wanneer er echter na transplantatie een middenoorinfectie ontstond, breidde de epidermis zich door het hele middenoor uit. Deze waarnemingen vormen een belangrijke ondersteuning voor de theorie dat chronische ontstekingsprocessen in het middenoor een belangrijke rol spelen bij de ingroei en expansie van gehoorgange-

pitheel in het middenoor en bij het ontstaan van squameuze metaplasie.

Onderzoek van het cytokeratinepatroon van normale menselijke gehoorganghuid toonde aan, dat huid in het diepe deel van de gehoorgang een zeer bijzonder differentiatietype heeft, dat wordt verondersteld gerelateerd te zijn aan het speciale migratiepatroon van epidermiscellen in dit deel van de gehoorgang. Het is niet uitgesloten, dat deze speciale kenmerken een predisponerende factor zouden kunnen zijn bij de ingroei van epidermis in het middenoor.

Bij het bestuderen van de cholesteatoom matrix werd speciale aandacht besteed aan de overgangsgebieden tussen matrix en middenoorepitheel. De cholesteatoommatrix vertoonde op basis van het cytokeratinepatroon hyperproliferatieve kenmerken, die het meest uitgesproken waren in het front bij de overgang met het middenoorepitheel. Dezelfde fenomenen werden aangetroffen bij de overgang van epidermis en middenoorepitheel bij trommelvliesperforaties. Op grond van deze waarnemingen werd geconcludeerd, dat epidermis en middenoorepitheel geen stabiele verbinding kunnen vormen. In dit gebied zijn permanent zogenaamde "geactiveerde keratinocyten" aanwezig, die gemakkelijk door additionele stimuli, infectie en ontstekingsprocessen, tot proliferatie en migratie kunnen worden aangezet. De specifieke eigenschappen van de keratinocyten in het epidermale front kunnen daarom als de hoofdoorzaak worden beschouwd voor het expansieve gedrag van de cholesteatoommatrix.



*Samenvatting van het proefschrift "Meatal epidermis, middle ear epithelium and cholesteatoma".*

*P.P.C.A. Vennix, overleden op 30 mei 1995*

*Posthume promotie op 11 december 1995 te Nijmegen*

*Promotores: prof. dr. P. van den Broek en prof. dr. F.c.S. Ramaekers*

*Co-promotor: dr. W. Kuijpers*