

Pathogene mechanismen bij otitis media Speciale aandacht voor *Streptococcus pneumoniae*

E.L.G.M. Tonnaer



E.L.G.M. Tonnaer
Afdeling Keel-, Neus- en
Oorheelkunde
Universitair Medisch
Centrum St. Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Verschillende factoren spelen een rol in de pathogenese van otitis media (OM). Dit proefschrift beschrijft een aantal (experimentele) onderzoeken die tot doel hadden meer inzicht te krijgen in de pathogenese van OM. In deze experimenten is gebruik gemaakt van *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) omdat deze vaak in middenooreffusies wordt aangetroffen.

Eén van de onderzoeken toont aan dat pneumokokken, aangetroffen in gelijktijdig verkregen monsters uit nasopharynx en/of oropharynx en/of middenoor bij een patiënt met OM, genetisch (clonaal) verwant zijn. Dit blijkt het geval te zijn bij zowel acute otitis media (AOM) als bij otitis media met effusie (OME). De resultaten bevestigen de hypothese dat micro-organismen uit de nasopharynx via de Buis van Eustachius (BvE) OM kunnen veroorzaken. Verder wijzen de resultaten erop dat biofilmvorming een rol speelt bij OME.

Een tweede onderzoek toont aan dat zowel antigenen als niet-antigenen substanties die het middenoor bereiken, OM kunnen veroorzaken. Niettemin worden opvallend vaak bepaalde groepen bacteriën (pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) en respiratoire virussen (RSV en rhinovirus) in middenooreffusies aangetroffen. Dit hangt wellicht samen met het feit dat deze micro-organismen eigenschappen bezitten die voordeel opleveren bij de microbiële concurrentieslag in de nasopharynx voorafgaand aan kolonisatie, óf die vitaliteitshandhaving mogelijk maken ondanks de afweermechanismen van de BvE. Het effect van exogeen surfactant op de ventilatie- en klaringsfunctie van de BvE (bij gezonde ratten) werd bestudeerd. Endogeen surfactant wordt geproduceerd en uitgescheiden door het epitheel van de BvE. Het heeft een oppervlaktespanning verlagende werking en speelt mogelijk een rol bij de afweer tegen micro-organismen. Het aanbrengen van surfactant in het middenoor resulteert in een significante afname van de druk die nodig is om de BvE te openen. Er is geen effect op de klaringsfunctie geconstateerd.

Het is bekend dat in de initiële fase van het proces van pneumokokkenhechting aan gastheerepitheel, specifieke suikercomponenten van celmembraan-glycolipiden als receptor kunnen fungeren. In dit proefschrift wordt aangetoond dat daarnaast ook heparine, heparan sulfaat en chondroïtine-4 sulfaat (oppervlaktespanning componenten van celmembraan-proteoglycanen) als receptor kunnen dienen en dat met behulp van receptoranalogen de hechting van pneumokokken aan epitheelcellen in vitro voorkomen kan worden. Uit verder onderzoek moet blijken of deze receptoranalogen ook in vivo te gebruiken zijn. Er valt te denken aan een intranasaal toegediende cocktail met heparine, heparan en andere suikercomponenten, die door verhinderen van hechting van pneumokokken de incidentie van OM zou doen afnemen.

Tenslotte wordt de ontwikkeling van een nieuw, niet-invasief rattenmodel voor OM beschreven. Kleine drukverschillen, opgewekt in een drukcabine, worden gebruikt als stuwende kracht om pneumokokken vanuit de nasopharynx te verplaatsen naar het middenoor, alwaar ze bilateraal OM induceren. Dit model bevestigt de hypothese dat OM veroorzaakt kan worden door bacteriën die afkomstig zijn uit de nasopharynx. Ook bij mensen kunnen drukverschillen een rol spelen bij het ontstaan van OM, bijvoorbeeld bij vliegen en duiken. Aangezien het model geen invasieve technieken of biochemische agentia gebruikt, is het goed bruikbaar om de immunologische aspecten van OM (vaccinaties) te bestuderen.

Samenvatting van het proefschrift "Pathogenic mechanisms in otitis media, with emphasis on Streptococcus pneumoniae"

E.L.G.M. Tonnaer

Verdedigd op 7 september 2005 te Nijmegen

Promotores: Prof. dr. K. Graamans en

Prof. dr. E.A.M. Sanders

Co-promotor: J. H. A. J. Curfs