



# Das Mittelohr-Cholesteatom: eine Reise zur Aufklärung der Ursache dieser aggressiven Form der chronischen Mittelohrentzündung

Jürgen-Theodor Fränzer und Holger Sudhoff

## Zusammenfassung

Das Cholesteatom tritt an verschiedenen Lokalisationen im Felsenbein, das u.a. das Mittelohr beherbergt, auf. Es können Gehörgangs-, Mittelohr- und Felsenbeinspitzen-Cholesteatome unterschieden werden. Die häufigsten Mittelohr-Cholesteatome lassen sich in angeborene oder kongenitale und erworbene Cholesteatome unterteilen. Es sind verschiedene Hypothesen zur Entstehung dieser aggressiven Form von Mittelohrentzündungen aufgestellt und teilweise wieder verworfen worden.

Wir untersuchen die mögliche Entstehung von Cholesteatomen u.a. durch bakterielle Superinfektionen. Hierzu setzen wir moderne molekular- und zellbiologische als auch immunhistochemische Techniken an menschlichem Untersuchungsmaterial ein, auch deswegen, weil es noch immer nicht gelungen ist, ein dem menschlichen Cholesteatom gleichendes Tiermodell zu etablieren. Wir berichten über die verschiedenen Theorien zur Entstehung von Cholesteatomen im Mittelohr und Befunde, die diese Theorien unterstützen. Viele Untersuchungen zur Hyperproliferation, zu den verschiedenen morphologischen Abschnitten von Cholesteatomen und zur Expression verschiedener Proteine vervollständigen dieses Bild. Schließlich verdeutlichen wir, dass es Hinweise gibt, dass möglicherweise eine Schwächung der antimikrobiellen innate Abwehr der Gehörgangshaut einen entscheidenden Beitrag zur Entstehung eines Cholesteatoms darstellen kann.

## Abstract

Middle ear cholesteatoma: a pathway to investigate the underlying mechanisms of the aggressive variant of chronic otitis media.

The cholesteatoma is a destructive form of chronic otitis media. Depending on its development at different sites of the human body, it will be called external ear cholesteatoma, middle ear cholesteatoma or petrous apex. Regarding the origin and underlying cause of the disease, we will discuss several distinct aetiologies.

We investigate the role of bacterial infection as a trigger. For this purpose, we use modern molecular, cellular biological and immunohistochemical approaches at human biopsy-material. We report the different theories for originating and development of cholesteatomas and the findings for supporting each hypothesis. Several experiments in regard to hyperproliferation, different morphological regions and expression of proteins in these areas complete the picture of this work. Finally, we open the view for weakness of the innate defense of the human external ear skin and its involvement in the formation of cholesteatomas.

**Keywords:** middle ear; cholesteatoma; cytokeratins; biofilm

## Geschichte des eigentlich irreführenden Namens ‚Cholesteatom‘

Das Einwachsen von mehrschichtigem verhornenden Plattenepithel in die Mittelohrräume mit nachfolgender chronisch-eitriger Entzündung und Knochendestruktion wird als „Mittelohr-Cholesteatom“ bezeichnet. Der französische Anatom

Guichard Joseph DuVerney – der als einer der Väter der Otologie gilt – beschrieb vermutlich das erste Cholesteatom-ähnliche Geschwulst, was er ‚Steatoma‘ nannte (1683), also Talggeschwulst oder Talgdrüsengeschwulst. Sein Landsmann Jean Cruveilhier definierte 1829 diese Erscheinung als Perlentumor (tumeur perleë) des Felsenbeinknochens, weil er beobachtete,

dass sie in seiner geschlossen Form einer Perle ähnelt.

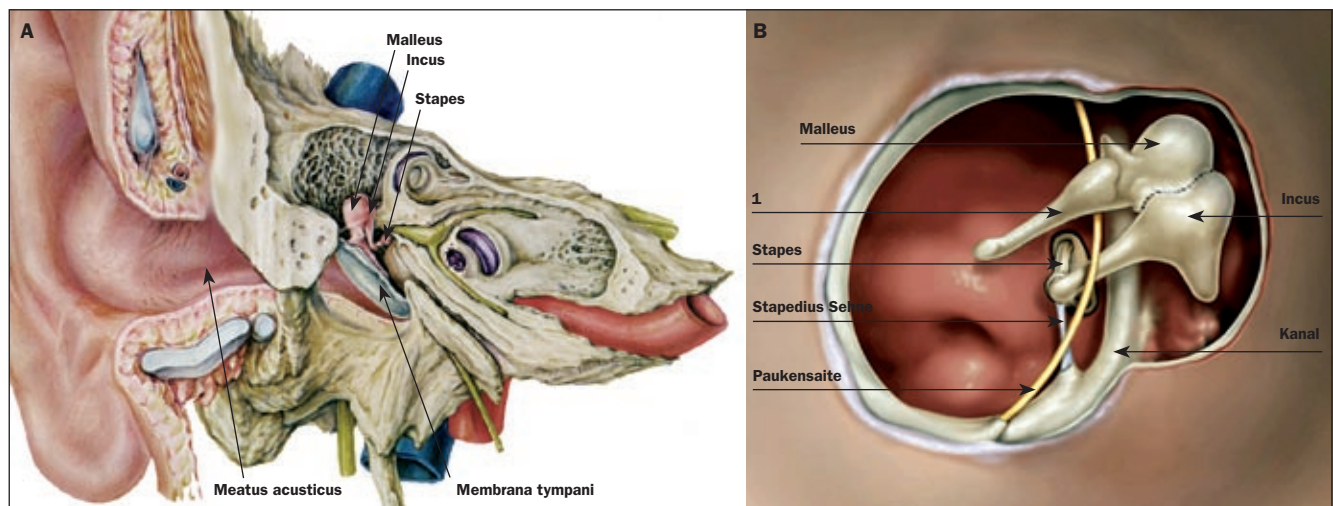
Der Begriff „Chole-steat-om“ („Cholesterin-Fett-Tumor“), wurde von Johannes Müller 1838, der Cholesterinkristalle eines fetthaltigen Körpers für charakteristisch hielt, eingeführt, fälschlicherweise – heute weiß man, dass weder Fett noch Cholesterol in diesen Geschwulsten enthalten sind. Er beschrieb seinerzeit „einen geschichteten perl förmigen Tumor aus Fett“. Synonyme wurden im Laufe der Zeit vorgeschlagen: ‚perlartiges Plattenepithelkarzinom‘ (Cornil und Ranvier 1891), ‚Epidermoid‘ (Critchely und Ferguson 1928), ‚Cholesteatomöse chronische Mittelohrentzündung‘ (Eckert-Möbius 1953), ‚Schwarze oder squamöse Cholesteatosis‘ (Birrell 1956, 1958) und ‚Keratom‘ (Harris und Weiss 1962), um nur eine Auswahl aufzulisten. Heute behält man den Namen ‚Cholesteatom‘ trotz seiner unkorrekten inhaltlichen Aussage wegen seiner weiten Verbreitung bei.

## Cholesteatom-Phänotyp: Pathologie und Ätiologie

Es handelt sich beim Cholesteatom (im Mittelohr) um ein Geschwulst der Mittelohrräume, das aus zwiebelschalenartig angeordneten verhornenden Plattenepithelzellen (Abb. 2E) besteht, sodass es eine Epidermoidzyste darstellt. Das Cholesteatom wächst für gewöhnlich langsam und lokal destruierend. Die Destruktion ist durch einen osteoklastären Abbau des umliegenden Knochens als auch der Gehörknöchelchen bedingt. Das Cholesteatom wächst weder aktiv infiltrierend wie ein maligner Tumor, noch setzt es Metastasen, und es sind keine Neoplasmen nachweisbar – es handelt sich also nicht um einen Tumor oder Krebs.

Das Cholesteatom kann in der modernen Otologie als „chronische osteoklastische Knochenzerstörung als Folge von ortsfremdem, verhornendem Plattenepithel in den normalerweise nur mit Schleimhaut ausgekleideten Mittelohrraum mit bedrohlichen Komplikationsmöglichkeiten“ definiert werden. Die chronische Knochenerosion wird durch eine bakterielle Superinfektion getriggert. Wir stellen uns bei unseren Arbeiten in Bielefeld die Frage, ob diese Infektion nicht auch die Ursache der Entwicklung des Cholesteatoms darstellen könnte, wie Sie in diesem Beitrag verfolgen können.

Cholesteatome werden in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 3 auf 100.000 Kindern und 9 auf 100.000 Erwachsenen bei signifikanter Prädisposition zum männlichen Geschlecht (1,4mal häufiger als beim weiblichen Geschlecht) und zu Kauka-



**Abb. 1:** (A) Schema Querschnitt menschliches Ohr mit Gehörgang (Meatus acusticus), Trommelfell (Membrana tympani) und dem Mittelohr. (B) Vergrößerung Mittelohr, Blick hinter das Trommelfell auf das rechte Mittelohr. Gut sichtbar sind die drei Gehörknöchelchen: oben der Hammer (Malleus), in der Mitte der Amboss (Incus) und ans ovale Fenster der Gehörgangsschnecke hinührend der Steigbügel (stapes). Das gelbe Band stellt die Paukensaite (Chorda tympani) dar, unterhalb im Hintergrund verläuft in leichtem blau die Stapediussehne an den Steigbügel sowie der Kanal mit dem Gesichtsnerven (Nervus facialis). 1 Hammergriff (aus: Hildmann,H., Sudhoff, H. Middle Ear Surgery, Springer, 2006).

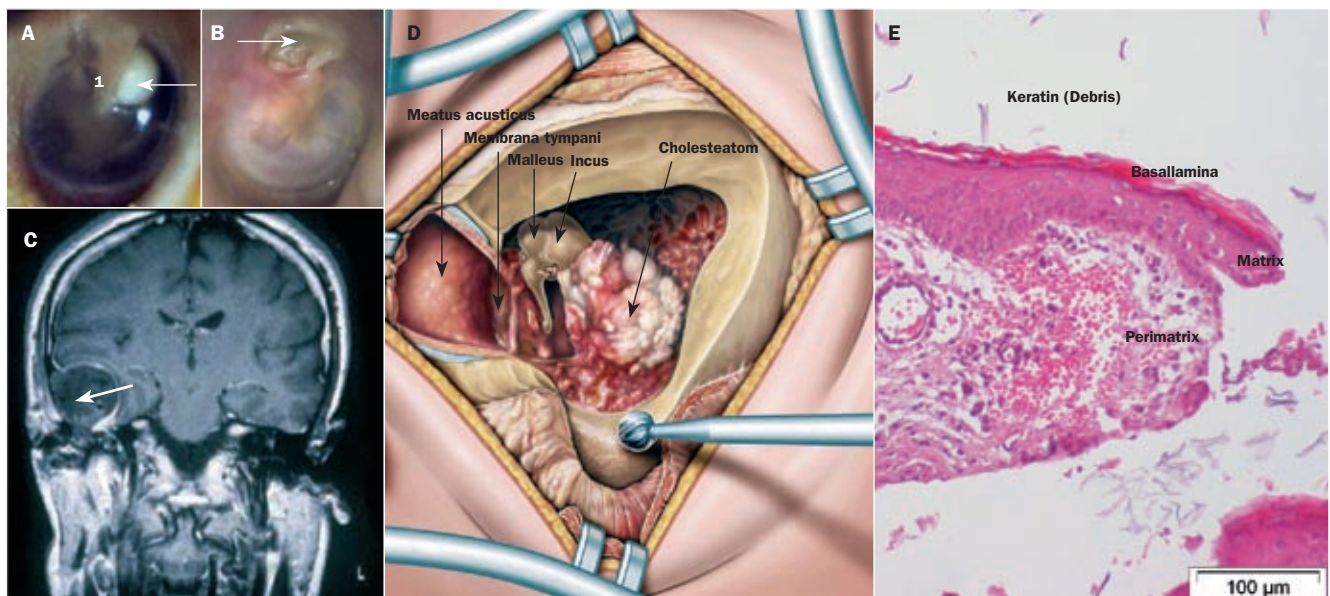
siern gefunden. Bei den Inuit Eskimos ist das Auftreten signifikant geringer zu beobachten, vermutlich weil diese ethnische Gruppe einen vergrößerten Nasopharynx aufweist. Diese Vergrößerung mag eine einfachere Belüftung des Mittelohres ermöglichen und so chronische Ohrerkrankungen vermeiden helfen.

#### Cholesteatom-Phänotyp: Paukenhöhle, klinische Pathogenese und Aussehen

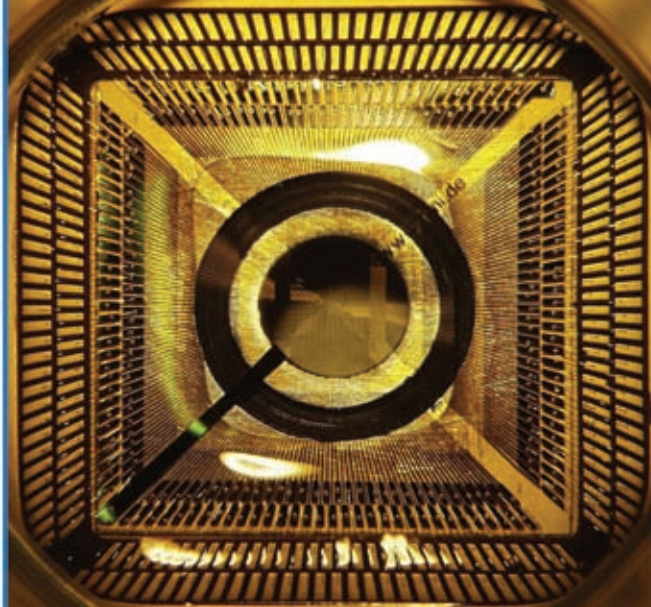
Die Paukenhöhle ist beim Menschen etwa 12-15 mm lang und 3-7 mm breit. Ihr Innenvolumen ist gering und beträgt nur etwa 1 cm<sup>3</sup>. Sie besteht aus drei Abschnitten:

Paukenkuppel (Epitympanon), Paukenmittelraum (Mesotympanon), Paukenkeller (Hypotympanon).

Man unterscheidet nach ihrer Pathogenese zwei Formen dieser aggressiven Form von Mittelohrentzündungen. Das *kongenitale (congenital)* Cholesteatom manifestiert sich



**Abb. 2:** (A) Kongenitales Cholesteatom bei einem dreijährigen Kind hinter intaktem Trommelfell des rechten Ohres. (B) Rechtes Trommelfell mit erworbenem Cholesteatom bei einem 53-jährigen Patienten. (C) Kernspintomographie mit Verdrängung des Temporallappens durch das Cholesteatom am rechten Gehörorgan. (D) Blick des Operators auf ein Mittelohr-Cholesteatom beim Menschen nach Freilegung des Trommelfells des linken Ohres (Tymanoplastik) (aus: Hildmann,H., Sudhoff, H. Middle Ear Surgery, Springer, 2006). (E) Aufbau eines Cholesteatoms, HE-Färbung: histologisch handelt es sich beim Cholesteatom um eine Ansammlung verhornender (Keratindebris), zwiebelschalenartig angeordneter Epidermismassen, deren epithelialer Anteil als Matrix bezeichnet wird. Der subepitheliale Anteil (=Perimatrix) weist in der Regel eine chronisch entzündete Reaktion auf. 1 Hammergriff (weisse Pfeile: Sitz des Cholesteatoms).



## Need high-quality electrodes?

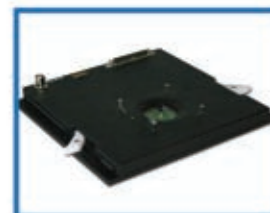
### Recording:

All data acquisition systems from 16 up to 256 channels from microelectrode arrays are complete solutions for in vivo and in vitro applications. Just decide whether you prefer a system with a PC integrated Data Acquisition Card or if you need more flexibility with USB 2.0 High Speed Data Transfer.



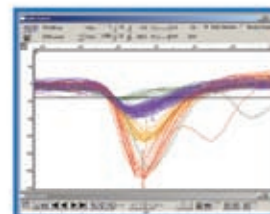
### Amplifying:

Multi Channel Systems provides high-performance amplifiers for various in vitro and in vivo applications. Gain and bandwidth settings can be specified by the user. Choose between microelectrode array amplifiers, miniature pre-amplifiers, filter amplifiers, and programmable gain amplifiers.



### Analyzing:

Our flexible software MC\_Rack is the universal software solution for countless applications. Combine instruments into a virtual rack and analyse multiple parameters simultaneously. For specific applications, like LTP studies, we offer customized software.



### Stimulating:

The Stimulus Generators of the 4000 series allow you to choose between current and voltage driven stimulation. You can select 2, 4 or 8 completely independent stimulus outputs, each of which has the ability to provide any arbitrary analog waveform. The isolation units are already integrated.



**multichannel\***  
**systems**

Innovations in Electrophysiology

[www.multichannelsystems.com](http://www.multichannelsystems.com)

Picture courtesy of nmi Reutlingen

## Exkurs 1

### Verschiedene Theorien und Orte zur Entstehung der Mittelohr-Cholesteatome

(1) Metaplasie: Durch den Entzündungsreiz wandelt sich das vorhandene Epithel der Paukenschleimhaut in ein Plattenepithel (heute sehr umstritten).

(2) Immigration: Durch eine Trommelfellperforation (z.B. entzündlich (Maserotitis), traumatisch, mechanisch) wächst Plattenepithel in das Mittelohr ein. Dieses Epithel weist eine erhebliche Wachstumstendenz auf, die auf dem chronisch entzündlichen Reiz der Perimatrix beruht. Dieser bewirkt eine invasive Basalzellhyperplasie des verhornenden Epithels, welches anschließend desquamiert, sich abkapselt und so das Cholesteatom formt.

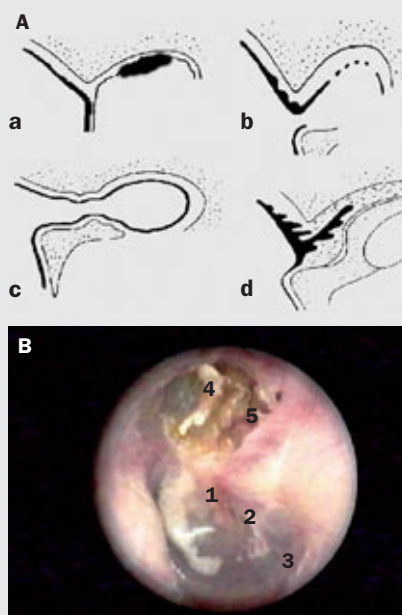
(3) Retraktionstaschen: Ventilationsstörungen der Eustachischen Tube führen zu Invaginationen des Trommelfells dank eines entstehenden Unterdrucks. Hierin lagern sich Keratinzyten ein. Diese gelangen dann durch die Retraktion in die Paukenhöhle, zumeist findet dieser Transport an der *Pars flaccida* statt, weil hier das Trommelfell zusammengehalten wird und die Spannung am niedrigsten erscheint.

(4) Hyperplasie der Basalzellschicht: Durch sporadisches papilläres Tiefenwachstum von Plattenepithelzellen an der Außenseite des Trommelfells entstehen gefüllte Epidermiszysten, die sich um Cholesteatome entwickeln.

(5) Eine Kombination von (3) und (4).

Chirurgische Klassifikation: (a) Beim Flaccida-Cholesteatom handelt es sich um ein epitympanales Cholesteatom als Retraktion oder Perforation mit Ausdehnung in das Epitympanon oder zum Aditus ad antrum mit möglichem Weiterwachstum bis in das Mastoid. (b) Das Sinus-Cholesteatom bildet sich ausgehend von einer Retraktion oder Perforation im hinteren oberen Trommelfellbereich mit Ausdehnung in die Region des Steigbügels, den Sinus tympani und das hintere

Mittelohr. Die Belüftungsblockade liegt meist in der Region des Hammergriffes. Die vordere Pauke ist frei. Das Mastoid i.d.R. nicht beteiligt. (c) Das tensa-Retraktionscholesteatom geht von der Pars tensa im Sinne eines Adhäsivprozesses aus oder von einer großen Perforation mit möglicher Ausdehnung in die Tubenöffnung und das Epitympanon. (d) Eine Sonderform ist die „Epidermosis“, eine Situation bei der Epithel flächig auf die Rückseite des Trommelfells aufwächst. Das Epithel wächst dann wie beim randständigen Defekt unmittelbar auf den Knochen auf. Die Besonderheit besteht in flächenhaftem Wachstum.



**Abb. Exkurs 1:** (A) Schematische Darstellung der unterschiedlichen Entstehungstheorien des erworbenen Cholesteatoms (a) Metaplasietheorie, (b) Immigrationstheorie, (c) Retraktionstaschentheorie, (d) Basalzellhyperplasiethorie. (B) Chirurgische Cholesteatom-Klassifikation nach Tos: a) Flaccida-Cholesteatom (4) b) Sinus-Cholesteatom (zwischen 2 und 3) c) Tensa-Retraktionscholesteatom (2). 1 Hammergriff 2 Pars tensa 3 Annulus 4 Cholesteatommatrix 5 Retraktionsrand.

bei den meisten Patienten in deren früher Kindheit hinter intaktem Trommelfell im Bereich des vorderen oberen Quadranten (Mesotympanum). Es ist selten (1-3% aller Mittelohr-Cholesteatome) und wurde erstmals von Derlacki und Clemis 1965 beschrieben. Das erworbene (*acquired*) Cholesteatom tritt in der Regel bei Erwachsenen im Bereich des hinteren oberen Quadranten

des Trommelfells mit einer Perforation im Bereich der *Pars flaccida* (Shrapnellmembran) auf. Kongenitale Cholesteatome sind nicht nur selten, sondern müssen auch folgenden Kriterien standhalten: I) intaktes Trommelfell, II) keine vorangegangenen Operationen oder Traumen am Ohr, III) reizlose Mittelohrschleimhaut, IV) keine rezidivierenden Mittelohrentzündungen.

Wegen seiner deutlich geringeren Häufigkeit werden wir mit „Cholesteatom“ im Folgenden die erworbene Form meinen, es sei denn, es wird etwas anderes erwähnt.

Beide Formen können anhand ihrer Telomerlänge mittels molekularbiologischer Verfahren unterschieden werden: Die Telomeraseaktivität in den Zellen des kongenitalen Cholesteatom ist gering und so erscheinen die Telomere verkürzt, während bei Zellen der erworbenen Cholesteatome die Länge der Telomere nahezu identisch ist mit den Zellen der Gehörgangshaut.

Tos nahm 1993 eine neuere Klassifikation von Cholesteatomen vor, wobei er sich mehr nach der Lokalisation des Prozesses und ihrer chirurgischen Klassifikation richtete. Das Attic-Cholesteatom definiert er als eine unübersichtliche Retraktion der *Pars flaccida* (dünner Teil des Trommelfells), die sich in Attic (Dachboden) oder Aditus (Zugang) und womöglich auch in Antrum (Ausbuchtung), Mastoid (Warzenfortsatz) oder Mittelohrraum ausdehnt. Das Sinus-Cholesteatom bezeichnet eine posterior-superior gelegene Retraktion oder Perforation der Pars tensa, die sich in den *Sinus tympanicus*, die posterioren Anteile des Tympanons oder noch weiter ausdehnt. Unter dem Tensa-Cholesteatom versteht man eine Retraktion oder Adhäsion der gesamten Pars tensa (straffer Teil des Trommelfells), die tympanale Öffnung der Eustachischen Röhre mitbetreffend. Das Tensa-Cholesteatom kann allerdings auch noch weiter in den Attic-Raum vordringen (Exkurs1).

Klinisch manifestiert sich das Bild einer chronischen Mittelohrentzündung in der Regel mit einer zunehmenden Schallleitungsschwerhörigkeit. Zumeist geht die Entzündung einher mit einer chronischen Knocheneiterung. Diese führt – so sie ohne weitere Behandlung bleibt – zu einer Aktivierung von Osteoklasten und somit sukzessive zum Verlust einzelner beziehungsweise aller Gehörknöchelchen und in letzter Konsequenz zu Verlusten des Gehörs (Abb.1A). Das Mittelohr (Abb.1B) besitzt die kritischste Struktur-Funktions-Beziehung im menschlichen Körper: Der Verlust von 1 mg Knochen der Gehörknöchelkette kann zu 50% Funktionsverlust beim Höreindruck führen. Der Hammer wiegt beim Menschen 23 mg, der Amboss 27 mg und der Steigbügel 2,5 mg (Gewichte können leicht variieren). Die Gehörknöchelchen sind untereinander gelenkig verbunden, über einen Bandapparat in der Höhle des Mittelohrs befestigt und werden in ihrer Gesamtheit von der Schleimhaut des Mittelohrs überzogen.

Die Patienten mit Cholesteatomen können auch weitere Komplikationen wie Druckge-

fühl im Ohr, Tinnitus, Ertaubung, Schwindel, Meningitis oder einen Hirnabszess erleiden, sobald eine akute Komplikation eintritt (Abb. 2C). Somit ist eine Entfernung per Operation nötig (Abb. 2D).

Ohrmikroskopisch können Cholesteatome sehr unterschiedlich in Erscheinung treten: Die Bandbreite reicht von einer weißlichen „Perle“ (Abb. 2A), die durch das intakte Trommelfell hindurchschimmert im Falle eines primären Cholesteatoms über unübersichtliche Retraktionstaschen bis hin zu schuppig belegten randständigen Trommelfellperforationen (Abb. 2B). Sekundäre Cholesteatome gehen in der Regel mit einer schmierig-eitrigen, fötiden Otorrhoe einher.

### Wie bildet sich ein Cholesteatom?

Cholesteatome entstehen durch die Migration von Plattenepithelzellen in das Mittelohr (*Cavum tympani*, Paukenhöhle). Diese unter normalen Bedingungen sterile Paukenhöhle ist im normalen und gesunden menschlichen Ohr von einem einschichtigen platten bis

kubischen respiratorischen Epithel ausgekleidet. Gelangt (verhornendes) Plattenepithel (aus dem äußeren Gehörgang, z.B. durch Metaplasie oder durch Versprengung embryonaler Mesenchymreste – siehe Exkurs 1) in den Mittelohrraum, so beginnen die Zellen aus noch ungeklärten Gründen unkontrolliert zu wachsen. Die nun entstandene „Perle“ aus zwiebelschalentartig angeordneten verhornenden Plattenepithelzellen wächst weiter und bildet die Cholesteatommatrix. Diese wird von der Cholesteatomperimatrix unterschieden, die durch das subepitheliale Bindegewebe gebildet wird (Abbildung 2 E).

Im Bereich der Perimatrix kommt es zu einer chronisch inflammatorischen Reaktion. Im Rahmen dieser Entzündung kann es zum osteoklastären Abbau insbesondere der Gehörknöchelchen und der angrenzenden Felsenbeinstrukturen kommen.

Es gibt einige Theorien für die Entwicklung des kongenitalen Cholesteatoms: die Migration von Epithelzellen durch das intakte Trommelfell, die Metaplasietheorie, embryonale Keimversprengung sowie persistierende Epidermoid-Formationen.

Bei erworbenen Cholesteatomen ist häufig das Einwachsen von Plattenepithel durch einen primären Defekt oder aus nicht mehr selbstreinigenden Retraktionstaschen zu beobachten. Als Entstehungstheorien werden hierbei die Metaplasietheorie, die Immigration von Plattenepithel durch einen randständigen Trommelfelldefekt, die Retraktionstaschentheorie, die Hyperplasie der Basalzellschicht oder eine Kombination von Retraktion und Hyperplasie angegeben (siehe Exkurs 1).

Die Frage ist aber, wie entsteht eine solche Einwanderung und Wucherung von Plattenepithelzellen ursprünglich?

### Wo und wann entstehen Cholesteatome im Mittelohr initial?

Beginnen wir erneut einen kurzen historischen Abschnitt und leiten dann zu aktuellen Arbeiten an den Thesen zur Entwicklung von Cholesteatomen über. Teed beobachtete 1936 epidermale Zellen mit Verhornungen und Abschlüpfungen im hinteren oberen Pol der Paukenhöhle

## Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

HEKA Elektronik  
Dr. Schulze GmbH  
Wiesenstraße 71  
D-67466 Lambrecht/Pfalz  
Germany  
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0  
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50  
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.  
47 Keddy Bridge Road  
R.R. #2  
Mahone Bay, NS B0J 2E0  
Canada  
phone +1 902 624 0606  
fax +1 902 624 0310  
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.  
2128 Bellmore Avenue  
Bellmore, New York 11710-5606  
USA  
phone +1 516 882 1155  
fax +1 516 467 3125  
eMail ussales@heka.com



HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

# HEKA



bei einem vier Monate alten Föten und vermutete, dass die Persistenz dieser Zellen ein Cholesteatom verursachen könnte. Nach fünf Jahrzehnten sehr geringer Forschungsaktivität auf dem Gebiet der Cholesteatomentstehung wurden diese Epidermoid-Formationen (EFs) von Leslie Michaels und Mitarbeitern aus London als „Zellinseln von verhornendem Plattenepithel“ bei 42% ihrer untersuchten Feten 1982 erneut beschrieben. Die EFs wurden regelmäßig im anterosuperior lateralen Abschnitt der Seitenwand der Paukenhöhle kurz vor dem Ansatz der Membrana tympani (Trommelfell) nachgewiesen. Auf bislang ungeklärte Weise verschwindet dieses Gewebe während des ersten Lebensjahres. Diese EFs entstehen in der 16ten Schwangerschaftswoche und entspringen der Gehörgangshaut-Epidermis. Bei Ausbleiben der Rückbildung könnten die EFs als Ausgangspunkt zur Entwicklung von kongenitalen Cholesteatomen angenommen werden. Eine EF besteht aus einer verdickten Lage geschichteter und platter Zellen und geht teilweise mit Keratinbildung einher. Die überwiegende Anzahl der EFs weist jedoch keine Verhornungstendenz auf. Immunhistochemisch konnte diese Arbeitsgruppe in London zwei Jahrzehnte später ein dem der äußeren Gehörgangshaut vergleichbares Verteilungsmuster von Zytokeratinen nachweisen (zu Zytokeratinen siehe Exkurs 2).

Ein identisches Muster verschiedener Zytokeratine ließ sich auch von unserer Arbeitsgruppe bei Untersuchungen zur Expression von Proteinen an Geweben von kongenitalen und erworbenen Cholesteatomen nachweisen, andeutend, dass beide Formen des Cholesteatoms von einem gemeinsamen Ursprung stammen könnten (Olzewska et al. 2005). Insbesondere die Färbung mit Antikörpern gegen CK10 und CK34bE12 (erkennt CK1, 5, 10, 14) im keratinisierenden Epithel deutet auch auf eine erhöhte Wachstumskapazität in beiden Cholesteatom-Klassen hin. Noch sind Untersuchungen nicht möglich, zu beobachten, ob ein solch etwa EGFP-markiertes EF-Areal sich später im adulten (Cholesteatom) nachweisen lassen würde – es fehlt an einem geeigneten Tiermodell, sehr interessant wäre es, die Gründe zu erfahren, warum die EFs bei etwas mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten wieder verschwinden und bei der anderen nicht.

Einige Jahre zuvor hatten wir bereits mit Studien zum Expressionmuster der Zytokeratine in Keratinozyten begonnen. Interessanterweise stellten wir fest, dass

## Exkurs 2

### Zytokeratine

Vor der Verhornung sowie allgemein in Epithelien der Wirbeltiere und anderer Tiergruppen liegen Zytokeratine (oder  $\alpha$ -Keratine) in Form von lose organisierten Keratinfilamenten vor. Diese gehören zu den Intermediärfilamenten, welche zusammen mit den Mikrotubuli und Mikrofilamenten (F-Aktine) das Zytoskelett der eukaryotischen Zellen bilden. Derzeit sind 20 verschiedene Cytokeratin-Proteine bekannt (siehe unten), deren Molekülmasse zwischen 40 und 68 kDa liegt und die die größte Klasse der Intermediärfilamente darstellen. Sie weisen isoelektrische Punkte zwischen pH 5 und pH 8 auf und treten in epithelialen Zellen meist paarweise auf. CK1-CK8 werden zur neutral-basischen Typ-A Subfamilie

gezählt, während CK9-CK20 die saure Typ-B Subfamilie darstellen. Diese bilden paarweise in den Intermediärfilamenten einen Heterodimer-Komplex bestehend aus einem Typ-A - und einem Typ-B-Zytokeratin. Die Zytokeratine besitzen eine stabartige,  $\alpha$ -helikale Zentraldomäne mit hypervariablen Regionen, die reich an Serin- und Glycin-Sequenzen sind. Saure Zytokeratine mit relativ kleinem Molekulargewicht binden sich an einen basischen mit relativ größerem Gewicht (etwa 7-10kDa Unterschied).

Das Verteilungsmuster dieser Komplexe unterscheidet sich in den einzelnen epithelialen Zellen erheblich, sodass mit einem Antikörperrnachweis gegen die Subtypen CK1-CK20 die Herkunft dieser Zellen eingegrenzt werden kann. Dies macht man sich in der Medizin in der pathologischen Diagnostik zunutze, um die Herkunft von Tumormetastasen bestimmen zu können.

| Typ-A<br>(neutral-basisch) | Typ-B<br>(sauer) | Vorkommen                                                |
|----------------------------|------------------|----------------------------------------------------------|
| CK 1, 2                    | CK 9, 10         | mehrschichtig-verhornendes Epithel (Epidermis)           |
| CK 3                       | CK 12            | Hornhaut (Cornea)                                        |
| CK 4                       | CK 13            | mehrschichtig-unverhorntes Epithel                       |
| CK 5                       | CK 14, CK15      | Basalzellen komplexer Epithelien, Myoepithelzellen       |
| CK 6                       | CK 16, CK17      | mehrschichtig-unverhorntes Plattenepithel, Proliferation |
| CK 7                       | CK 19            | einschichtiges Epithel, luminale Drüsenzellen            |
| CK 8                       | CK 18, CK20      | einschichtiges Epithel, luminale Drüsenzellen            |

diese hornbildenden Zellen, die die Haut zu mehr als 90% bilden, nicht auf Signale vom entzündeten Stroma reagieren (s.u.). Wenn wir nun ihr Zytokeratin-Expressionsmuster zu benachbarten Ohrephthelien (Mittelohrschleimhaut, Gehörgangshaut, Drüsenepithel) verglichen, so zeigte sich in der Kombination der Antikörper gegen CK4, CK34bE12, CK10, CK14 ein spezifisches Muster für die Hyperproliferation der Cholesteatom-Epithelien, nicht aber für die anderen Normalgewebe.

Inspiziert von den damaligen Untersuchungen im Großhaderner HNO-Zentrum bei Prof. Kastenmeier und Dr. Bujia bezüglich des Immunsystems bei Cholesteatom-Patienten wollten wir wissen, wie es zum hyperproliferativen Wachstums- und veränderten Differenzierungsverhalten der Keratinozyten gekommen sein könnte. Hierzu untersuchten wir mittels immunhistochemischer Methoden die Mukosa des Mittelohres. Im normalen Ohr ist die Mittelohrpauke von einer sekretierten kubischen oder zylindrischen Mukosa ausgekleidet, worunter sich eine dünne Schicht Mesenchym befindet. Diese Mukosa wird

bei Anwesenheit eines Cholesteatoms durch einwanderndes keratinisierendes Plattenepithel ersetzt. Die Mukosa bleibt als zystische Formation im Stroma des Cholesteatoms präsent oder zur wandernden Front des Cholesteatom-Epitheliums anhängend.

### Welche Faktoren beeinflussen Cholesteatome im Mittelohr im Wesentlichen?

Wir fanden in immunhistochemischen Untersuchungen und *insitu* Hybridisierungen heraus, dass sich hohe Konzentrationen an Lymphozyten und Makrophagen im Stroma des reaktiven Cholesteatom-Epitheliums und der nichtreaktiven Mittelohr-Mukosa befanden. Diese Immunzellen exprimierten IL-1, TGF- $\alpha$ , EGF und EGFR. Der Rezeptor wurde im Cholesteatom-Epithelium hochreguliert, sodass wir die These vom autokrinen Loop bestätigt bekamen: Die Keratinozyten sind aktiviert und werden durch die Faktoren proliferiert und migriert. Des Weiteren beobachteten wir eine Ausdehnung der Expression von EGFR von

basalen Zellschichten (regelrechte Gehörgangshaut) hin zu den suprabasalen (Cholesteatom). Zudem war der Anteil der EGFR-mRNA exprimierenden Zellen in epithelialen Zellen von 10% auf 75% gestiegen.

Hinzu kommt, dass eine verminderte Konzentration des IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1R-A) zu einer gesteigerten biologischen Aktivität des vorhandenen IL-1 führt (Bujia et al. 1996). Die Mukosa hingegen zeigte im selben Experiment keine Reaktion auf die polyklonalen Antikörper gegen EGFR. Mittelohr-Mukosa entstammt phylogenetisch vom Endoderm, das Plattenepithel hingegen ist von ektodermalen Ursprung.

Die Keratinozyten der Mittelohr-Mukosa scheinen also nicht auf Stimuli des entzündeten Stroma-Gewebes zu reagieren. Um den Unterschied im Verhalten zwischen Mukosa und Plattenepithel unter Einfluss des entzündeten Bindegewebes zu verstehen, mussten wir weitere Experimente starten.

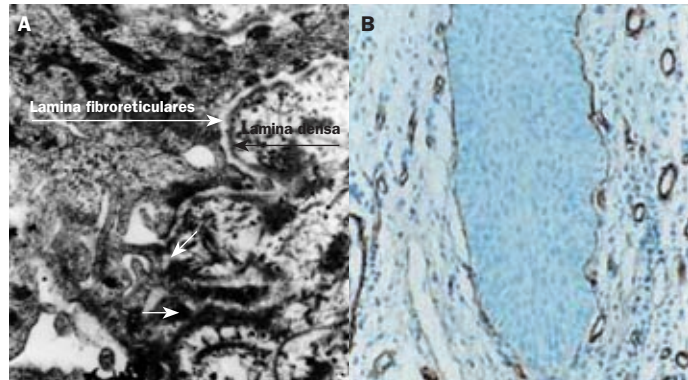
### Wie kommt es zur erhöhten Proliferation in den Cholesteatomen?

Wir wiesen nach, dass die aktive Zellvermehrungsrate bei Keratinozyten aus Cholesteatomen signifikant erhöht ist (Sudhoff et al. 1995). Unsere Untersuchungen mithilfe des Zellzyklus - assoziierten nukleären Antigens (MIB1) belegten nicht nur, dass der Proliferationsindex (Quotient MIB1-positiver Zellen zur gesamten Anzahl der Zellen) für Keratinozyten in Cholesteatomen (17,4%) um 2,3-fach höher liegt als in Keratinozyten der normalen Gehörgangshaut (7,6%), sondern auch erstmals, dass es offenkundig verschiedene Proliferationsstadien des Cholesteatomgewebes geben sollte (hierfür spricht der weit reichende Index von 9,5% bis hin zu 41% der untersuchten Proben als auch die Beobachtung deutlich unterschiedlicher Quotienten in den verschiedenen Arealen desselben Cholesteatomgewebes). Die Durchschnittszahl MIB1-positiver Keratinozyten stieg mit der Dicke des Epitheliums. Jesus Bujia erklärte sich dieses Verhalten folgendermaßen: Entweder würde sich eine Störung der Keratinozyten-Proliferation ereignen, die dann von einer autokrinen Wachstumsstimulation des Cholesteatom-Epitheliums gestützt würde; oder die Entzündung führt zu einem Anstieg der Erneuerung von Epithelium, was sich dann in den vielen MIB1-positiven Keratinozyten in der basalen Zellschicht absehen ließe.

Steinbach versuchte induzierbare Tiermodelle für das Cholesteatom zu entwickeln. Bei seinen Versuchen an Kaninchen erkannte er, dass Cholesteatome anfangs Plattenepithelkegel entwickeln, die später in subepitheliales Bindegewebe abgetrennt werden. Auch bei unseren humanen Proben konnten wir diese Wachstumskegel mit deutlich angestiegener Immunfärbung für MIB1 in den Keratinozyten beobachten. Insbesondere offenbart das subepitheliale Bindegewebe eine Serie lokaler, verschieden starker Proliferationsaktivitäten.

Die Ki-67-Färbung, die MIB1 verursacht, ist in normaler menschlicher Haut in den Kernen und dem Zytoplasma der basalen Keratinozyten zu finden. Die Anzahl Ki-67-positiver Zellen steigt in den basalen Schichten von Cholesteatomgeweben an, zudem sind zahlreiche Zellen in den suprabasalen Schichten (verglichen mit Haut auf Faktor 1,3 bzw. 1,2 bei mit Bakterien infizierten und nicht-infizierten Cholesteatomen) zu finden.

Mit einem weiteren Proliferationsmarker konnte interessanterweise keine direkte Korrelation zu Ki-67 hergestellt werden. Das weite Bild der Heterogenität der Anfärbung von



**Abb. 3: (A) Elektronenmikroskopische Aufnahme der Lamina fibroreticularis (Teil der Dermis) und Lamina densa (Teil der Basalmembran), Magnifikation x2000. (B) Fokale Diskontinuität der Basalmembran des Mittelohr-Cholesteatoms an der Spitze des papillären Tiefenwachstums und vermehrte Neovaskularisation (Immunhistochemie, Avidin-Biotin-Technik, DAB, x200; Sudhoff et al., 2000).**

Zellen mit dem proliferierenden Zellkern Antigen (PCNA) in den verschiedensten Schichten des Cholesteatoms ist bei PCNA-positiven Zellen ähnlich wie bei Färbung mit Ki-67, aber nicht identisch. Der Unterschied lässt sich auf die Beobachtung stützen, dass PCNA-Fär-

**F · S · T<sup>®</sup>**  
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH<sup>™</sup>



**The Elements of Discovery**

Scissors • Needle Holders • Forceps • Retractors • Clamps  
Rongeurs • Probes • Scalpels • Surgical & Laboratory Accessories  
Student Quality Instruments

Request a catalog at [finescience.de](http://finescience.de)  
or call +49 (0) 62 21 90 50 50



bung nur an Nuclei möglich ist, die sich in der S-Phase befinden, während mit Ki-67 auch Zellen, die sich in M-, G2- und später G1-Phasen befinden, markiert werden. Im normalen Gewebe wurden PCNA-positive Zellen nahe der Basallamina gefunden, während im Cholesteatom-Epithelium die suprabasalen Zellschichten angefärbt wurden. Dies kann als ein Hinweis gedeutet werden, dass vermehrte Zellteilung der oberen Schichten der Epidermis für die ansteigende Dicke des Cholesteatom-Epithels verantwortlich ist. Interessanterweise ist die PCNA-Färbung unterschiedlich intensiv in verschiedenen Arealen und hängt nicht von der Dicke des Epitheliums ab. Auch gab es keinen Unterschied zwischen infizierten und nicht-infizierten Cholesteatomen bezüglich der Anfärbung mit PCNA zu beobachten, sodass das hyperproliferative Verhalten des Epitheliums bei Cholesteatomen möglicherweise von Zytokinen und Wachstumsfaktoren verursacht wird, die aus immunologisch aktiven Zellen des Bindegewebes freigesetzt werden. Wer oder was aber sorgt für die Aktivierung dieser Immunzellen? Schauen wir uns hierzu die morphologischen Veränderungen des ursprünglichen Plattenepithels an.

#### Was verändert sich morphologisch im Cholesteatom durch das Wachstum?

Die Cholesteatoma-Matrix weist eine Neigung zum aktiven papillären Tiefenwachstum in das subepitheliale Bindegewebe auf. Zudem zeichnet sich die Matrix als hyperproliferierendes Epithelgewebe aus und weist eine inhomogene Verteilung der heranreifenden Keratinozyten innerhalb der Matrix auf.

In der Perimatrix finden wir neben den deutlichen Parallelen zu den Reaktions-

mustern im Rahmen der Wundheilung auch gesteigerte Expression der Matrixmetalloproteinasen MMP1, 2 und 3 sowie verminderte Expression der Inhibitoren TIMPs. Somit ist die proteolytische Aktivität in der Perimatrix deutlich erhöht.

Ein Vergleich der Immunreaktivitäten für Kollagen Typ IV und Typ VII sowie Fibronectin in der Basallamina der Haut zeigte uns, dass die Kollagen-Reaktivitäten in Cholesteatomgeweben verschwunden waren, während Fibronectin in der extrinsischen Basallamina und dem subepithelialen Bindegewebe stark hochreguliert zu sein scheint. Ultrastrukturelle Beobachtungen zeigten uns, dass die Basallamina der Cholesteatome denen der Haut ähneln, es in den *Lamina fibroreticularis* und *densa* auffällige Veränderungen gibt (Abbildung 3A). Diese Beobachtungen führten uns zu der Überlegung, dass Cholesteatome eine Erkrankung mit veränderten Zellmatrixinteraktionen darstellen, die an die Reepithelisierung bei Wundungen erinnern.

Auch wollen die proliferierenden Zellen versorgt und genährt werden: In einer Zusammenarbeit mit Allen Ryan aus La Jolla zählten wir die Blutgefäße in den Geweben und erkannten, dass ein 3,2-facher (im Vergleich zur Mittelohrschleimhaut) bzw. 4-facher (im Vergleich zur regelrechten Gehörgangshaut) Anstieg der kapillaren Gefäße in der Perimatrix des Cholesteatoms zu beobachten war. Der Grad der Neovaskularisation – nachgewiesen durch die Expressionsmuster von FGF2, VEGF, TGF- $\beta$ 1 und - $\alpha$  – stieg ebenso um das 4,3-fache bzw. 2-fache an. (Abb. 3B; Sudhoff et al. 2000).

In einer weiteren Arbeit wurde gezeigt, dass die Immunreaktivität für Kollagen IV (netzbildendes Kollagen) bei normaler Haut und Mittelohrschleimhaut im

Bereich des BMZ (Basalmembranzone) kontinuierlich ist, hingegen bei Cholesteatomgeweben diese gänzlich fehlt oder stark unterbrochen erscheint. Kollagen VII (Verankerungsfibrillen) erscheint hingegen weiter konstant exprimiert zu werden. Zurzeit sind 28 verschiedene Kollagentypen bekannt (Typ I bis XXVIII). Alle Kollagene haben gemein, dass sie aus drei Polypeptidketten aufgebaut sind, die man als Kollagen-Helices bezeichnet und die in Form einer Tripelhelix umeinander gewunden sind.

Die Immunreaktivität für Fibronectin (extrazelluläres Glykoprotein, das in vielen physiologischen Abläufen, unter anderen in der Gewebsreparatur, der Embryogenese, der Hämostase sowie in der Migration und Adhäsion von Zellen eine wichtige Rolle spielt) hingegen ist bei Cholesteatomen (äußere BMZ, subepitheliales Bindegewebe) stärker ausgeprägt. Die Ultrastruktur der Cholesteatome erscheint wie eine Erkrankung mit zerstörten Zellmatrix-Interaktionen wie etwa bei der Re-Epithelisierung nach Verwundung der Haut. Es sind insbesondere in der *Lamina fibroreticularis* (Teil der Dermis) und *Lamina densa* (Teil der BMZ) starke Veränderungen sichtbar.

Albino und Kollegen zeigten, dass auch bei Mastzellen ein drei- bis siebenfacher Anstieg in kongenitalen und erworbenen Cholesteatomen verglichen zu Normalgewebe (Trommelfell, Gehörgangshaut, postaurikuläre Haut) nachweisbar ist. 19-34% dieser Zellen wurden in den suprabasalen Schichten des Plattenepithel gefunden, was man auch bei stark entzündeten, nicht aber bei leicht entzündeten Trommelfellen vorfindet. Die Mastzellen sind insbesondere bei Entzündungen, bei der Abwehr von Bakterien, bei der Induktion von

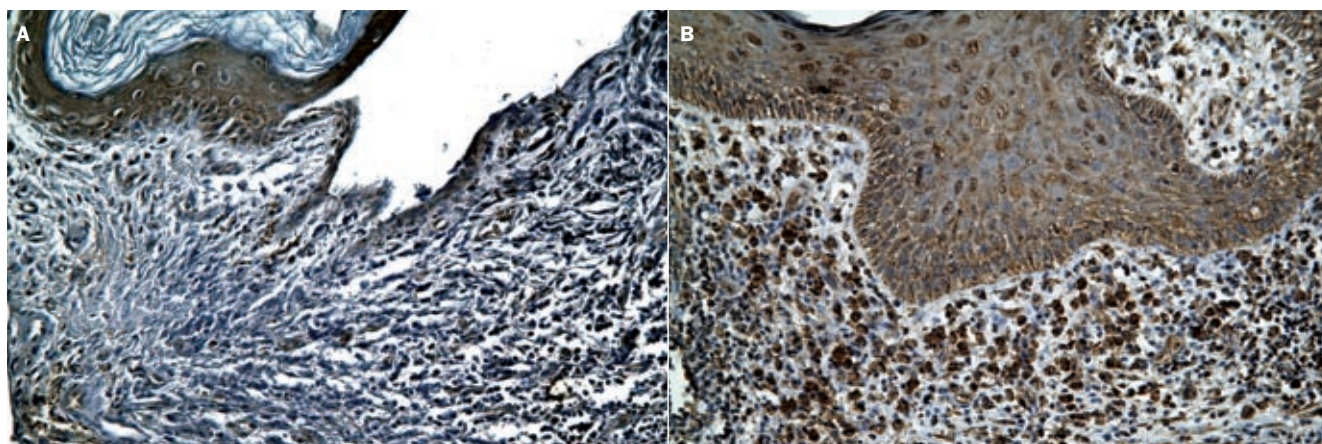


Abb. 4: (A) Nachweis verschiedener HDPs im Cholesteatomgewebe. Überexpression von HBD3. (B) und LL37 in der Perimatrix des Cholesteatoms (Immunhistochemie, Avidin-Biotin-Technik, DAB, x100; Fränzer et al., in preparation)

Gewebeerneuerung in der Dermis involviert und verstärken die Neuroangiogenese.

Aus dieser Beobachtung und dem Wissen, dass Mastzellen vielfältige Faktoren (z.B. bFGF, IL-1,-3,-4,-5,-6,-8, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ 1, macrophage inflammatory protein 1a und RANTES) sezernieren, können wir zwei Schlüsse ziehen. Möglicherweise ist die Induktion des Cholesteatoms das Ergebnis eines defekten Wundheilungsprozesses mit wesentlichen Veränderungen innerhalb des Cholesteatom-Epitheliums. Oder die Induktion geschieht durch eine pathologische Kollision zwischen der Entzündungsantwort, dem normalen Mittelohr-epithelium und einer akuten bakteriellen Infektion.

Weil im trockenen Gehörgang des menschlichen Ohrs von Kaukasiern mit geringen Mengen an Bakterien und Entzündungsreaktionen keine Erhöhungen der Menge an Mastzellen beobachtbar ist, muss man davon ausgehen, dass Wundheilungen ohne Entzündungsantworten nicht ausreichen, um die Migration von Mastzellen zu induzieren. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch bei der Otitis media gemacht, nämlich, dass Mastzellen die innate Immunabwehr zur Verteidigung gegen bakterielle Infektionen im Mittelohr aktivieren und vermitteln.

Andererseits dürfte auch die erworbene Immunabwehr involviert sein, als vor Kurzem eine polnische Arbeitsgruppe zeigen konnte, dass die Toll-like - Rezeptoren TLR-2,-3 und -4 im Epithelium des Cholesteatoms (und zum Teil auch in der Perimatrix) stärker exprimiert werden als in der Gehörgangshaut.

Wenden wir uns hin zur mikrobiellen und fungidalen Lebenswelt im Gehörgang – das Mittelohr selbst ist unter normalen Umständen keimfrei.

### Könnten Bakterien im Gehörgang eine Ursache für die Entwicklung von Cholesteatomen darstellen?

Unter normalen Bedingungen leben *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Micrococcus spp.*, alpha-hämolytische und nichthämolytische Streptococci, sowie kleine Anzahlen an *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* im menschlichen Gehörgang. Im gesunden Ohr sind das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs und das Schleimhautepithel des Mittelohrs durch das Trommelfell getrennt. Die häufigsten Erreger der Mittelohrentzündung, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* werden unter normalen Umständen nicht im Gehörgang gefunden. *S. aureus* und *P. aeruginosa* werden in chronisch entzündeten, laufenden Ohren gefunden.

Die regelrechte Mittelohrschleimhaut des Menschen ist wenige Mikrometer dick und enthält sehr wenige inflammatorische Zellen. In Mittelohrentzündungen vergrößert sich diese Zellschicht auf einige Hundert Mikrometer, enthält zahlreiche inflammatorische Zellen und neue Mikrogefäße. In humanen Cholesteatomen werden erhöhte Konzentrationen von Mastzellen gefunden. Diese Zellen sezernieren neben Zytokinen in großen Mengen Proteinasen wie Trypsin, Chymase, Carboxypeptidase und Cathepsin G. Die Granula der Mastzellen enthalten mitogene und angiogenetische Faktoren wie bFGF, IL-6, -8, die sich für die Neovaskularisation im Cholesteatomgewebe mitverantwortlich zeichnen.

Das flüssige Sekret der humanen apokrinen Drüsen erscheint zunächst steril auf der Hautoberfläche. Es enthält Pheromone und Komponenten der angeborenen Immunabwehr wie Laktoferrin, Lysozym und Defensine. Die Reifung der sekretorischen Elemen-

te im Tubotympanum dauert bei Mäusen bis zum postnatalen Tag 21 an. Das Cerumen scheint bei der Abwehr von bakteriellen Infektionen (z. B. *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Candida albicans*) im äußeren Gehörgang eine wichtige Rolle zu spielen.

Unsere neuen Untersuchungen beziehen sich auf die Präsenz von sogenannten anti-mikrobiellen Peptiden (Abbildung 4). Diese sind auch Bestandteil des Cerumen. Wir wollen nun klären, welchen Beitrag diese zur Abwehr der bakteriellen Infektion und der hieraus möglichen Verursachung von Cholesteatomen leisten. Sie besitzen als wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems breite antimikrobielle und zusätzlich fungizide und antivirale Potenz. Einigen der bei Mensch und Tier bislang etwa 900 bekannten Peptiden werden weitere Eigenschaften wie Bakteriolyse, Opsonierung, Immunpotenzierung und Anti-Tumorkativitäten zugeschrieben. Neben diesen Charakteristika verbinden und modulieren z.B. die  $\beta$ -Defensine auch die angeborene mit der erworbenen Immunantwort durch ihre Funktion als Chemoattraktoren für unreife dendritische Zellen, T-Lymphozyten und Mastzellen.

Ein weiteres Problem mag das Vorhandensein von bakteriell infizierten und nicht-bakteriell infizierten Cholesteatomen darstellen. Die Rolle einer Biofilminfektion beim Cholesteatom muss in der Zukunft geklärt werden. Biofilmbildende Bakterien, wie *Pseudomonas aeruginosa*, die innerhalb einer extrazellulären polymeren Matrix eingeschlossen sind, können sich auf der Grenzfläche des desquamierten Keratins ansammeln. Biofilm-Bakterien sind gegen das menschliche Immunsystem weniger anfällig und infolgedessen kann eine Biofilm-assoziierte Infektion über

**Neuroscience Solutions from World Precision Instruments**

**Product Focus**

The WPI Stereotaxic Frames are now available with the Neurostar StereoDrive system. The StereoDrive allows for motorized, computer-controlled stereotaxic positioning in all three orthogonal axes for electrophysiology and stereotaxic injections. Now you can toss the reference book and atlas. With StereoDrive, coordinates are at your fingertips.

for more information please visit  
[www.wpi-europe.com](http://www.wpi-europe.com)

World Precision Instruments Germany GmbH  
 Zossener Str. 55-58 D-10961 Berlin, Germany  
 Tel. +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670  
 E-mail [wpide@wpi-europe.com](mailto:wpide@wpi-europe.com)



einen längeren Zeitraum bestehen und zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms beitragen.

### Fazit und Perspektiven

Ein Cholesteatom kann man als eine fehlgeleitete Wundheilung der äußeren Gehörgangshaut betrachten. An humanen Felsenbeinstudien konnte gezeigt werden, dass auch ehemalige Retraktionen bei intaktem Trommelfell Plattenepithelnestern an ihren ehemaligen Anheftungsstellen belassen können und zu Cholesteatomen führen können. Wir konzentrieren uns derzeit auf die Untersuchung bakterieller Ursachen aufgrund möglicher Defekte der angeborenen Immunabwehr. Diese innate Abwehr ist zu einem großen Teil induzierbar, was somit zur Entwicklung von Medikamenten führen könnte. Aktuell gibt es für Cholesteatome als Behandlungsmethode nur die Entfernung durch Operationen.

### Literatur

- Müller, J. (1838): *Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste*. Berlin: G Reimer, 50.
- Bujia, J., Sudhoff, H., Holly, A., Hildmann, H. und Kastenbauer, E. (1996): Immunohistoche-

mical detection of proliferating cell nuclear antigen in middle ear cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 253: 21-24.

Sudhoff, H., Dazert, S., Gonzales, A.M., Borkowski, G., Park, S. Y., Baird, A., Hildmann, H. und Ryan, A.F. (2000): Angiogenesis and angiogenic growth factors in middle ear cholesteatoma. *Am. J.Otol.* 21: 793-798.

Michaels, L. (1988): Origin of congenital cholesteatoma from a normally occurring epidermoid rest in the developing middle ear. *Int. J. Pediatric Otolaryngol.* 15: 51-65.

Olszewska, E., Wagner, M., Bernal-Sprekelsen, M., Ebmeyer, J., Dazert, S., Hildmann, H. und Sudhoff, H. (2005): Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 262: 731-736.

Sudhoff, H., Bujia, J., Fissler-Eckhoff, A., Holly, A., Schulz-Flake, C. und Hildmann, H. (1995): Expression of a cell-cycle-associated nuclear antigen (MIB 1) in cholesteatoma and auditory meatal skin. *Laryngoscope.* 105: 1227-1231.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

### Kurzbiografien

**Dr. Jürgen-Theodor Fränzer:** Studium der Biologie an den Universitäten Bonn, Heidelberg und Galway (Irland). Promotion an der Universität Magdeburg, Postdoc

am House Ear Institute in Los Angeles, CA (USA), im Hörforschungszentrum Tübingen und in der HNO-Uniklinik Regensburg. Arbeitsgruppenleiter in der HNO-Klinik der Medizinischen Uni Innsbruck und seit 2008 im Klinikum Bielefeld.

**Prof. Dr. Holger Sudhoff:** Studium der Medizin an der Universität Bochum und der UCSD Medical School, San Diego (USA). Ausbildung zum Facharzt und Oberarzt am Uniklinikum Bochum (St. Elisabeth Krankenhaus). Fellowship in Skull Base Surgery (2006-2007) an der Cambridge University. Seit 2007 Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Klinikum Bielefeld.

### Korrespondenzadresse

**Jürgen-Theodor Fränzer und Holger Sudhoff**

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum Bielefeld gem. GmbH Teutoburger Straße 50 33604 Bielefeld

Tel.: +49 521 5813301

Fax: +49 521 5813399

E-Mail: Juergen-Theodor.Fraenzer@gmx.net holger.sudhoff@klinikumbielefeld.de

## Neues auf der NWG-Homepage



Es gibt ein paar Neurungen auf der Website der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft. Zum einen ist nun unter der Überschrift „Publikationen und Informationsmaterial“ ein Punkt „Populärwissenschaftliche Vorträge“ zu finden. Diese Verzeichnis listet allgemeinverständliche neurowissenschaftliche Vorträge, die Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft anbieten. Weitere Vorträge werden gern aufgenommen.

Zum anderen wurde ein Verzeichnis von „Fördermöglichkeiten“ in den Neurowissenschaften begonnen. Diese Aufstellung

listet Institutionen, die vorrangig oder unter anderem den wissenschaftlichen Nachwuchs in den Neurowissenschaften und die neurowissenschaftliche Forschung fördern. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und soll weiter ausgebaut werden. Ergänzungen, Hinweise für weitere Einträge und Korrekturen sind jederzeit willkommen.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir auch noch auf die Bilddatenbank auf der NWG-Website hinweisen. Sie ist ebenfalls unter „Publikationen und Informationsmaterial“ zu finden. Bisher enthält diese Datenbank nur Bilder, die in Neuroforum veröffentlicht wurden. Es können aber auch andere Bilder eingestellt werden. Falls Sie erklärende Schemata oder ästhetisch ansprechende Bilder aus Ihrer Arbeit haben, können Sie diese gern an die Geschäftsstelle für die Veröffentlichung in der Datenbank schicken. Die Bilder sollten von einer kurzen Legende und von bis zu drei Keywords für die Suchfunktion ergänzt werden.

## Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Bingmann, Prof. Dr. med. Dieter (vormals: Essen)  
 Boyraz, Penar (vormals: Göttingen)  
 Brust, Dr. Beatrix (vormals: Ludwigsburg)  
 El-Meligi, Dr. Samir (vormals: Bochum)  
 Jost, Britta (vormals: Bochum)  
 Kunst, MSc Michael (vormals: Göttingen)  
 Seiferth, Katharina (vormals: Berlin)  
 Singec, Ilyas (vormals: Bethesda, USA)  
 Spielmann-Emden, Eckhard (vormals: Göttingen)  
 Sterr, Dr. Annette (vormals: Liverpool, UK,)

Für Hinweise sind wir dankbar.