

Šiuolaikinė vidurinės ausies cholesteatomos etiologijos ir patogenezės samprata

Eugenijus Lesinskas, Romas Kašinskas, Vija Vainutienė

Vilniaus universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“ Ausų, nosies, gerklės ligų klinika

Raktažodžiai: cholesteatoma, patogenezė, vidurinė ausis, būgnelis.

Santrauka. Vidurinės ausies cholesteatomos kilme bei jos susiformavimo mechanizmais susidomėta jau XIX amžiaus pradžioje, tačiau ir iki šiol dėl ligos etiopatogenezę aiškinančių teorijų diskutuojama ir jos vertinamos prieštaringai. Straipsnyje apibendrinami literatūros duomenys, pateikiama cholesteatomos klasifikacija, analizuojamos ligos etiopatogenezės problemos, apžvelgiamos pagrindinės cholesteatomos formavimąsi nagrinėjančios teorijos (retrakcinė, imigracinė, metaplazijos bei bazinių ląstelių proliferacijos), išsamiai analizuojami įgytos ir įgimtos cholesteatomos patogenezę aiškinantys mechanizmai.

Ivadas

1828 metais J. Cruveilhier pirmasis aprašė „perlinį“ vidurinės ausies naviką. Terminą „cholesteatoma“ 1838 metais pateikė J. Müller dėl darinio centre esančių cholesterolio kristalų, kurie, kaip vėliau buvo nustatyta (Ostmann P., 1909), ne visada yra cholesteatomos sudedamoji dalis (1). Nors nepasitvirtino ir pirmųjų autorių hipotezė, jog tai yra vidurinės ausies navikas, tačiau terminas „cholesteatoma“ prigijo ir išliko, kadangi darinio savybės panašios į naviko, t. y. cholesteatoma didėja ir ardo aplinkinį kaulą.

Dabar cholesteatoma apibūdinama kaip daugiasluoksnio plokščiojo ragėjančio epitelio atsiradimas vidurinėje ausyje ar oringose smilkinkaulio struktūrose (2). Daugiasluoksnio plokščiojo ragėjančio epitelio raginio sluoksnio, *stratum corneum*, ląstelės gamina į cholesterolio kristalus panašią raginę medžiagą keratiną, dėl kurio cholesteatoma įgauna balkšvą „perlinę“ spalvą (1 pav.) (3, 4). Dėl cholesteatomos augimo erozuoja aplinkinis kaulinis audinys ir dėl to gali kilti gyvybei pavojingų intratemporalinių ar intrakranijinių komplikacijų (5).

Kadangi liga yra destruktinio pobūdžio, suardanti aplinkines kaulines struktūras, o profilaktika ir konservatyvus gydymas neveiksmingi, svarbu ištirti cholesteatomos atsiradimo bei raidos mechanizmus. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti ir apibendrinti naujausius cholesteatomos etiologijos ir patogenezės tyrimo duomenis, pateikti reikšmingiausius ir moksliskai pagrįstas cholesteatomos formavimosi teorijas.

Topografiškai cholesteatoma gali būti išorinės klausomosios landos, vidurinės ausies, smilkinkaulio



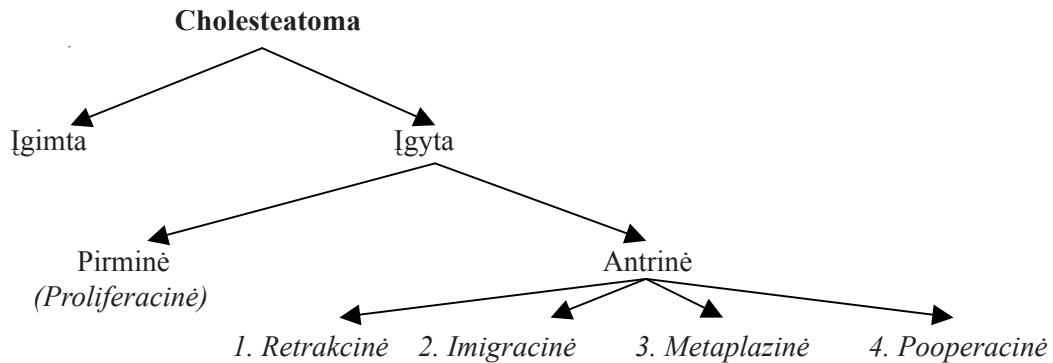
1 pav. Lėtinis cholesteatominis vidurinės ausies uždegimas, otoskopinis vaizdas. Matoma perforacija ir cholesteatominė masė būgnelio laisvojoje dalyje (iš Becker W., 1984)

bei ektopinė. Dažniausiai naudojama etiologinė ligos klasifikacija, pagal kurią cholesteatoma skirstoma į įgimtą ir įgytą (2 pav.) (6).

Įgimta cholesteatoma

Įgimta cholesteatoma yra raidos defektas, kuomet dar prieš kūdikio gimimą iš ragėjančio plokščiojo epitelio liekanų vidurinėje ausyje susiformuoja cistinis epidermoidinis darinys (2). Įgimta cholesteatoma yra ypatinga klinikinė būklė, nes darinys dažnai esti labai išplitęs, apima beveik visas pneumatizuotas smilkinkaulio struktūras, todėl tokiais atvejais jau kalbama apie vidurinės ausies cholesteatomatozę, kurios chirurginio gydymo prognozė yra bloga dėl labai dažnų ligos atkryčių.

Įgimtos cholesteatomos patogenezė aiškinama



2 pav. Cholesteatomos klasifikacija

įvairiais mechanizmais. Spėjama, kad cholesteatoma gali susiformuoti išorinės klausomosios landos epitelio ląstelėms migruojant per intaktinį būgnelį į vidurinę ausį arba dėl amniono skysčio reflukso per nosiaryklę (7, 8). Šiuo metu priimtinausia teorija, kur teigiama, jog įgimta cholesteatoma gali susiformuoti iš vaisiaus vidurinėje ausyje persistuojančių ragėjančio epitelio ląstelių. L. Michaels (1986) nurodo, jog iki 33-osios nėštumo savaitės būgninės ertmės priekinėje dalyje randamas ragėjančio epitelio plotelis, kuris vėlesniu nėštumo laikotarpiu išnyksta. Ištyręs 10–33 nėštumo savaičių 68 embrionų smilkinkaulius, 37 iš jų rado ragėjančio epitelio sancaupų, vadinamų epidermoidiniais dariniais (9).

Literatūroje randama duomenų, jog įgimta cholesteatoma dažnesnė esant tam tikroms raidos anomalijoms. Paminėti šie apsigimimai: odos hemanjioma, prievartčio stenozė, įgimtas šlaunikaulio išnirimasis, kankorėžinės liaukos disgerminoma (10).

E. L. Derlacki ir J. D. Clemis 1965 m. pateikė šiuos įgimtos cholesteatomos klinikinius kriterijus: otoskopuojant matomos balkšvos masės už normaliai atrodančio būgnelio; anksčiau nebuvę vidurinės ausies uždegimo bei nedaryta operacija; nediagnozuota būgnelio perforacija; neregistruota otorėjos epizodų (11). M. J. Levenson ir kt. rekomenduoja į įgimtos cholesteatomos grupę įtraukti ir vaikus, sirgusius ūminiu vidurinės ausies uždegimu, išskiriant tik tuos atvejus, kuomet buvo diagnozuota būgnelio perforacija, otorėja bei daryta operacija (7, 11). Įgimtą cholesteatomą gali būti sunku atskirti nuo įgytos, nes, dariniui didėjant, būgnelis anksčiau ar vėliau perforuoja, ir įgimta cholesteatoma gali būti klaidingai vertinama kaip įgyta. Tokiu atveju beveik neįmanoma atskirti, kas atsirado anksčiau – būgnelio perforacija ar cholesteatoma (12).

Įgyta cholesteatoma

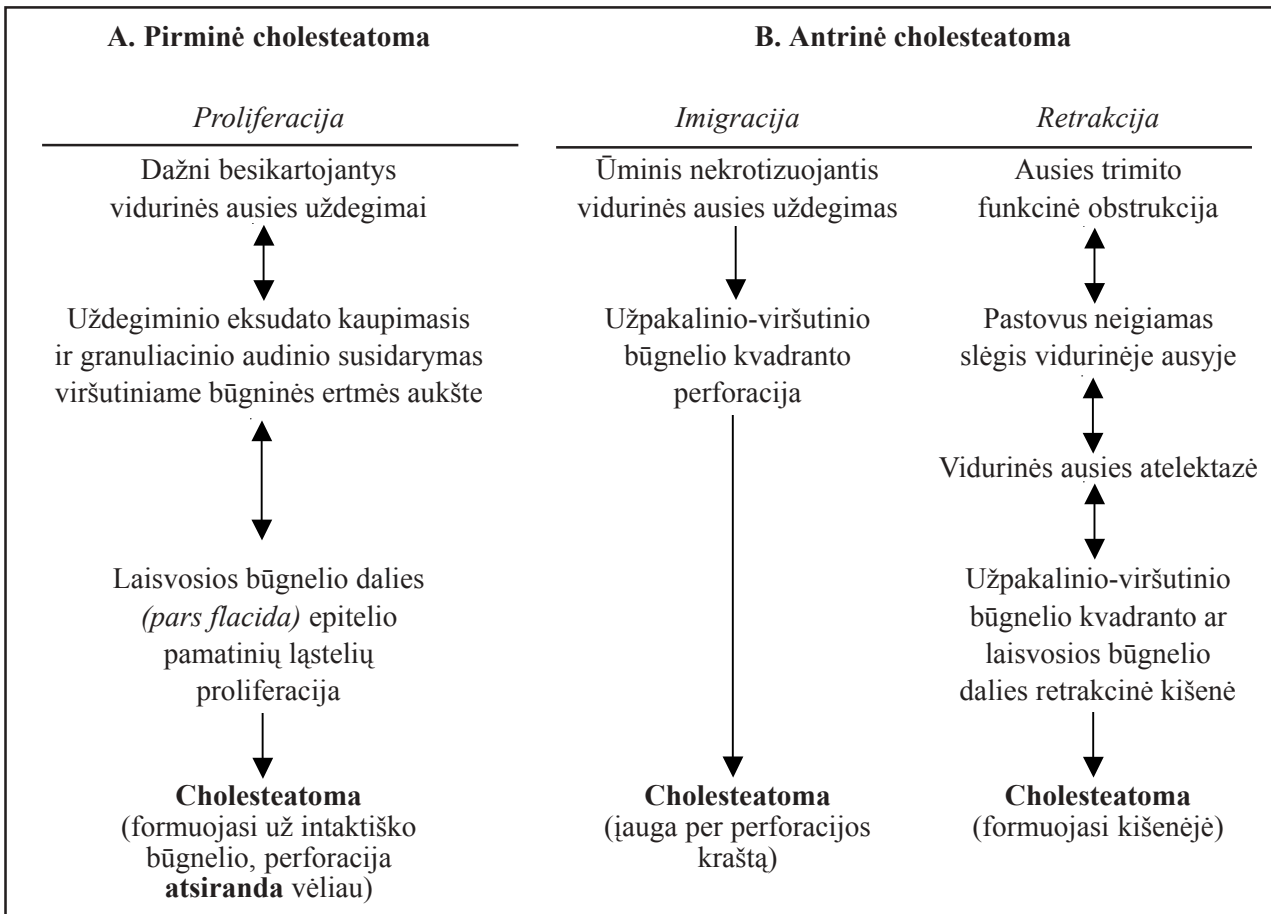
Įgyta cholesteatoma susiformuoja po gimimo ir, atsižvelgiant į būgnelio būklę, gali būti skirstoma į

pirminę ir antrinę (3 pav.). Pirminei įgytai cholesteatomai priskiriami tie atvejai, kuomet nėra aki-vaizdžių lėtinio vidurinio ausies uždegimo požymių, antrinė cholesteatoma formuojasi esant vidurinės ausies patologijai.

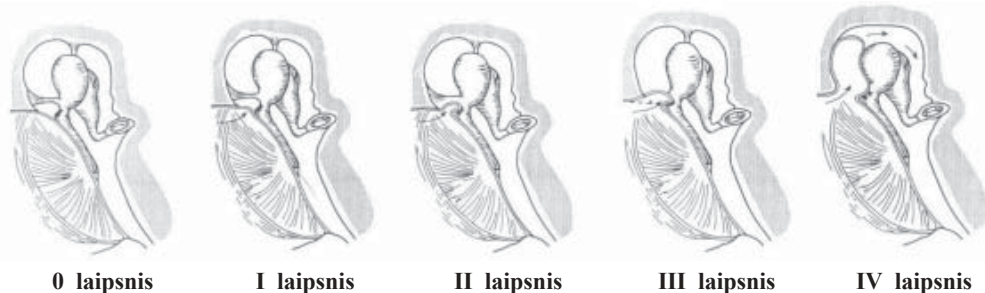
Įgytos cholesteatomos susiformavimo mechanizmai buvo plačiai nagrinėjami daugelio autorių ir dabar klinikiniais bei eksperimentiniais tyrimais patvirtinti keturi pagrindiniai įgytos cholesteatomos atsiradimo mechanizmai: būgnelio invaginacija (retrakcinė teorija), bazinių ląstelių būgnelio laisvojoje dalyje proliferacija (proliferacinė teorija), daugiasluoksnio plokščiojo ragėjančio epitelio įaugimas per perforacijos kraštus į vidurinę ausį (imigracinė teorija) ir vidurinės ausies epitelio metaplazija (metaplazinė teorija) (1, 2, 7).

Retrakcinė teorija. Ilgą laiką ši teorija buvo pagrindinė, geriausiai paaiškinanti cholesteatomos susiformavimo mechanizmą. Ją 1890 metais pirmasis pateikė vokiečių otologas F. Bezold (2).

Svarbiausias vaidmuo, formuojantis cholesteatomai, skiriamas ausies trimito ventiliacinės funkcijos sutrikimui, dėl kurio vidurinėje ausyje atsiranda pastovus neigiamas spaudimas ir ploniausios būgnelio dalys (dažniausiai *pars flaccida* arba *pars tensa* užpakalinė-viršutinė dalis) įtraukiamos į atiką ar *sinus tympani* sritį, ir susidaro vadinamoji retrakinė kišenė. J. Sade (1996) skiria keturis būgnelio retrakcijos laipsnius: 0 laipsnis – norma; I laipsnis – nežymi laisvosios būgnelio dalies retrakcija, nesiekianti plaktuko kaklo; II laipsnis – laisvoji būgnelio dalis liečia plaktuko kaklą; III laipsnis – laisvoji būgnelio dalis liečia plaktuko kaklą ir prisideda dalinė lateralinės kaulinės atiko sienos destrukcija; IV laipsnis – gili retrakinė kišenė, prisipildžiusi keratino, kurio neįmanoma pašalinti siurbiant (4 pav.). Esant užsitęsusiai IV laipsnio retrakcijai, susidariusi kišenė gileja, nusilupę odos raginiai žvyneliai negali pašalinti ir kaupiasi kišenėje, dėl to viršutiniame būgninės ertmės aukšte susiformuoja cholesteatoma (13).



3 pav. Įgytos cholesteatomos eiga (pagal Fisch U., 1994)

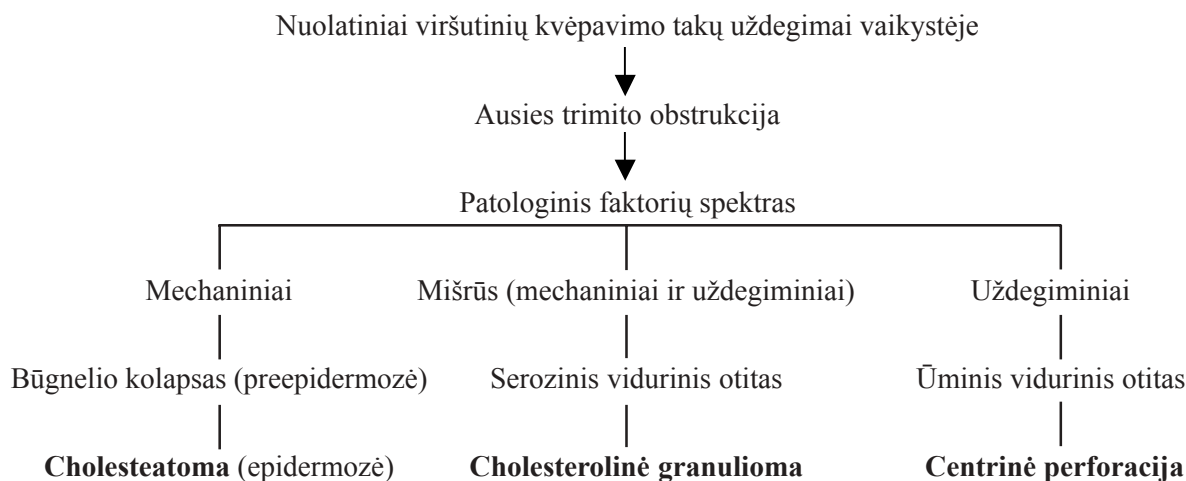


4 pav. Laisvosios būgnelio dalies retrakcijos laipsniai (pagal J. Sade ir kt., 1996)

Retrakcinę teoriją toliau plėtojo A. Tumarkin (1961), sukūręs išsamią schemą, kur paaiškinamas speninės ataugos pneumatizacijos, serozinio vidurinio otito, cholesterolinės granulomos ir cholesteatomos santykis (5 pav.). Autorius teigė, kad dėl nuolatinio neigiamo spaudimo vidurinėje ausyje vaikams, dažnai sergantiems viršutinių kvėpavimo takų uždegimais, formuojasi dalies ar viso būgnelio kolapsas (tokią būklę autorius pavadino preepidermoze). Ši pasyvi fazė gali tęstis neribotą laiką ir jos metu susiformuoja retrakinė kišenė *recessus epitympanicus* ar *sinus tympani* srityje. Cholesteatomos augimas ir kaulo erozija prasideda tik tais atvejais, kuomet epider-

miniame maiše susikaupia keratino ir prisideda antrinė infekcija. Cholesteatomos terminą autorius siūlė pakeisti tikslesniu – „epidermoze“. Jis pabrėžė, kad ankstyvos keratino kaupimosi stadijos metu, tinkamai gydant (atsiurbiant keratino sankaupas), įmanoma būklę grąžinti į neaktyvią „preepidermozės“ stadiją. A. Tumarkin teorija kitų otologų buvo plėtojama, tačiau autoriaus pasiūlytas terminas „epidermoze“ neprigijo (14).

Cholesteatomos formavimosi mechanizmas retrakinėje kišenėje įrodytas ir eksperimentiškai. E. Steinbach (1981) nustatė, kad 30 proc. bandomųjų gyvūnų, kuriems buvo pažeista ausies trimito funkcija (ausies



5 pav. A. Tumarkin vidurinės ausies lėtinės patologijos patogenezės schema

trimitas užkimštas raumenų transplantatu), jau po keturių savaičių būgnelio *pars flaccida* dalyje rasta cholesteatomos užuomazgų (5).

Vis dėlto retrakinė teorija negali paaiškinti daugelio atvejų, kuomet cholesteatoma diagnozuojama žmonėms, niekada nesirgusiems seroziniais vidurinės ausies uždegimais, be jokių otoskopinių būgnelio retrakcijos požymių, ypač tų atvejų, kuomet cholesteatoma randama už intaktiško, nepažeisto būgnelio (6 pav.) (4).

Proliferacinė teorija. Proliferacinė teorija paaiškina aukščiau minėtus prieštaračius ir neaiškumus, todėl dabar tai yra populiariausia ir priimtinausia cholesteatomos patogenezės teorija. Jos esmė, kad dėl uždegiminio proceso vidurinėje ausyje gali būti stimuliuojama laisvosios būgnelio dalies epitelio bazinio sluoksnio ląstelių hiperplazija bei granuliacinio audinio fibroblastų proliferacija. Pažeistoje bazinės membranos vietoje prasideda epitelio ląstelių skverbimasis į poepitelinį jungiamąjį audinį, aplinkinių audinių destrukcija, ir už otoskopškai normaliai at-

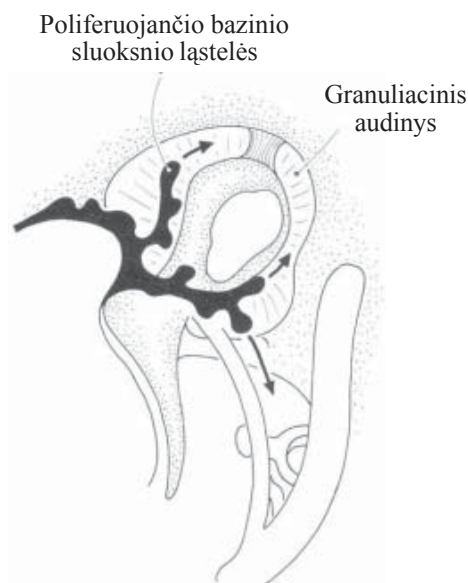
rodančio būgnelio formuojasi mikrocholesteatoma (7 pav.).

W. Lange (1925) pirmasis iškėlė hipotezę, jog ilgalaikis uždegiminis dirgiklis gali sukelti laisvosios būgnelio dalies epitelio bazinio sluoksnio ląstelių proliferaciją. Vėliau šiuos teiginius eksperimentiškai pagrindė L. Rüedi (1958) (2).

Ypač reikšmingus šiuos teiginius palaikančius ir papildančius tyrimus pastaraisiais metais atliko Viurburgo universiteto (Vokietija) mokslininkas C. Milewski. Jis įrodė, kad, formuojantis cholesteatamai, vyksta procesai analogiškai žaizdų gijimui. Vidurinės ausies infekcija sunaikina poepitelinį sluoksnį ir dėl ląstelių nekrozės prasideda žaizdos gijimo procesas, į kurį įsitraukia jungiamojo audinio fibroblastai, makrofagai ir citokinai, stimuliuojantys gleivinės defekto



6 pav. Cholesteatoma už intaktiško būgnelio (iš Becker W., 1984)



7 pav. Bazinio sluoksnio ląstelių proliferacijos schema

reepitelizaciją ir rando formavimąsi, dėl to indukuojama šalia esančių nepažeistų audinių epitelio proliferacija. Cholesteatomos matriksą paprastai supa jungiamojo audinio sluoksnis – perimatriksas. C. Milewski ir kt. (1998) patvirtino ir įrodė, jog persistuojanti vidurinės ausies infekcija sukelia pastovų žaizdų gijimo procesą perimatrikse, granuliacinio audinio fibroblastų proliferaciją bei matriksą epitelio proliferaciją, o tai ir nulemia cholesteatomos atsiradimą bei didėjimą (16). Autorius mano, kad cholesteatoma susiformuoti būtinos tam tikros sąlygos – tai unikali būgnelio anatominė sandara (greta esantys skirtingi epitelio sluoksniai), lėtinis uždegiminis procesas vidurinėje ausyje bei žaizdų gijimo (proliferacijos) fazė.

Kiti autorių tyrimai taip pat patvirtina šiuos duomenis. H. Sudhoff ir kt. (1996) imunohistocheminiais metodais nustatė, jog, formuojantis cholesteatoma, randami ląstelių sąveikos pokyčiai yra analogiški žaizdų reepitelizavimosi metu esantiems pokyčiams (17). Manoma, kad uždegimo metu susidaro „uždaras ratas“, kuomet pačios epitelio ląstelės gamina citokinus, kurie skatina bazinio sluoksnio ląstelių proliferaciją (3, 18). Svarbų vaidmenį, didėjant cholesteatoma, atlieka ypač didelis granuliacinio audinio fibroblastų aktyvumas (1). Kadangi proliferaciniam audiniui reikia padidinto aprūpinimo krauju, reikšmingas vaidmuo tenka angiogenezei, nes šis procesas palaiko nuolatinį keratinocitų patekimą į vidurinę ausį ir taip stimuliuoja cholesteatomos plitimą. Imunohistocheminiais tyrimais nustytas glaudus ryšys tarp uždegimo laipsnio, angiogenetinių faktorių ekspresijos bei padidėjusio mikrokraujagyslių kiekio cholesteatomos audinyje (19).

Imigracinė teorija. Ši teorija teigia, jog cholesteatoma formuojasi įaugant išorinės klausomosios landos epidermiui į vidurinę ausį. Imigracinė teorija pirmą kartą aprašyta J. Habermann 1889 metais (2). Jis teigė, kad išorinės klausomosios landos, būgnelio daugiasluoksnis plokščiasis ragėjantis epitelis migruoja per būgnelio kraštinę perforaciją, pasiekia vidurinės ausies granuliacinį audinį ir jo maitinamas įauga į vidurinės ausies ertmes. Susidaro cholesteatomos apvalkalas, vadinamas matriksu. Jį sudaro daugiasluoksnis plokščiasis epitelis. Vėliau nuo matriksą pradeda koncentriškai atsiskirti paviršiniai epidermio sluoksniai, sudarydami cholesteatomos masę.

Nors ligonių, kuriems galima būtų taikyti šį cholesteatomos susiformavimo mechanizmą, nedaug, vis dėlto klinikiniai tyrimai patvirtina šios teorijos pagrįstumą.

Metaplazijos teorija. Yra mokslininkų, teigiančių, jog vienos rūšies epitelis vidurinėje ausyje gali virsti kitos rūšies epiteliumi. J. Sade pritaria šiai nuomonei, pažymėdamas, jog, esant tam tikram dirgikliui, pvz.,

uždegiminiam procesui, vienasluoksnis plokščiasis bei vienasluoksnis kubinis vidurinės ausies epitelis gali virsti daugiasluoksniu plokščiuoju ragėjančiu epiteliumi. W. Bargmann (1977) teigia, jog ilgalaikis kokios nors medžiagos stygius taip pat gali vieną epitelio formą pakeisti kita (20). Atlikę tyrimus su žiurkėmis, R. A. Chole ir D. P. Frush nustatė, jog žymus vitamino A deficitas gali skatinti ragėjančio epitelio formavimąsi vidurinėje ausyje (1). Atlikta nemažai mokslinių tyrinėjimų, tačiau metaplazijos teorija nėra galutinai įrodyta (7).

Daug yra įdomių, eksperimentais patvirtintų cholesteatomos susiformavimo schemų, tačiau daugelis cholesteatomos etiopatogenezės etapų nėra galutinai ištirti. Kai kurie mokslininkai mano, kad sudėtingą cholesteatomos susidarymo mechanizmą reikėtų aiškinti kompleksiskai panaudojant skirtingų teorijų teiginius. H. Sudhoff ir M. Tos (2000) pateikia mišrią retrakinę–proliferacinę įgytos cholesteatomos patogenezės teoriją. Remdamiesi klinikiniais ir imunohistocheminiais duomenimis, jie siūlo keturių pakopų cholesteatomos susidarymą aiškinantį mechanizmą, apimantį tiek retrakinę, tiek proliferacinę teorijas – tai retrakinės kišenės susidarymas, retrakinės kišenės epitelio proliferacija, cholesteatomos išplitimas viršutiniame būgninės ertmės aukšte ir kaulinių struktūrų rezorbcija (21).

Įgyta cholesteatoma taip pat gali būti ir **pooperacinė**, kurią galima būtų išskirti į tokias grupes: jatrogeninę, pasikartojančią, liekamąją ir retencinę.

Jatrogeninė cholesteatoma susiformuoja, kuomet daugiasluoksnis plokščiasis ragėjantis epitelis patenka į vidurinę ausį chirurginės intervencijos metu. A. Golz su bendraautorais (1999) pateikia duomenis apie cholesteatomos susiformavimą po timpanostomijos. Ištyrę 2829 vaikus (5575 ausys), kuriems į ausies būgnelius buvo įstatyti ventiliaciniai vamzdeliai, jie nustatė, jog 1,1 proc. jų susiformavo pooperacinė jatrogeninė cholesteatoma (22). Pasikartojanti cholesteatoma – tai pakartotinė antrinė įgyta cholesteatoma, kuri vėl susiformuoja radikalai pašalinus prieš tai buvusią cholesteatomą. Liekamoji cholesteatoma atsiranda nevisiškai pašalinus cholesteatomos matriksą operacijos metu, o retencinė cholesteatoma susiformuoja susikaupus keratinui nepakankamai plačiai atvertoje pooperacinėje ertmėje (2).

Apibendrinant literatūros duomenis, galima teigti, kad nors atlikti tyrimai ir pateikia daug naujų įrodymų, išsamiau paaiškinančių cholesteatomos formavimosi mechanizmus ir dėsningumus, vis dėlto akivaizdu, kad cholesteatomos etiopatogenezė yra labai sudėtinga ir kompleksinė, jos susiformavimo būdai gali būti įvairūs, priklauso nuo daugelio reikšmingų veiksnių, kurie nėra iki galo ištirti, todėl dar būtini tyrinėjimai.

Middle ear cholesteatoma: a modern concept of etiology and pathogenesis

Eugenijus Lesinskas, Romas Kašinskas, Vija Vainutienė

Department of Otorhinolaryngology, Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“, Lithuania

Key words: cholesteatoma, pathogenesis, middle ear, tympanic membrane.

Summary. Since J. Cruveilhier described cholesteatoma as the “pearly” tumor of the middle ear in 1828, the pathogenesis of cholesteatoma remained controversial. It is accepted that cholesteatoma may be congenital or acquired. Several pathogenic mechanisms have been proposed to explain the pathogenesis of congenital cholesteatoma. Proposed theories include ectopic epidermis rest, ingrowth of meatal epidermis, metaplasia and reflux of amniotic fluid. Four basic theories present the pathogenesis of acquired cholesteatoma: invagination of the tympanic membrane (retraction pocket cholesteatoma), basal cell proliferation, epithelial ingrowth through a perforation (the immigration theory) and squamous metaplasia of middle ear epithelium. The aim of the article is to review the recent literature dealing with problems of the etiopathogenesis and classification of cholesteatoma.

Correspondence to E. Lesinskas, Department of Otorhinolaryngology, Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“, Santariškių 2, 2021 Vilnius, Lithuania. E-mail: e.lesinskas@takas.lt

Literatūra

1. Chole RA, Choo M-J. Chronic otitis media, mastoiditis, and petrositis. In: Cummings ChW, editor. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Chicago; 1998. p. 3026-46.
2. Fisch U. Tympanoplasty, mastoidectomy, and stapes surgery. New York: Thieme Medical Publishers; 1994.
3. Meyerhoff WL, Roland PS. Classification of cholesteatoma: a concept. In: The Eustachian tube, Clinical aspects; 1989. p. 241-5.
4. Becker W. Atlas of ear, nose and throat diseases. New York: Thieme Medical Publishers; 1984.
5. Ottaviani F, Neglia CB, Berti E. Cytokines and adhesion molecules in middle ear cholesteatoma. A role in epithelial growth? Acta Otolaryngol (Stockh) 1999;119:462-7.
6. Wullstein HL, Wullstein SR. Tympanoplastik. New York: Thieme; 1986.
7. Hildmann H, Sudhoff H, Jahnke K. Grundzuge einer differenzierten Cholesteatom – Chirurgie. Laryngo-Rhino-Otol; 2000. p. 73-94.
8. Sudhoff H, Linthicum FH. Cholesteatoma behind an intact tympanic membrane: histopathologic evidence for a tympanic membrane origin. Otol Neurotol 2001;22:444-6.
9. Michaels L. An epidermoid formation in the developing middle ear; possible source of cholesteatoma. J Otolaryngol 1986;15:169.
10. Levenson MJ, Parisier SC, Chute P, et al. A review of twenty congenital cholesteatomas of the middle ear in children. Otolaryngol. Head Neck Surg 1986;94:560-7.
11. Liu JH, Rutter MJ, Choo DI, Willging JP. Congenital cholesteatoma of the middle ear. Clin Pediatr (Phila) 2000;39: 549-51.
12. Alaminos D, Prades J, Gamboa J. Cholesteatoma in children: Extrinsic and intrinsic. In: The Eustachian tube, Clinical aspects; 1989. p. 233-9.
13. Sade J, Fuchs C, Luntz M. The pars flaccida middle ear pressure and mastoid pneumatization index. Acta Otolaryngol (Stockh) 1996;116:284-7.
14. Beales PH. Chronic suppurative otitis media assessment. In: Ballantyne J, editor. Disease of the ear, nose and throat. London: Butterworths; 1979. p. 237-58.
15. Steinbach E. Die Pathogenese des Cholesteatoms. Arch Otorhinolaryngol 1981;231:574-82.
16. Milewski C. Die Rolle des Perimatrixfibroblasten bei der Entstehung des erworbenen Mittelohrcholesteatoms. HNO 1998;46:494-501.
17. Sudhoff H, Bujia J, Borkowski G, et al. Basement membrane in middle ear cholesteatoma. Immunohistochemical and ultrastructural observations. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105(10):804-10.
18. Kojima H, Miyazaki H, Tanaka Y, et al. Role of Bcl-xL protein in differentiation and apoptosis of human middle ear cholesteatoma epithelium. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:738.
19. Sudhoff H, Dazert S, Gonzales A, et al. Angiogenesis and angiogenic growth factors in middle ear cholesteatoma. Am J Otol 2000;21(6):793-8.
20. Bargmann W. Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Thieme; 1977.
21. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. Am J Otol 2000; 21(6):786-92.
22. Golz A, Goldenberg D, Netzer A, et al. Cholesteatoma associated with ventilation tube insertion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:754.

Straipsnis gautas 2001 10 03, priimtas 2002 11 12

Received 3 October 2001, accepted 12 November 2002