



Universiteit
Leiden

The Netherlands

De buis van Eustachius als Zwarte Piet

Grote, J.J.

Citation

Grote, J. J. (2004). De buis van Eustachius als Zwarte Piet.
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5245>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5245>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

De buis van Eustachius als Zwarte Piet

Rede uitgesproken door

Prof.dr. J.J. Grote

bij het afscheid van de afdeling Keel-Neus-Oorheelkunde,
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 15 oktober 2004

Mijnheer de Rector Magnificus

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Bij de aanvang van mijn afscheidscollege zal een aantal van U onwillekeurig gaan slikken om beter te kunnen horen, zeker diegenen die verkouden zijn. De kans is groot dat dit weinig helpt en dat het gehoorverlies in de meeste gevallen zal worden veroorzaakt door veroudering. Ik moet hierbij opmerken dat de veroudering van het gehoororgaan al veel eerder begint dan op de leeftijd van het emeritaat.

Toch hebben we allemaal wel eens gehoord dat een tijdelijk slechter gehoor komt door het dysfunctioneren van de buis van Eustachius, waardoor er geen lucht achter het trommelvlies kan komen en door onderdruk in het middenoor het gehoor verslechtert. Indien een stelling zeer lang bestaat en ook in de kliniek wordt gehanteerd, krijgt het een waarheidsgehalte, waaraan niet meer getwijfeld kan worden. Het is de vraag of deze eenzijdige opvatting van de functie van de buis van Eustachius ons niet te lang heeft afgehouden van een beter begrip van de verschillende vormen van middenoorontsteking. Het opmerkelijke is dat over de ventilatiefunctie van de buis van Eustachius een bibliotheek vol is geschreven zonder dat de kennis ons in de kliniek veel verder heeft geholpen.

Het was de anatoom Eustachius die in de 16^e eeuw de verbinding tussen neus-keelholte en middenoor voor het eerst beschreef, hij was één van de grootste onderzoekers van het gehoororgaan, dat hij beschreef in de *Talbulae Anatomicae*. Terwijl zijn tijdgenoot uit Padua, Andreas Vesalius beroemd werd in de 16^e eeuw, werd het werk van Bartolomeus Eustachius uit Rome pas in 1714¹ teruggevonden en voor het eerst gepubliceerd. Dit mag een bemoediging zijn voor vele onderzoekers die nog niet hoog geëindigd zijn in de citation index, wanhoop niet.

In de achttiende eeuw was het Herman Boerhaave aan deze Universiteit die in zijn "Aphorismi" voor het eerst leerde dat doofheid het gevolg zou kunnen zijn van een ontsteking rond de buis van Eustachius².

Het is pas aan het eind van de negentiende eeuw door Adam Politzer³ uit Wenen dat het concept van otitis media door dysfunctie van de buis van Eustachius door verminderde beluchting, in de kliniek werd gebruikt. Het gevolg was het geven van zogenaamde Luftdouches en het sonderen via de neus van de buis van Eustachius met het toedienen van verschillende medicamenten door deze sonde.

Van alle therapieën is alleen nog het zogenaamde Politzeren, het aanbrengen van drukverhoging in het middenoor via de neus, overgebleven. Toch wordt Politzer's concept, zelfs tot nu toe, bij generaties artsen, als verklaring voor oorontstekingen en dysfunctie gebruikt.

Veel fysiologisch onderzoek werd verricht, waaronder het onderzoek van Ingelstedt, Holmquist, Sadee en Bluestone⁴. Een schat aan gegevens over ventilatie en druk in het middenoor werd gepubliceerd en nieuwe klinische testen werden ontwikkeld, alles om de ex vacuo theorie te bewijzen. Aanvankelijk werd nog gedacht aan een werkelijke

obstructie, maar met het voortschrijdende inzicht werd gesproken over een zogenaamde functionele obstructie. Slechts enkelen hadden een kritische benadering, waaronder mijn voorganger Van Dishoeck, die met zijn pneumofoon, de voorloper van de tympanometer ontwikkelde. Hij achtte de onderdruk die kon ontstaan in het middenoor te klein en meende dat andere factoren een rol moesten spelen⁵.

Al deze kennis had en heeft tot nu toe weinig bijgedragen tot het begrip van de kliniek van acute en chronische otitis media. Negatieve testen hadden geen invloed op onze indicaties voor chirurgische ingrepen en op de te verwachten postoperatieve resultaten.

Alleen kon en kan een slecht functionerende buis van Eustachius als Zwarte Piet worden gebruikt bij problemen in het middenoor en bij niet succesvolle ingrepen.

Via onze klinische observaties wil ik U nu duidelijk maken hoe het verstandig is om kritisch te blijven ten aanzien van vastgeroeste opvattingen.

Onderzoek naar de fysiologie van de buis van Eustachius hebben we in Leiden sinds Van Dishoeck weinig gedaan. Bekend was dat een gezond en dus belucht middenoor voorwaarde was voor de reconstructieve oorchirurgie waarover ik al in mijn oratie in 1980 sprak⁶.

Eind jaren zeventig was de sanerende oorchirurgie verdeeld in twee kampen, de zogenaamde open techniek, waarbij voor cholesteatoompatienten een radicaalholte werd gemaakt en de gesloten techniek, waar bij de sanering het bestaande middenoor werd gespaard om tot betere reconstructie resultaten te komen. Voor de reconstructie werd in die jaren gebruik gemaakt van gepreserveerde donormiddenoren. En hiermee leek het dilemma in de oorchirurgie te zijn opgelost. De gesloten techniek bleek echter in een steeds hoger percentage recidieven van de chronische oortontsteking met cholesteatoom te geven en de homologe middenoor implantaten waren voor deze electieve ingrepen niet meer toegestaan.

In Leiden hebben we aan de middenoorchirurgie een belangrijke impuls gegeven met de introductie van biomaterialen voor de reconstructie van het middenoor.

Uitgebreid onderzoek van verschillende nieuwe materialen met kweek, zowel als dierexperimenten, resulteerde in de introductie van hydroxyapatite voor de reconstructie van de gehoorbeentjes en de gehoorgang, als natuurlijke botvervanging en alternatief voor de minder betrouwbare donor middenoren⁷.

De ontwikkeling van een kunsttrommelvlies voor het totaal kunstmiddenoor heeft niet geleid tot introductie in de kliniek, omdat de resultaten niet konden concurreren met het gebruik van lichaamseigen materiaal voor trommelvliesdefecten⁸.

De dichte matrix van bot, zoals ontwikkeld voor de gehoorbeentjes, gaf geen resorptie, terwijl de porositeit van de botvervanging voor gehoorgangwand defecten zo was gemaakt dat het implantaat zonder resorptie, in een half jaar levend bot werd.

Tijdens dit onderzoek hadden we eveneens behoefte aan nauwkeurige gegevens over de transmissie van geluid via het middenoor. Hoewel dit door velen als bekend verondersteld werd, bleek echter dat ook hierover de nodige kennis ontbrak. Dit heeft geleid tot het proefschrift van Brenkman in 1986⁹.

De nieuwe implantaten gaven ons de gelegenheid om het dilemma van open versus closed techniques deels op te lossen, omdat na een open sanering het in tweede instantie mogelijk was om een nieuw middenoor te reconstrueren, maar nu niet in dezelfde fase als de sanering.

De hydroxyapatiet implantaten hebben hun plaats wereldwijd in de reconstructieve chirurgie gevonden en worden nog altijd gebruikt.

De postoperatieve resultaten zijn op regelmatige tijden gepubliceerd ¹⁰. Voor de behandeling van chronische otitis media patienten, zeker als er een cholesteatoom in het spel is, gelden echter de lange termijnsresultaten. In 1998 kon ik de 15-jaars vervolgstudie publiceren ¹¹. Het bleek dat 75% van de patienten nog een normaal middenoor hadden, maar dat in de loop van de tijd in 25% van de patienten er zich weer problemen voordeden. Dit was vooral een heroptreden van de infectie van het slijmvlies met een verdwijnen van een luchthoudend middenoor. Was dit nu te wijten aan de dysfunctie van de buis van Eustachius met een ventilatiestoornis, zoals ook ik gemakkelijk als excuus kon gebruiken? Bij controle van vele pre- en postoperatieve criteria bleek dat er maar één significant criterium overbleef. Alle patienten met een herhaling van de infectie waren patienten die meerdere ooperaties, voor de reconstructie, hadden ondergaan met bewezen verlittekening van het middenoor- slijmvlies. Een gezond slijmvlies bleek de enige voorwaarde voor succes. De ventilatie van het middenoor was voor het merendeel afhankelijk van het gezonde middenoorslijmvlies, zoals inmiddels ook door dierproeven was aangetoond.

Een succesvolle behandeling van een chronisch ontstoken slijmvlies was daarmee de eerste voorwaarde voor het voorkomen van recidieven en voor het succes van een reconstructie. Een slechte ventilatie functie van de buis van Eustachius kon geen excuus meer zijn voor chirurgisch falen.

Het interessante is dat aan de buis van Eustachius altijd meerdere functies zijn toegeschreven. Behalve ventilatie en drukregulatie, bescherming tegen hoge druk in de neus-keelholte, ook drainage van eventueel vocht, slijm of pus uit het middenoor. Politzer heeft zelfs al over deze functie geschreven, maar alle aandacht is in de kliniek naar de ex vacuo theorie van hem gegaan. Dat een goede drainage zeker bij catarrh of ontsteking heilzaam werkte, was al lang bekend. De paracentese, het openen van het trommelvlies, werd in 1720 aangeraden door Cheselden, een chirurg uit Londen. Hij stelde voor om deze operatie te doen bij een ter dood veroordeelde, om het nut ervan te bewijzen. Als beloning zou hem dan het leven worden geschonken. Dit voorstel wekte algemene verontwaardiging en de menslievendheid ging zo ver, dat men de misdadiger de marteling van een paracentese bespaarde en hem met een ongeschonden trommelvlies ter dood bracht¹².

Een dergelijk voorstel zou een interessante discussie geven in de huidige medisch ethische commissies.

Het was de Duitse otoloog Schwartze die pas in 1868 de paracentese op goede indicaties een niet te vervangen plaats gaf in de kliniek¹.

Inmiddels vond Sadee in de buis van Eustachius geen afwijkingen na otitis media¹³.

Kuypers en Van der Beek uit Nijmegen toonden, in de jaren zeventig, voor het eerst met elegante dierproeven aan, dat een effusie in het middenoor niet werd veroorzaakt door onderdruk, maar door infectie¹⁴. Aanvankelijk dachten we na een retrospectief onderzoek, dat er een relatie was met chronische bovenste luchtweginfecties, met therapeutische consequenties¹⁵. In goed opgezette, prospectieve, placebo gecontroleerde studies van het promotie onderzoek van Otten, konden we aantonen dat dit niet het geval was en dat de chronische effusies in het middenoor en de sinussen niet verbeterden met antibiotica¹⁶.

In de jaren tachtig waren we al begonnen met de studie van chronische slijmvlies ontsteking. De kweekmodellen die dienden voor het onderzoek van de biomaterialen en ook de dierexperimentele modellen konden uitstekend worden gebruikt voor dit fundamentele onderzoek. De voortgang werd extern gefinancierd door o.a. de Stichting Technische Wetenschappen van NWO en subsidies van het Heinsius Houbolt Fonds, en later door royalties uit het biomaterialen onderzoek. Als onderzoeksgroep waren we te klein en otitis media was niet zo belangrijk als kanker onderzoek en ziekten van hart en vaten.

Allereerst konden we aantonen dat veranderingen in O₂ concentraties geen directe invloed hadden op het middenoor slijmvlies, in tegenstelling tot CO₂ concentraties, zoals beschreven in 1991 in het proefschrift van Lutgert¹⁷. De kweek modellen konden geperfectioneerd worden tot air exposed kweken met middenoorslijmvlies, met de hulp van Maja Ponec van het laboratorium van de afd. Huidziekten. Het infectiemodel van het rattenmiddenoor hadden we volledig in kaart kunnen brengen en daarmee waren we in staat om enkelvoudige stimuli te testen die de chronische slijmvliesontsteking konden verklaren. Het bleken bacterieproducten als endotoxine te zijn, die een rol speelden.

Eerst in een submerged kweek en daarna in air exposed kweek slaagden we er in om het effect van proliferatie en de verandering in een secernerend epitheel door endotoxine, te herstellen met behulp van een recombinant anti-endotoxine¹⁸.

Dit was de eerste keer dat in vitro een chronisch veranderd slijmvlies genormaliseerd werd.

Het promotieonderzoek van Marja Nell toonde de invloed van de endotoxine op mucosa aan¹⁹. Bij verhoging van concentratie en bij voortdurende expositie na een infectie, zorgen bacterieproducten voor een beeld, zoals we dat zien bij otitis media chronica. Drainage na inflammatie en infectie is dus cruciaal voor een herstel van het middenoorslijmvlies. De stimuli om te veranderen in een secretair epitheel voor een goede drainage na infectie, bleek niet alleen te komen van gramnegatieve bacterieproducten als LPS, maar ook van grampositieve bacteriën met LTA en, zoals nu nog in onderzoek is, waarschijnlijk ook van de producten van schimmels. We hadden daarmee een tot dan toe onbekende afweerreactie van het slijmvlies aangetoond, die bij continue expositie tengevolge van een drainageprobleem, kan leiden tot de chronische slijmvliesontstekingen.

Receptorstudies werden ingezet en gezocht werd naar andere therapeutische mogelijkheden. De verklaring waarom antibiotica niet helpen werd met dit onderzoek duidelijk.

Gezamenlijke interesse, met name in de natuurlijke afweer van de mucosacel, heeft tot de oprichting van de Mucosa Werkgroep geleid. Hierin participeren het biologisch laboratorium van de KNO, het laboratorium van de Longziekten onder leiding van Pieter Hiemstra, het eiwitsynthese laboratorium onder leiding van Jan Wouter Drijfhout en de apotheek met Amon Wafelman.

Veel onderzoek werd verricht om te komen tot de ontwikkeling van een peptide, die de beschreven effecten zou kunnen herstellen. Gezocht werd naar varianten van het lichaamseigen LL37 peptide, dit is het tot nu toe enige bekende cathelicidine dat in het menselijk lichaam geproduceerd wordt. Dit peptide heeft een werking tegen grampositieve en negatieve bacteriën. Dit in tegenstelling tot het BPI peptide, dat we in samenwerking met een Amerikaanse onderzoeksgroep hadden getest, maar dat alleen tegen endotoxine werkte.

Een spontane samenwerking van diverse onderzoeksgroepen met gemeenschappelijke interesse en aanvullende expertise is de grootste inspiratie die je in het onderzoek kunt ervaren.

Nadat we er in geslaagd waren om in vitro en met dierexperimenten, gezond slijmvlies te veranderen in chronisch ontstoken slijmvlies, en dit weer te herstellen met een aantal peptides, in normaal slijmvlies, begon het vele werk van ontwikkeling en selectie van het juiste peptide, dat wel de genezing van het slijmvlies gaf, maar geen inflammatoire reactie opriep. Bij het ingrijpen in de innate immunologie hebben we het voordeel dat we aan de periferie van de cellulaire processen ingrijpen. Met voortvarendheid is gewerkt aan de ontwikkeling en standaardisatie van het peptide, zodat toestemming voor de fase I en fase II studie werd gekregen. De peptide oordruppels in de fase I studie bij niet te behandelen patiënten met een continue chronische otitis media, ondanks chirurgie en veel antibiotica, laten opmerkelijke resultaten zien. Pas na de prospectieve, placebo gecontroleerde, fase II studie kan echter gezegd worden of we op de goede weg zijn. Intussen wordt ook het fundamentele onderzoek met groot enthousiasme, door een kleine groep onderzoekers, voortgezet. Dit alles met externe financiering. Chronische slijmvliesontstekingen in bovenste en lagere luchtwegen vragen zeer veel aandacht en medicatie, terwijl zoals ook wij konden aantonen, antibiotica onvoldoende helpen en de resistentie toeneemt. Nieuwe inzichten zijn daarom nodig.

Als ik U in dit laatste college in het kort een aantal wetenschappelijke vorderingen geschetst heb, dan is het niet om terug te kijken. Voor perspectief kijk je naar de horizon. Voor mijzelf zitten er een aantal ervaringen ter lering in, die je nu eenmaal in een afscheidscollege naar voren mag brengen.

Bij een dergelijk overzicht kunt U de indruk hebben gekregen dat alles gepland is geweest en het één eenvoudig uit het ander is voortgekomen.

De door mij reeds genoemde en bewonderde Boerhaave had als lijfspreuk “simplex sigillum veri”, eenvoud is kenmerk van het ware. Daarbij bedoelde hij niet dat iets simpel moet zijn. De eenvoud wordt duidelijk na vele jaren gezwoeg. Nu nog vraag ik me af waarom ik zo lang bezig ben geweest met zoiets eenvoudigs als de vervanging

van de middenoorketen en ik zal dat weer doen als er een oplossing zou komen voor de chronische slijmvliesverandering.

In ieder geval is ook in dit verhaal duidelijk dat het altijd de moeite waard is om vragen te stellen en twijfels te hebben, zelfs als een stelling meer dan een eeuw oud is en door bijna de gehele beroepsgroep voor waar is aangenomen.

Het is onjuist gebleken om de buis van Eustachius de schuld te geven bij onvoldoende resultaten van behandeling. Onzorgvuldig omgaan met het middenoorslijmvlies en te agressieve chirurgie, waarbij we sanering en reconstructie in dezelfde operatie wilden doen, hebben geleid tot veel problemen.

Dit inzicht is al eerder ontstaan in de neusbijholtechirurgie, waarbij al lang niet meer de mucosa pathologie radicaal wordt verwijderd, maar met elegante endoscopische chirurgie de drainage wordt hersteld (13).

De resultaten van de afgelopen jaren en het verloop van het onderzoek leert ook dat wetenschappelijk onderzoek per definitie niet te plannen is. Het is goed om plannen te maken en daarvoor gelegenheden te scheppen, maar research management is in slechts zeer beperkte mate mogelijk.

Ook ik heb me hiermee in verschillende functies in faculteit en ziekenhuis bezig gehouden, met altijd de reserve dat resultaten niet te plannen zijn.

Voor een manager is het duidelijk dat een zekere omvang van een onderzoeksgroep wenselijk is en dat gelden slechts beperkt aanwezig zijn. Toch ben ik gelukkig dat het soort onderzoek dat ik gedaan heb niet als belangrijk gevonden werd. Het heeft ons heel veel vergaderen en vrachten papier gespaard in de tijd van de strijd over onderzoeksscholen en zwaartepunten. Daarbij was het voor ons noodzakelijk om onze resultaten te publiceren in gespecialiseerde internationale KNO-tijdschriften die per definitie niet scoorden met een hoge citation index.. Met genoegen denk ik terug aan de jaren dat we met ons zwaartepunt 27.1 *Stoornissen van het Hoofd-Halsgebied*, verschole waren onder het aandachtsgebied Oncologie.

De onverwachte vorderingen door contacten met collegae, nationaal en internationaal, met dezelfde nieuwsgierigheid en interesse, zijn belangrijker dan grote fondsen. Tenslotte is mij altijd gebleken dat geld, hoe noodzakelijk ook, altijd wel ergens gevonden kan worden.

De vraag is of een divisiestructuur, die geschikt is voor een ziekenhuis, wel geschikt is voor facultaire taken. Onderzoek is volledig afhankelijk van mensen, die zich in hun samenwerking niet in keurslijven laten dwingen.

Tenslotte zal het U duidelijk zijn geworden dat dit afscheidscollege geen afscheid is. Ik heb het gevoel dat we met de Mucosa Werkgroep aan een fascinerend begin staan en ik zal zeker ook de fase II studie en het fundamentele onderzoek dat nu is ingezet blijven leiden. De toekomst van peptiden in de geneeskunde opent een dermate nieuw perspectief, dat ik eigenlijk liever nu mijn oratie zou houden dan dit afscheidscollege. Toch heb ik besloten mij alleen nog bezig te houden met het onderzoek, omdat mijn groeiende internationale verplichtingen, de combinatie met het leiden van een grote kliniek niet toelaten.

Het gevecht voor wereldwijde preventie van slechthorendheid en doofheid zal in de komende jaren steeds meer tijd vergen. Nu al is het de meest ontkende en meest voorkomende handicap, namelijk 10% van de wereldbevolking. Zonder de zo nodige preventieacties, die we nu zijn gestart, zal dit oplopen tot 12%. Het is onacceptabel dat straks 750 miljoen mensen in de wereld niet meer bij de maatschappij horen met armoede en ziekte tot gevolg, terwijl preventie mogelijk is.

Het is een uitdaging om als Secretaris Generaal van de Wereldfederatie van Keel-Neus-Oorartsen, leiding te geven aan deze acties!

Dankwoord

Aan het eind van dit college wil ik het College van Bestuur van de Universiteit danken voor de afgelopen 25 jaar. Het Praesidium Libertatis is voor mij in Leiden nog steeds levend. Het is een voorrecht om nog een aantal jaren onderzoek te blijven doen. Met groot genoegen denk ik o.a. terug aan het werk dat we met mijn bestuursvrienden van het Leids Universiteitsfonds en de oprichting van de Campagne voor Leiden, voor deze Universiteit hebben kunnen doen.

Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik heb altijd als uitgangspunt gehad dat je medeverantwoordelijkheid draagt voor het huis waarin je woont. Daarom heb ik me in vele commissies en besturen, eerst in het AZL, en later in het LUMC, ingezet. Mocht ik soms kritiek hebben geuit, beschouw dat dan als een betrokkenheid bij het ziekenhuis, waar ik met zoveel plezier 25 jaar heb gewerkt.

Mijn collegae Hoogleraren, dank ik voor de samenwerking, evenals zovele medewerkers van faculteit en ziekenhuis, die ik in de afgelopen jaren heb ontmoet.

Zeer geleerde Kuypers, beste Wim.

Toen ik aangenomen werd voor de opleiding KNO Heelkunde, door Prof. Wim Brinkman, heb jij mij opgeleid in het onderzoek, jouw stimulatie en kritische, vasthoudende benadering heeft mij gestimuleerd, naast mijn klinische bezigheden, altijd het biologisch onderzoek trouw te blijven.

Een speciale dank geldt de leden van de Mucosa Werkgroep, met wie ik een spannende tijd tegemoet ga.

De afdeling Keel-Neus-Oorheelkunde zou in de achter mij liggende jaren niet zo hebben kunnen groeien en bloeien zonder mijn stafleden.

Gezamenlijk hebben we in moeilijke tijden en in voorspoedige tijden gezorgd voor hoogstaande patientenzorg met zwaartepunten en topklinische en topreferentie zorg in de Otologie, Schedelbasischirurgie en Hoofd-Hals Oncologie, bedankt en veel sterkte voor de komende tijd.

Arts-assistenten en oud-assistenten, stafleden kunnen voorop lopen, maar zonder jullie zou de KNO-afdeling niet hebben kunnen functioneren. Ik hoop dat ik jullie in je vak heb kunnen stimuleren, zoals jullie dat mij hebben gedaan.

Onderzoekers en promovendi, een breed specialisme als de Keel-Neus-Oorheelkunde geeft weinig ruimte voor keuzes, wil je het vak op academisch niveau laten functioneren. Daarom waren we genoodzaakt om elk zwaartepunt te steunen met klinisch wetenschappelijk, biologisch en fysiologisch onderzoek. Mijn supervisie betrof het geheel, maar mijn directe steun ging natuurlijk naar het biologisch en klinisch wetenschappelijk onderzoek in de Otologie. Het fysiologisch onderzoek in de Otologie werd, na zijn promotie, voortreffelijk voortgezet en begeleid door Johan Frijns.

Dames en heren studenten, slechts af en toe hadden we contact, omdat Keel-Neus-Oorheelkunde altijd nog ten onrechte als een klein vak wordt gezien. Toch hoop ik dat ik sommigen van U heb kunnen stimuleren in het prachtige vak dat U hebt gekozen.

In dit college heb ik U duidelijk gemaakt hoe je plannen moet blijven maken, maar hoe niets te plannen is. In vertrouwen kan ik U nu zeggen dat ik nooit Geneeskunde heb willen studeren, maar naar de Kunstacademie had gewild. Pas in mijn 3^e jaar sloeg bij mij de vonk over en bleek ik een gepassioneerde dokter te worden, zoals was voorzien.

Het laatste specialisme dat ik wilde doen in de Geneeskunde was de Keel-Neus-Oorheelkunde, en zie met welk plezier ik dit vak heb beoefend.

Medewerkers van de afdeling Keel-Neus-Oorheelkunde.

Samen vormden we de afdeling en de sfeer op de afdeling. Door jullie heb ik een geweldige 25 jaar gehad.

Een speciale dank geldt mijn secretaresse Pauline van der Hoek, met wie ik al die jaren heb samengewerkt, een luxe die nog zelden zal voorkomen.

Ik verheug me op een nieuwe fase in mijn leven, met spannende ontwikkelingen in het onderzoek en een internationale taak, met veel reizen die mijn vrouw en ik, zoals alles wat we hebben gedaan, met groot plezier tegemoet zien.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Weir, N (1990). Otololaryngology, an Illustrated History, Buttersworth and Co.
2. Boerhaave H (1721). Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis, in usum doctrinae domesticae digesti. Aphorisme 805, Lugdunum Batavorum: Johannes van der Linden.
3. Politzer, A (1901). Lehrbuch der Ohrenheilkunde. Stuttgart Verlag von Ferdinand Enke.
4. Rosenfeld RM, Bluestone Ch D (2003). Evidence – Based otitis media (sec.ed.). BC Decker Inc., Hamilton, London.
5. Dishoeck HAE van (1941). Negative pressure and loss of hearing in tubal catarrh. Acta Otolaryngol 29: 303-12.
6. Grote JJ (1980). Uitnodiging tot Microchirurgie. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon Hoogleraar in de Keel-Neus-Oorheelkunde aan de Rijksuniversiteit Leiden.
7. Blitterswijk CA van (1985). Calcium phosphate middle ear implants. Proefschrift, Leiden.
8. Bakker D (1988). Alloplastic tympanic membrane. Proefschrift, Leiden.
9. Brenkman CJ (1986). Sound transfer characteristics of the middle ear. Proefschrift, Leiden.
10. Grote JJ (1986). Reconstruction of the ossicular chain with hydroxyapatite implants reconstruction of the posterior auditory canal wall with a hydroxyapatite prosthesis. Am Otolaryngol, Rhinol, Laryngol. volume 2, no. 2.
11. Grote JJ (1998). Results of cavity reconstruction with hydroxyapatite implants after 15 years. The American Journal of Otolaryngol, 19: 565-568.
12. Kan P Th L (1907). De Keel-Neus- en Oorheelkunde en haar ontwikkelingsgeschiedenis. Rede uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van buitengewoon Hoogleraar aan de Rijksuniversiteit te Leiden.
13. Sadé J (1979). Secretory otitis media and its sequelae. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh and London.
14. Kuypers W, Beek JHM van der (1984). The role of micro-organisms in experimental Eustachian tube obstruction. Acta Otolaryngol (Stockh), suppl. 414: 58-66.
15. Grote JJ, Kuypers W (1980). Middle ear effusion and sinusitis. J Laryngol and Otol 94: 177-183.
16. Otten FWA (1986). Otitis media met effusie en chronische infectie van de bovenste luchtwegen bij kinderen, een klinische studie. Proefschrift, Leiden.
17. Lutgert HW (1991). Cholesteatoma Pathogenesis. Proefschrift, Leiden.
18. Grote JJ, Tjebbes GJM, Hesseling SC, Blitterswijk CA van (1995). Effect of HA-1A Monoclonal IgM antibody on endotoxin induced proliferation of cultured rat middle ear epithelium. Amer Otol Rhinol Laryngol, 104 (3): 226-230.
19. Nell M (1999). The role of endotoxin in the pathogenesis of otitis media with effusion. Proefschrift, Leiden.