

## 10 Summary and Conclusions

ANESTHESIA and surgery have profound effects on the control of breathing, which is best observed postoperatively. Ventilation is depressed, hypercapnia may occur, and recurrent hypoxic episodes are common in the first few postoperative days, especially when asleep. The patient may continue to breathe during a hypoxemic episode, but hypoxia and hypercapnia have further effects. They cause sympathetic nervous system activity, which can lead to tachycardia, hypertension and ischemic ECG changes. Afferent input from the peripheral chemoreceptor is an important stimulus to arousal, the clearing of upper airway obstruction and the subsequent hyperventilatory response to correct any hypoxia, hypercapnia and acidosis. Therefore it is of importance to understand the effect of anesthetics and analgesics on cardiorespiratory control and the mechanism of action of these agents. In this thesis, the results of experiments are described which improve our insight in the complex of factors that determine the cardiorespiratory control of perioperative patients. Studies were performed in animals, volunteers and patients.

In *Chapter 2*, the ventilatory responses to carbon dioxide ( $CO_2$ ) and to hypoxia were examined in adult human subjects after bilateral and unilateral carotid body resection (CBR) for carotid body tumors, and compared with results obtained in (age-, and sex-matched) healthy volunteers. In humans, the ventilatory response to a step change in end-tidal  $CO_2$  yields a fast ( $\tau \sim 10$  s) and a slow component ( $\tau \sim 120$  s). It is thought that the fast component arises from the peripheral chemoreceptors located in the carotid bodies. This study was an attempt to validate this hypothesis in humans. The results showed that in patients after bilateral CBR the ventilatory response to  $CO_2$  was satisfactory fitted with a one-compartment model and an improvement of the fit was not obtained with a two-compartment model. When a significant improvement in fit did occur, with the introduction of a second fast component, it was associated with the presence of a peripheral chemoreflex response. This occurred in unilaterally CBR patients and control subjects. Our data validates the hypothesis that the fast component of the ventilatory response to  $CO_2$  arises from the peripheral chemoreceptor at the carotid body.

In *Chapter 3*, we studied the effect of an antioxidant cocktail (ascorbic acid and  $\alpha$ -tocopherol) on halothane-induced depression of the ventilatory response to brief exposures to hypoxia (3 min) in healthy volunteers. Halothane, at already subanesthetic concentrations (0.05–0.1 end-tidal %) causes profound depression of the carotid bodies and consequently of the ventilatory response to hypoxia. The precise mechanism of oxygen sensing at the carotid body remains elusive, but the involvement of free radical species has been proposed, and halothane, under hypoxic conditions, produces free radical species. The results showed that 0.1 MAC halothane-induced depression of the

hypoxic ventilatory response (halothane reduced the response by more than 50%), was completely prevented by pretreatment with the antioxidant cocktail, but not by placebo. This observation is important as it sheds light on the mechanism of oxygen sensing at the carotid bodies, improves our insight in the mechanism of halothane-induced depression of breathing at the carotid bodies, and, most importantly, opens new perspectives for therapeutic intervention to prevent potentially serious and life-threatening adverse effects in the postoperative period, following the use of inhalational anesthetics.

The influence of the intravenous anesthetic propofol on cardiorespiratory control was investigated in *Chapters 4 and 5*. Experiments, in healthy volunteers, were performed on the effect of propofol on various cardiorespiratory and EEG parameters, such as resting ventilation, resting end-tidal carbon dioxide partial pressure ( $P_{ET}CO_2$ ), heart rate, bispectral index of the EEG (BIS), the acute and sustained hypoxic ventilatory response, and the dynamic ventilatory  $CO_2$  response.

In *Chapter 4*, the results of the influence of low dose propofol (plasma concentration  $0.6 \mu\text{g/ml}$ ) on the acute (3 min) and sustained (15 min) hypoxic ventilatory response are reported. The results showed that propofol decreased the acute hypoxic response (AHR) by  $\sim 50\%$  and the ventilatory response to sustained hypoxia by  $\sim 25\%$ . Further, the magnitude of the slow ventilatory decline in ventilation from min 3 to min 15 of hypoxia was increased relative to the acute response by more than 50%. Interestingly, exposure to five consecutive 3-min hypoxic pulses did not generate any ventilatory decline in control or propofol studies. Since we did not perform  $CO_2$  studies in this protocol, the mechanism behind the observed findings remain unclear: ventilatory depression due to propofol may be due an effect at peripheral or central sites involved in respiratory control or secondary to the sedation or hypnosis by propofol.

In *Chapter 5*, the possible site of action of propofol within the chemical ventilatory control system was investigated. We studied the influence of two concentrations of propofol (blood concentrations  $0.5$  and  $1.3 \mu\text{g/ml}$ ) on the dynamic ventilatory response to  $CO_2$  in healthy volunteers. The results showed that sedative concentrations of propofol (mean BIS 67) caused a dose related depression of the dynamic response to  $CO_2$  which was attributed to an exclusive effect within the central chemoreflex loop. In other words, the peripheral chemoreflex loop remained unaffected by propofol. This is an important observation, and contrast sharply with the finding that all volatile anesthetics cause an selective depression of the  $CO_2$  responses *via* the peripheral chemoreceptor. We relate these differences to the distinct mechanism by which the inhalational anesthetics and propofol act. It may very well be related to the antioxidant effect of propofol *versus* the prooxidant effect of inhalational anesthetics.

In *Chapters 6 and 7*, the effect of combining opioids and anesthetics on cardiorespiratory control is investigated. The combined administration of opioids and anesthetics for induction and maintenance of anesthesia (but also for Monitored Anesthesia Care and Conscious Sedation) is common practice. Therefore, knowledge on the quantitative and qualitative (additive *versus* synergistic) nature of their interaction is clinically

important and may lead to dosing regimens aimed at the titration of sedation or analgesic *versus* respiratory effect. The anesthetic-opioid interaction on cardiorespiratory control was assessed by response surface modeling. This approach enables us to construct three-dimensional representations of the concentration-response relation among infinite combinations of anesthetic and opioid concentrations and assess the nature of interaction (additive, synergistic, or antagonistic) over the whole surface area.

In *Chapter 6*, the influence of the combined administration of the inhalational anesthetic, sevoflurane, and the opioid, alfentanil, was investigated in healthy volunteers. The experiments consisted of step decreases in end-tidal partial pressure of oxygen from normoxia into hypoxia at constant  $P_{ET}CO_2$ . The experiments were performed at various concentrations of alfentanil and sevoflurane ranging from 0 to 50 ng/ml for alfentanil and from 0 to 0.4 end-tidal concentration (ET%) for sevoflurane, and at various combinations. The results were as follows: alfentanil and sevoflurane, when administered separately, depressed ventilation, HR, and the ventilatory and HR responses to acute hypoxia in a dose-dependent linear manner; when combined, their depressant effect on ventilation and HR was synergistic, whereas their effect on the hypoxic responses was additive; relative to normoxic baseline parameters ( $\dot{V}_i$ ,  $V_T$ ,  $RR$ , and HR) the responses to hypoxia showed greater sensitivity to the effects of alfentanil and sevoflurane (*i.e.* depression occurred at lower drug concentrations) when the drugs are administered separately and when combined; the BIS was sensitive to sevoflurane but not to alfentanil, even when these agents were combined (inert interaction).

In *Chapter 7*, the effect of steady state concentrations of intravenous anesthetic, propofol, and short acting opioid, remifentanil, given separately and in combination, on cardiorespiratory control and BIS was assessed in 22 healthy volunteers. In each subject one control, one remifentanil, one propofol, and at least one propofol-remifentanil combined study were obtained (measured arterial blood concentration range for propofol 0-2.6  $\mu\text{g/ml}$ , and for remifentanil 0-2.0 ng/ml). Respiratory studies consisted of ventilatory responses to three to five increases in  $P_{ET}CO_2$ . The results show the following: remifentanil and propofol caused a dose dependent depression of respiration, as observed by an increase in resting  $P_{ET}CO_2$  and decreases in resting ventilation, slope of the ventilatory response to  $CO_2$  ( $S$ ), and ventilation at a fixed  $P_{ET}CO_2$  of 55 mmHg ( $\dot{V}_{55}$ ); whereas remifentanil shifted the  $\dot{V}_i$ - $CO_2$  response curve in a parallel manner to higher  $P_{ET}CO_2$  levels, propofol reduces the slope of the response rather than shifting its position; When combined, their depressant effect on resting  $\dot{V}_i$ , resting  $P_{ET}CO_2$ ,  $S$ , and  $\dot{V}_{55}$  was synergistic, with the greatest synergy observed for resting  $\dot{V}_i$ ; the depressant effect of remifentanil and propofol, when administered separately, on blood pressure and heart rate was modest, when combined their depressant effect was additive; the BIS is sensitive to propofol but not to remifentanil, even when these agents are combined. Furthermore, these results indicate that in the clinical situation, when combining remifentanil and propofol in a spontaneous breathing patients, it might be safer to titrate the propofol dose with a constant remifentanil background if more or less sedation is needed, since there should be little change in the amount of respiratory depression, but if less respiratory depression is required, then remifentanil would need

to be reduced.

The influence of tramadol on ventilatory control was investigated in *Chapter 8*. Tramadol is an analgesic with putative opioid and non-opioid modes of action. The respiratory effects of tramadol are not clear, with studies showing conflicting results. The contribution of the  $\mu$ -opioid receptor to tramadol induced respiratory depression, as measured by its effect on the  $\dot{V}_T$ - $CO_2$ -response, was determined in the anesthetized cat. Respiratory depression by tramadol was reduced by  $\sim 70\%$  after naloxone pretreatment, indicating that at least 70% of tramadol's respiratory effect is related to its action at opioid receptors.

In *Chapter 9*, the complex of factors that interact on the cardiorespiratory control system in postoperative patients is examined. In this study we assessed how well patients after major abdominal surgery and intensive care were able to respond to episodes of airway obstruction, by simulating the changes in chemosensory input that they would experience during an episode of obstruction. We used a computer-controlled inspired gas forcing system to increase  $CO_2$  and reduce  $O_2$  in the way these changes occur during airway obstruction. The effect of 1 to 3 ramp-like combined hypoxic and hypercapnic stimuli, without initial added  $O_2$  and 1 to 3 with initial increased inspired  $O_2$  ( $F_i = 0.3$ ) on ventilation was assessed in 40 patients after major abdominal surgery and 3 days of intensive care (IC) in a high dependency unit (Ward 9 of the former Royal Infirmary of the University of Edinburgh). Six to eight weeks after discharge from the hospital the patients were asked to return for a review study, and so each patient served as its own control. The results show that initially but not on review, all patients showed elevated C-reactive protein levels, a sign of inflammatory response. Furthermore, while morphine blood concentrations were relatively high ( $> 50$  nM), respiratory depression was modest with only  $\sim 30\%$  depression of ventilatory responses to the combined hypercapnic and hypoxic stimuli and 11% increase in resting  $P_{ET}CO_2$ . Our results suggest that depression seen in patients was about half of the depression seen after morphine in volunteers. This is not surprising taken into account the fact that respiration in patients is related to the balance between stimulation from pain, stress, the inflammatory response, and activated chemoreflexes and depression resulting from sedation, the direct effect of analgesics and anesthetics on respiratory neurones. This seems to suggest that the ventilatory responses set at the restoration of blood gases in between episodes of upper airway obstruction remain sufficiently effective.

*In Conclusion*, the data collected in this thesis show that:

- The fast component of the ventilatory response to  $CO_2$  arises from the peripheral chemoreceptor at the carotid body;
- Halothane-induced depression of the ventilatory response to hypoxia is prevented by pretreatment with antioxidants;

- A sedative dose of propofol decreases the acute hypoxic ventilatory response by ~50%;
- Propofol, at a bispectral index value of 60 to 70, causes depression of the dynamic response to  $CO_2$  via an exclusive effect within the central chemoreflex loop;
- Alfentanil and sevoflurane, when administered separately, depress ventilation, heart rate, and the ventilatory responses to acute hypoxia in a dose dependent linear manner, when combined, their depressant effect on ventilation and heart rate is synergistic, whereas their effect on the hypoxic responses is additive;
- Remifentanil and propofol cause, when administered separately, a dose dependent depression of respiration. When combined the depressant effect of remifentanil and propofol on resting  $\dot{V}_i$ , resting  $P_{ET}CO_2$ , S, and  $\dot{V}_{55}$  is synergistic, with the greatest synergy observed for resting  $\dot{V}_i$ . The depressant effect of remifentanil and propofol, when administered separately, on blood pressure and heart rate is modest, when combined their depressant effect is additive;
- The bispectral index is unable to extract the sedative effects of opioids, alone or in combination with anesthetics;
- Tramadol depresses the ventilatory response to  $CO_2$ . This effect is at least for 70% related to its action at opioid receptors;
- In patients after major abdominal surgery and Intensive Care on PCA morphine, respiratory depression is modest and about half of what is seen after morphine in volunteers.

Valuable information regarding the cardiorespiratory control in perioperative patients in this thesis was obtained. The precise mechanism and complex of factors that play a role in perioperative respiratory depression remain unknown. Elucidation of these mechanisms is of evident clinical importance. Future studies should focus on the complex way the effects of genetic and acquired risk factors (*e.g.*, sex, congenital hypoventilation syndrome, obesity, sleep apnea syndrome, age), pain and pain relief, arousal state, upper airway obstruction, oxygen therapy, surgery and direct depressant effects of residual anesthetics on respiratory sensors and neurons interact and together determine respiratory efficacy (breathing and breathing responses to hypoxia and hypercapnia) in perioperative patients. A first attempt was made in the study described in *Chapter 9*. In this study we found a modest respiratory depression despite relative high morphine blood concentration. Suggesting that the ventilatory responses set at the restoration of blood gases in between episodes of upper airway obstruction remain sufficiently effective. However, the ample data showing sometimes severe nocturnal hypoxemia after abdominal surgery suggest the contrary. Evidently, further studies are required to resolve this matter.



## 10 Samenvatting en Conclusies

ZOWEL ANESTHESIE als de operatie beïnvloeden het ademregelsysteem. De effecten zijn in de eerste twee tot drie dagen na de operatie duidelijk aantoonbaar. In deze periode is het ademminuutvolume gereduceerd, er kan sprake zijn van hypercapnie en frequente en kortdurende perioden van soms diepe hypoxie komen voor. Dit laatste doet zich met name voor tijdens de slaap. Ook treden perioden van bovenste luchtweg-obstructie (obstructieve apneu's) frequent op. Tijdens een hypoxische periode blijft de patiënt ademen, maar hypoxie en hypercapnie hebben verdere effecten. Het sympathische zenuwstelsel wordt geactiveerd en dit kan weer leiden tot tachycardie, hypertensie en ischaemische ECG veranderingen. Om hypoxie, hypercapnie en acidose al dan niet veroorzaakt door bovenste luchtwegproblematiek te bestrijden zijn goed functionerende perifere chemoreceptoren noodzakelijk, niet alleen voor de noodzakelijke hyperventilatoire respons, maar ook om de bovenste luchtwegmusculatuur aan te spannen en aldus bovenste luchtwegobstructies op te heffen of te voorkomen. Het is daarom van belang om de interactie en het werkingsmechanisme van anesthetica en analgetica op het respiratoir regelsysteem te bestuderen en te begrijpen. In dit proefschrift worden experimenten beschreven die het inzicht in het complex van factoren die samen het (cardio)respiratoir regelsysteem bepalen en beïnvloeden bij perioperatieve patiënten, vergroot. De experimenten werden uitgevoerd bij proefdieren, vrijwilligers en patiënten.

In *hoofdstuk 2* wordt de ademrespons op hypercapnie (verhoogde arteriële koolzuurspanning) en hypoxie (verlaagde arteriële zuurstofspanning) beschreven bij gezonde vrijwilligers en patiënten bij wie het glomuslichaampje (*glomus caroticum, carotid body*), enkel- of dubbelzijdig, operatief is verwijderd vanwege een glomustumor. In het *glomus caroticum* bevinden zich de perifere chemoreceptoren. De ventilatoire respons op een stapsgewijze verhoging van de eind-expiratoire koolzuurspanning ( $P_{ET}CO_2$ ) is te verdelen in een snelle ( $\tau \sim 10$  s) en een langzame ( $\tau \sim 120$  s) component. Aangenomen wordt dat de snelle component z'n origine heeft in de perifere chemoreflexus (met als sensoren de perifere chemoreceptoren in het *glomus caroticum*), terwijl de langzame component afkomstig is van de centrale chemoreflexus (met als sensoren de centrale chemoreceptoren in de ventrale medulla). Deze studie is een poging om bij de mens de hypothese te valideren dat het *glomus caroticum* de sensoren bevat waaruit de snelle ventilatoire component voortkomt (tijdens stimulatie met koolzuur). De resultaten laten zien dat bij personen, die een dubbelzijdige *glomus caroticum* resectie hebben ondergaan de dynamische  $\dot{V}_T-CO_2$  respons het best te beschrijven is met één (langzame) component en dat er geen verbetering optreedt na toevoeging van een tweede component. Doet zich een verbetering voor met de introductie van een tweede (snelle) component, dan wordt dit geassocieerd met de aanwezigheid van een perifere chemoreflex respons. Dit was alleen het geval bij de groep éézijdig geopereerde patiënten en bij de

controle groep. Onze resultaten valideren de hypothese dat de snelle component van de ventilatoire respons op hypercapnie afkomstig is van de perifere chemoreceptoren in het glomus caroticum.

Het effect van een antioxidantcombinatie (vitamine C en E) op de door halothaan geïnduceerde depressie van de ventilatoire acute hypoxische respons (AHR) wordt in *hoofdstuk 3* beschreven. Halothaan veroorzaakt, reeds in zeer lage concentraties (0.05–0.1 eind-expiratoir (ET) %), een uitgesproken depressie van het glomus caroticum en daardoor van de AHR. Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor 'O<sub>2</sub>-sensing' in het glomus caroticum (en dus voor de AHR) is niet bekend, maar de literatuur geeft aan dat de betrokkenheid van vrije radicalen goed mogelijk is. Van halothaan is het bekend dat het onder hypoxische omstandigheden vrije radicalen produceert. De resultaten tonen aan dat een halothaan concentratie van 0.11 ET % de AHR deprimeert met meer dan 50%. Deze depressie werd volledig voorkomen door een voorbehandeling met de vitaminedcocktail, maar niet door voorbehandeling met placebo. Deze opmerkelijke bevinding vergoot ons inzicht niet alleen in het mechanisme van 'O<sub>2</sub>-sensing', maar ook in het mechanisme van halothaan-geïnduceerde ademdepressie. Tenslotte bieden deze bevindingen nieuwe mogelijkheden voor therapeutisch ingrijpen om potentiële levensbedreigende situaties in de postoperatieve periode, na gebruik van inhalatie anesthetica, te voorkomen.

Onderzoek naar de effecten van het populaire intraveneuze anestheticum propofol op het ademregelsysteem wordt beschreven in de *hoofdstukken 4 en 5*. Het effect van propofol op tal van cardio-respiratoire parameters wordt bestudeerd tijdens lucht ademen (rust  $\dot{V}_i$ ), hypercapnische stimulatie, kort- en langdurige hypoxie bij gezonde vrijwilligers.

In *hoofdstuk 4* wordt aangetoond dat propofol (in een zeer lage plasmaconcentratie van circa 0.6  $\mu\text{g/ml}$ ) de acute hypoxische respons deprimeert met ~50%. Een interessante bevinding is de afwezigheid van de ontwikkeling van secundaire depressie van de ventilatie door hypoxie (hypoxische ventilatoire depressie of HVD) gedurende 5 opeenvolgende korte (3 min) perioden van hypoxie, terwijl eenzelfde periode aaneengesloten hypoxie (15 min) wel HVD doet ontstaan. Dit fenomeen is propofol-onafhankelijk. Omdat in dit protocol de  $\dot{V}_i\text{-CO}_2$  onbestudeerd bleef, is het aangrijpingspunt van propofol binnen het ademregelsysteem niet duidelijk geworden. De door propofol veroorzaakte ademhalingsdepressie kan tot stand zijn gekomen door een effect op de perifere of centrale chemoreflexus, of secundair zijn aan de door propofol veroorzaakte sedatie.

De lokatie van het aangrijpingspunt van propofol binnen het ademregelsysteem wordt verduidelijkt in *hoofdstuk 5*. Het effect van propofol op de dynamische  $\dot{V}_i\text{-CO}_2$  respons werd gemeten. Sedatieve propofolconcentraties veroorzaken een exclusieve depressie van de centrale chemoreflexus (de perifere chemoreflexus blijft onaangestast door propofol). Dit is een bijzondere bevinding die in contrast staat met het feit dat inhalatieanesthetica een selectieve depressie geven van de perifere chemoreflexus. We schrijven dit toe aan het verschil in het werkingsmechanisme van propofol en inhala-



tieanesthetica. Het is zeer goed mogelijk dat het waargenomen verschil gerelateerd is aan de antioxidatieve werking van propofol tegenover de pro-oxidatieve werking van inhalatieanesthetica (zie *hoofdstuk 3*).

In de *hoofdstukken 6 en 7* wordt het effect van de gecombineerde toediening van opioïden en anesthetica onderzocht. Dit gebeurt met behulp van de techniek van responsoppervlak-analyse. Deze techniek stelt ons in staat om 3D representaties van de concentratie-respons relatie te construeren alsmede de wijze van interactie (additief, synergistisch of antagonistisch) vast te stellen over het gehele responsoppervlak. Omdat het gecombineerd toedienen van anesthetica en opioïden gemeengoed is in de anesthesiologie, ook in spontaan ademende patiënten, geven deze studies ons informatie die kan leiden tot het maken van doseringsschema's voor optimale analgesie of sedatie met minimale ademdepressie.

Initieel is het effect van het gecombineerd toedienen van een opioïd, alfentanil, en een inhalatieanestheticum, sevofluraan, onderzocht (*hoofdstuk 6*). De invloed van verschillende concentraties van alfentanil alleen (0-50 ng/ml) en sevofluraan alleen (0-0.4 ET%) en meerdere concentratiecombinaties werd gemeten op  $CO_2$ -gestimuleerde ventilatie en de acute hypoxische respons. Alfentanil en sevofluraan hebben een dosis afhankelijk deprimerend effect op beide parameters. In combinatie was het effect op de  $CO_2$ -gestimuleerde ventilatie synergistisch, op de AHR additief. De depressie van de AHR treedt op bij veel lagere concentraties van beide middelen (zowel indien separaat toegediend als in de combinatie).

Vervolgens werd de interactie van een intraveneuze anestheticum, propofol, en een opioïd, remifentanil, bestudeerd (*hoofdstuk 7*). Remifentanil en propofol gaven een dosis afhankelijke respiratoire depressie. Tijdens de gecombineerde toediening is het deprimerende effect uitgesproken synergistisch. De resultaten duiden er verder op dat indien de anesthesioloog tijdens de anesthesie met de combinatie remifentanil/propofol meer of minder sedatie wenst hij of zij er verstandig aan doet de propofolconcentratie te wijzigen. Dit zal weinig tot geen additioneel effect op de ademhaling hebben. Is echter toch minder ademdepressie gewenst dan heeft het slechts zin de remifentanil concentratie te wijzigen. Dit zal weinig effect hebben op het sedatie/hypnose niveau van de patient.

In *hoofdstuk 8* wordt het effect van tramadol op het ademregelsysteem onderzocht in een experimenteel kat model. Tramadol is een analgeticum met zowel opioïde als non-opioïde werkingsmechanismen. Het resultaat van deze studie is dat minstens 70% van het ademdeprimerende effect van tramadol tot stand komt via opioïd-receptoren.

De ademregulatie in de postoperatieve fase werd gemeten in patiënten na uitgebreide abdominale chirurgie en twee tot drie dagen intensieve zorg (*hoofdstuk 9*). Het doel van de studie is te bestuderen of deze patiënten in staat zijn om adequaat te reageren op perioden van bovenste luchtwegobstructie. Veranderingen in de inspiratoire gasconcentraties werden toegediend alswaer het veranderingen in de chemische samenstelling

van het bloed tijdens een bovenste luchtwegobstructie. Dit resulteerde in een geleidelijke toename in de  $P_{ET}CO_2$  al dan niet gecombineerd met een geleidelijke daling van de arteriële zuurstofsaturatie. De ventilatiereactie werd vervolgens gemeten. Patiënten werden zowel direct postoperatief als 6 tot 8 weken later onderzocht. De resultaten laten zien dat initieel maar niet tijdens de vervolgstudie, alle patiënten een verhoogde bloedspiegel van het C-reactief eiwit hadden (een teken van een actief onstekingsproces). Terwijl de morfine plasmaconcentratie relatief hoog was bleek de respiratoire depressie bescheiden te zijn in de postoperatieve fase. Dit staat in schril contrast tot de bevinding bij gezonde proefpersonen die ernstige ademdepressie tonen na toediening van morfine (leidend tot plasmaconcentraties zoals bij onze patiënten gemeten). Dit is niet verbazingwekkend als men in ogenschouw neemt, dat de ademhaling bij patiënten bepaald wordt door de balans tussen stimulatie door pijn en stress, het ontstekingsproces en geactiveerde chemoreflexen enerzijds en depressie door sedatie en de direct deprimerende effecten van anesthetica en analgetica op respiratoire neuronen in het perifere en centrale zenuwstelsel anderzijds. Onze data suggereren dat de ademrespons, die nodig is om hypoxie en hypercapnie te herstellen na of tijdens een bovenste luchtwegobstructie redelijk intact is.

*IN CONCLUSIE*, de data beschreven in dit proefschrift tonen het volgende aan:

- De snelle ventilatoire component tijdens koolzuurstimulatie is afkomstig van de perifere chemoreceptoren in het glomus caroticum;
- De depressie van de hypoxische ventilatoire respons door lage concentraties halothaan is te voorkomen door voorbehandeling met antioxidanten;
- Een lage dosis propofol deprimeert de acute hypoxische ventilatoire respons met 50%;
- Propofol deprimeert de dynamische  $\dot{V}_T$ - $CO_2$  respons *via* een exclusief effect binnen de centrale chemoreflexus;
- Het combineren van lage doses opioïden en anesthetica leidt veelal tot synergistische interacties met forse ademdepressie die het best wordt tegengegaan door de opioïdconcentratie te verlagen;
- Ademdepressie door tramadol wordt voor minstens 70% bepaald door interactie met opioïdreceptoren;
- Bij patiënten na een grote buikoperatie en intensieve zorg lijkt de ademhalingsdepressie bescheiden te zijn.

In de studies beschreven in dit proefschrift is waardevolle informatie over het (cardio)respiratoir regelsysteem bij de perioperatieve patiënt verkregen. Het preciese mechanisme en het complex aan factoren dat een rol speelt bij de perioperatieve veranderingen in het ademregelsysteem blijft grotendeels onduidelijk. Opheldering hiervan is

van grote waarde voor de klinische praktijk. Toekomstige studies zullen zich moeten richten op de interactie van de chirurgische stress, postoperative pijn en pijnstilling, bovenste luchtwegobstructie, zuurstoftherapie en de effecten van anesthetica en analgetica op dit belangrijke regelsysteem. Een eerste poging door ons ondernomen wordt beschreven in *hoofdstuk 9*. In deze studie vonden we een bescheiden effect op de ademhaling na uitgebreide abdominale chirurgie, ondanks relatief hoge morfineconcentraties. Dit suggereert dat de ventilatoire respons, die nodig is om de bloedgaswaarden te herstellen na of tijdens een bovenste luchtwegobstructie, redelijk suffiënt zou functioneren in de postoperatieve patiënt. Echter het ruime aantal studies in de literatuur, dat laat zien dat bij postoperatieve patiënten frequente perioden van soms diepe hypoxie voorkomen, suggereert het tegenovergestelde. Verder onderzoek zal nodig zijn om ons inzicht in deze materie te vergroten.

