



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Het fundament onder de anesthesiologie: een kwestie van (aan)passen of meten?

Burm, A.G.L.

Citation

Burm, A. G. L. (1999). *Het fundament onder de anesthesiologie: een kwestie van (aan)passen of meten?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5280>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5280>

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

**Het fundament onder de anesthesiologie:
een kwestie van (aan)passen of meten?**

Rede uitgesproken door

Prof. dr. ir. A.G.L. Burm

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de anesthesiologie aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 16 april 1999.

*Mijnheer de rector magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders.*

De behoefte om fenomenen te kwantificeren, grootheden uit te drukken in maat en getal, is zeer menselijk en gaat in zijn essentie gevoeglijk terug tot de tijd dat de mens zich van zijn bestaan bewust werd. Heden ten dage vormt het kwantificeren van de diepte van de anesthesie, waar verlies van datzelfde bewustzijn een essentieel onderdeel van uitmaakt, één van de grootste uitdagingen binnen de anesthesiologie.

Vandaag wil ik u in grote lijnen het bouwwerk van de anesthesiologie laten zien.

Daar dit echter voor mij, als niet-anesthesioloog, slechts beperkt toegankelijk is, zal ik dit noodzakelijkerwijs voornamelijk moeten doen vanuit het wetenschappelijk atrium, de plaats, waar ik in de voorbije jaren zoveel genoeglijke momenten heb beleefd en in de komende jaren nog hoop te beleven.

Verlies van het bewustzijn is één van de pijlers van de anesthesie. De andere pijlers worden gevormd door de pijnstilling, de spierverslapping en de demping van reacties van het onwillekeurig zenuwstelsel. De architect, die deze pijlerconstructie in 1957 heeft beschreven, is Woodbridge.¹ De onderkenning, dat met name de eerstgenoemde drie pijlers in beginsel onafhankelijk van elkaar opgetrokken dienen te worden vormt één van de belangrijkste uitgangspunten van de moderne anesthesiologie. Dit neemt niet weg, dat er tussen de pijlers geen dwarsverbindingen kunnen bestaan. Zoals we later zullen zien zijn deze wel degelijk aanwezig, zij het dat zij vaak aan het oog zijn onttrokken. De dwarsverbindingen zorgen voor extra stevigheid en maken het mogelijk de individuele pijlers van de anesthesie lichter uit te voeren en daardoor de logheid van de constructie te beperken en de kostprijs te drukken.

De constructiematerialen, waaruit de pijlers worden opgetrokken, worden gevormd door de anesthesiologische medicamenten. De stevigheid van het fundament als geheel wordt in belangrijke mate bepaald door de kennis van de eigenschappen van deze medicamenten, met andere woorden door de farmacologische onderbouwing. Zoals u in de uitnodiging voor deze bijeenkomst heeft kunnen lezen heeft mijn leeropdracht betrekking op de farmacokinetiek en de farmacodynamie van de anesthesiologische medicamenten. Graag wil ik deze voor sommigen wellicht ietwat onduidelijke termen in het kort uiteenzetten.

Farmacokinetiek

De farmacokinetiek van een geneesmiddel heeft betrekking op de lotgevallen, dat wil zeggen de opname, de verdeling of distributie en de verwijdering of eliminatie van dat geneesmiddel in, c.q. uit het lichaam. Een geneesmiddel, dat wordt ingenomen zal in het algemeen, net als voedingsstoffen, vanuit het maag-darm kanaal in het bloed worden opgenomen. Vervolgens wordt het door de bloedstroom naar de organen en weefsels in het lichaam getransporteerd, waarin weer een gedeelte uit het bloed wordt opgenomen. Tegelijkertijd wordt in bepaalde organen een gedeelte van

het geneesmiddel uitgescheiden, dan wel afgebroken. Als gevolg van deze processen zal de concentratie van het geneesmiddel in het bloed en in de organen en weefsels in de tijd veranderen. Aangezien dit ook geldt voor het orgaan of weefsel, waarin het middel het beoogde effect teweegbrengt, en aangezien de intensiteit van het effect veelal gerelateerd is aan deze concentratie, zal bijgevolg ook de intensiteit van het effect variëren in de tijd. Om voldoende effect te behouden zal dan ook na verloop van tijd een nieuwe dosis moeten worden ingenomen. Eén van de doelstellingen van het farmacokinetisch onderzoek is dan ook uit te vinden wat de optimale dosis is van een geneesmiddel en hoe vaak deze dient te worden ingenomen, c.q. dient te worden toegediend. Overigens worden binnen de anesthesie medicamenten vaak direct via een ader in de bloedbaan toegediend en speelt dus het opnameproces dan geen rol. Zoals al gezegd is de intensiteit van het effect van een geneesmiddel veelal gerelateerd aan de concentratie op de plaats van werking. Helaas is het, zeker in de mens, in het algemeen zeer moeilijk, zo niet onmogelijk, om de concentratie op de plaats van werking, bijvoorbeeld in de hersenen, te meten. Derhalve zijn we voor de bestudering van de farmacokinetiek aangewezen op een gemakkelijker toegankelijk medium. Veelal wordt de farmacokinetiek dan ook bestudeerd aan de hand van de concentraties in het bloed of het bloedplasma. Door op gezette tijden een bloedmonster af te nemen, de concentratie van het medicament in het plasma te meten en vervolgens de gemeten concentraties uit te zetten tegen de tijd wordt de zogenaamde plasmaconcentratiecurve verkregen. Deze curves kunnen in het algemeen goed worden beschreven met behulp van betrekkelijk eenvoudige wiskundige vergelijkingen, die corresponderen met het farmacokinetisch model. Uit deze vergelijkingen kunnen de kengetallen worden afgeleid, die de mate en de snelheid van de opname en de verdeling, en de snelheid van de eliminatie karakteriseren. Op hun beurt kunnen deze kengetallen dan weer worden gebruikt voor het opstellen van verantwoorde doseringsschema's. Het onderzoek van de farmacokinetiek van allerlei geneesmiddelen is in de tweede helft van deze eeuw op gang gekomen en heeft, met name in de zeventiger jaren, een grote vlucht genomen. Deze ontwikkeling is in belangrijke mate toe te schrijven aan de ontwikkeling van geavanceerde analysemethoden, zoals gaschromatografie, een instrumentele methode, die in 1952 voor het eerst is beschreven door James en Martin², en de zogenaamde "high-performance" vloeistofchromatografie, die sinds de zeventiger jaren in toenemende mate is toegepast. Deze parallele ontwikkeling van de instrumentele analyse, mijn eigenlijke vakgebied, en het farmacokinetisch onderzoek is uiteraard niet toevallig. Immers, de bepaling van de vaak zeer lage concentraties van geneesmiddelen in een complexe matrix als bloedplasma stelt hoge eisen aan zowel de selectiviteit als de gevoeligheid van de analysemethode.

Farmacodynamie

Het tweede aspect van de farmacologie, dat vooral in de laatste twee decennia veel aandacht heeft gekregen is de farmacodynamie. In de literatuur wordt deze veelal omschreven als de tak, die de relatie tussen de concentratie en het effect van genees-

middelen bestudeert. In toenemende mate echter wordt binnen de farmacodynamie rekening gehouden met de onderliggende werkingsmechanismen.^{3,4}

Dit brengt mij even op een zijspoor, namelijk de vraag: hoe werken anesthetica eigenlijk?

In de loop van de anderhalve eeuw, dat anesthetica zijn toegediend, zijn verschillende theorieën in zwang geweest. De meeste van deze theorieën waren nader uitgewerkte versies van de theorie, waarvoor de grondslag 150 jaar geleden is gelegd door von Bibra en collega's en die door Meyer en Overton^{5,6} rond de laatste eeuwwisseling verder is uitgewerkt. Volgens deze theorie komt de werking van inhalatie-anesthetica tot stand door een interactie met vetachtige materialen, in casu de membranen, die de zenuwcellen begrenzen. Zoals Meyer het formuleerde: "Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunction sind: in erster Linie also an den Nervenzellen". Hierbij moet men zich realiseren, dat de precieze bouw van de zenuwcelmembranen indertijd niet bekend was. De theorie leek echter goed onderbouwd door de sterke correlatie, die er bestaat tussen de werkingskracht van verschillende inhalatie-anesthetica en de vetoplosbaarheid ervan. Op basis van de groeiende inzichten in de samenstelling en de opbouw van de celmembranen in de loop van deze eeuw is de theorie enkele malen verder uitgewerkt en gemodificeerd.⁷ In zijn essentie echter heeft de theorie, gepostuleerd door Meyer en Overton, het wetenschappelijk denken over de werking van inhalatie-anesthetica tot in de negentiger jaren beheerst. De theorie zou ook vrij gemakkelijk kunnen verklaren, waarom inhalatie-anesthetica niet alleen slaap en bewusteloosheid kunnen induceren, maar tevens pijnstillende en, bij hogere doseringen, spierverslappende eigenschappen vertonen.

Toch staat deze theorie de laatste jaren op de tocht. Verantwoordelijk hiervoor zijn onder meer bevindingen, dat de effecten van inhalatie-anesthetica stereospecifiek zijn.^{8,9} Voor de goede orde: verschillende inhalatie-anesthetica, waaronder halothaan en isofluraan, bestaan uit een mengsel van twee zogenaamde enantiomeren. Hieronder verstaan we moleculen, die qua atomaire samenstelling volledig identiek zijn, doch van elkaar verschillen door de oriëntatie van de samenstellende atomen en atoomgroepen in de ruimte, en wel in die zin dat zij elkaars spiegelbeeld vormen. Enantiomeren lijken dus op elkaar zoals een linker en een rechter hand. Bekend is dat enantiomeren in vrijwel alle opzichten dezelfde fysische en chemische eigenschappen bezitten, waaronder dezelfde mate van vetoplosbaarheid. Dit wetende kan het verschil in werkingskracht van de enantiomeren van isofluraan in ratten niet verklaard worden op basis van de zojuist uiteengezette theorie. De stereospecificiteit maakt het een stuk aannemelijker, dat deze het gevolg is van binding aan zogenaamde receptoren. Receptoren zijn eiwitten met een unieke driedimensionele chemische structuur. Hierdoor kunnen kleine verschillen in de chemische structuur tussen geneesmiddelen, zoals de verschillen in de ruimtelijke oriëntatie van de isofluraan-

moleculen resulteren in aanzienlijke verschillen in affiniteit voor de betreffende receptoren en daardoor ook in hun werking.

Receptoren, die mogelijkwerwijs een rol spelen in de werking van isofluraan en andere inhalatie-anesthetica zijn de zogenaamde GABA-receptoren, meer in het bijzonder de GABA_A-receptoren.¹⁰⁻¹¹ Daarnaast blijkt lachgas, één van de oudst bekende inhalatie-anesthetica, dat al ruim 150 jaar klinisch wordt toegepast, vooral in te werken op de zogenaamde NMDA-receptoren.¹² Dit zou kunnen verklaren, waarom lachgas in vergelijking met andere inhalatie-anesthetica een sterkere pijnstillende werking heeft.

GABA-receptoren zijn op vele plaatsen in de hersenen en het ruggemerg aanwezig en spelen ook een belangrijke rol in de werking van intraveneuze anesthetica.¹⁰ GABA staat voor γ -aminobutyric acid, de engelse vertaling van γ -aminoboterzuur, een stof die van nature in het lichaam wordt aangemaakt. Binding van γ -aminoboterzuur aan GABA_A-receptoren resulteert in opening van de chloridekanalen in het receptorcomplex met als gevolg een flux van chloride-ionen naar de binnenkant van de cel, waardoor de functie van de cel wordt veranderd. Dit proces speelt naar alle waarschijnlijkheid een belangrijke rol bij de natuurlijke slaap. Binding van anesthetica, in dit verband kunnen we wellicht beter spreken van hypnotica, aan de GABA_A-receptoren versterken dit proces, bijvoorbeeld doordat zij de openingstijd van de chloridekanalen verlengen, zoals het geval is bij toediening van barbituraten, of doordat de kanalen vaker worden geopend, zoals het geval is bij toediening van benzodiazepines. De interactie van anesthetica met GABA-receptoren zou dus zeer wel de inductie van slaap en bewusteloosheid kunnen verklaren.

Hoe staat het nu met onze kennis ten aanzien van de werking van andere pijlers van de anesthesie, van de middelen, die worden aangewend om pijnstilling, spierverslapping en, waar nodig, demping van reacties van het onwillekeurig zenuwstelsel te bewerkstelligen? Ook hierover is in de loop der jaren veel bekend geworden. In verband met de tijd wil ik daar echter niet te lang bij stilstaan. Laat ik volstaan met te vermelden, dat ook de werking van deze middelen het gevolg is van hun interactie met specifieke receptoren. Zo kennen we verschillende opiaatreceptoren, die zich bevinden in de hersenen en in het ruggemerg en die een belangrijke rol spelen in de werking van opiaten en aanverwante pijnstillende middelen, en de acetylcholinereceptoren, die zich bevinden in de motorische eindplaten, de koppelingen tussen de motorische zenuwuiteinden en de skeletspieren, die een rol spelen in de werking van spierverslappers.

Graag wil ik nog even stilstaan bij de receptor in zijn algemeenheid. Receptoren, als begrip, kent men al sinds eind vorige eeuw. Thans is echter het bestaan van veel receptoren daadwerkelijk aangetoond en in toenemende mate worden de structuren en de ordening in de weefselmembranen, waarin zij zich bevinden, in kaart gebracht. Een veel gebruikte uitdrukking is, dat een geneesmiddel dient te passen op een receptor als een sleutel op en slot. In de praktijk is dit echter lang niet altijd het geval en functioneren veel geneesmiddelen meer als een loper, die op meerdere sloten past. Bijgevolg kunnen naast het beoogde effect ook bijwerkingen en neveneffecten optre-

den, zoals ook het geval is met de anesthetica en analgetica. Naarmate men echter meer over de receptoren weet, kan men gericht zoeken naar geneesmiddelen, die specifiek op de beoogde receptor inwerken. Op deze manier is men er reeds in de zeventiger jaren in geslaagd spierslappers te ontwikkelen, die zeer selectief zijn en geen of nauwelijks bijwerkingen en neveneffecten vertonen. Wat de slaapmiddelen en analgetica betreft, is dit in mindere mate het geval. Nu hoeft dit niet altijd nadelig te zijn. Zo bezitten veel van de middelen, die primair worden toegediend om bewusteloosheid op te wekken, tevens in meerdere of mindere mate een pijnstillende werking, waardoor met een lagere dosering van de middelen, die worden toegediend om pijnprikkels te onderdrukken, kan worden volstaan.

Concentratie-effect relaties

Terug nu naar de farmacodynamie, de concentratie-effect relatie. Gewoonlijk wordt ook deze bepaald aan de hand van concentratiemetingen in het bloed of bloedplasma. Doordat echter het concentratieverloop op de plaats van werking niet identiek is aan het verloop van de concentratie in het plasma is de concentratie-effect relatie, die is gebaseerd op metingen van plasmaconcentraties, meestal niet éénduidig bepaald. Om toch een éénduidige bepaling mogelijk te maken is door Sheiner¹³ een methode ontwikkeld, die het effect relateert aan de concentratie in een hypothetisch effect compartiment. Dit effect compartiment vormt in feite de koppeling tussen de concentratie in het bloed en het effect. Als zodanig worden door het door Sheiner ontwikkelde model de farmacokinetiek en farmacodynamie geïntegreerd. Vandaar dat men ook wel spreekt over een geïntegreerd farmacokinetisch-farmacodynamisch model. De toepassing van dergelijke modellen voor onderzoek van de binnen de anesthesiologie gebruikte middelen is vooral ter hand genomen door Stanski uit Stanford, die in 1983 en 1984 als Boerhaavehoogleraar een belangrijke impuls heeft gegeven aan het farmacokinetisch-farmacodynamisch onderzoek binnen onze afdeling.

Voor het bepalen van de concentratie-effect relaties is het op de eerste plaats noodzakelijk, dat het effect op de één of andere manier éénduidig en met een zekere nauwkeurigheid kan worden gemeten. Dit nu is in veel gevallen gemakkelijker gezegd dan gedaan. Soms is het mogelijk om het effect direct te meten. Zo kunnen de effecten van spierslappende middelen goed in kaart gebracht worden. In de anesthesiologische praktijk geschiedt dit veelal door elektrische stimulatie van een zenuw in de arm, hetgeen resulteert in een beweging van de duim. Bij toenemende concentraties van een spierslapper wordt deze beweging minder krachtig. Door de kracht van de beweging langs electronische weg te meten kan de mate van spierslapping worden bepaald.

Moelijker wordt het wanneer we de mate van verlies van het bewustzijn, of, zo u wilt, de slaapdiepte, of de mate van onderdrukking van pijnprikkels tijdens de anesthesie willen kwantificeren. Bij gebrek aan een lineaal om de slaapdiepte te meten, moeten we genoegen met surrogaatmetingen of een andere methode om de slaap-

diepte te beschrijven. Aangezien anesthetica en analgetica in belangrijke mate inwerken op receptoren in de hersenen en aldaar functionele veranderingen teweegbrengen, kan men veronderstellen, dat meting van de elektrische hersenactiviteit uitkomst kan bieden. Deze kan worden bepaald door registratie van het electroencefalogram, het EEG. Uit onderzoeken, die vooral in de jaren tachtig zijn uitgevoerd is gebleken, dat de afzonderlijke anesthetica en analgetica inderdaad zeer karakteristieke veranderingen in het EEG teweegbrengen. Door het EEG met daartoe geëigende technieken te bewerken kunnen parameters worden afgeleid, die het mogelijk maken het effect van deze middelen in maat en getal uit te drukken.¹⁴⁻¹⁶ Een andere methode, is die, waarbij door middel van prikkels, zoals auditieve stimuli, elektrische potentialen in de hersenen worden opgewekt, die elektronisch kunnen worden gemeten. Op basis van het EEG of deze zogenaamde "evoked potentials" is men er in geslaagd, voornamelijk door onderzoek in vrijwilligers, de concentratie-effect relaties van individuele anesthetica en analgetica op te stellen. Tot hier toe zijn deze relaties voornamelijk beschreven met behulp van min of meer empirische vergelijkingen, waaruit weer kengetallen kunnen worden afgeleid, die een indruk geven over bijvoorbeeld de werkingskracht en het maximaal bereikbare effect. Een meer gedetailleerde beschrijving vereist de toepassing van de al eerder genoemde mechanistische modellen.

Binnen de afdeling Anesthesiologie in Leiden hebben wij voor het onderzoeken van concentratie-effect relaties veelvuldig gebruik gemaakt van een andere benadering. Hierbij wordt gekeken of de patiënt al of niet reageert op bepaalde prikkels. In de praktijk beoordeelt de anesthesist of een patiënt al of niet voldoende in slaap is op basis van het al of niet aanwezig zijn van reflexen, bijvoorbeeld de ooglidreflex. Ook tijdens het verdere verloop van de anesthesie en tijdens de operatie wordt de toestand van de patiënt beoordeeld op basis van de aan- of afwezigheid van reacties op bijvoorbeeld incisie van de huid of andere, veelal specifieke, chirurgische prikkels.

Naarmate de concentraties van de toegediende middelen hoger is, is de kans kleiner dat een patiënt op een bepaalde prikkel reageert met bijvoorbeeld een stijging van de bloeddruk. Een nadere statistische analyse levert dan weer de kengetallen, die de concentratie-effect relatie karakteriseren. Een nadeel van deze methode is, dat deze op geen enkele wijze rekening houdt met het werkingsmechanisme van de toegediende middelen. Een belangrijk voordeel is echter dat deze nauw aansluit bij de klinische praktijk. Op deze wijze is binnen onze afdeling baanbrekend werk verricht door Ausems, die de concentratie-effect relaties voor intraoperatief toegediende opioïden heeft beschreven.¹⁷ In een later stadium is de methode gehanteerd door Vuyk om de interactie tussen slaadmiddelen en opioïden te bestuderen.^{18,19} Uit deze onderzoeken is onder meer gebleken, dat genoemde middelen elkaars werking versterken

Locoregionale anesthesie

Naast de algehele anesthesie, waarover ik tot hier toe heb gesproken, neemt de locoregionale anesthesie een belangrijke plaats in in de anesthesiologische praktijk. Hierbij wordt een lokaal anestheticum ingespoten in de buurt van een zenuwbundel of in de omgeving van het ruggemerg. Lokale anesthetica zijn zeer effectieve pijnstillers. Evenals algehele anesthetica zijn zij echter weinig selectief in hun werking en blokkeren zij naast zenuwvezels, die een rol spelen in de geleiding van pijnprikkels, onder andere ook motorische vezels, die de spieren aansturen. Hierdoor kan, bij een goed gekozen dosering, niet alleen een effectieve pijnstilling, maar tevens een goede spierverslapping worden bereikt, waardoor een operatie aan het onderliggende gebied mogelijk wordt.

Het werkingsmechanisme van lokale anesthetica is redelijk goed bekend. De werking is voornamelijk onderzocht door onderzoek aan geïsoleerde zenuwen en zenuwcellen. Uit deze onderzoeken is onder meer gebleken dat de werking primair tot stand komt door een effect op de zogenaamde natriumkanalen, die zich in de celmembranen bevinden. Als gevolg hiervan worden prikkels, die door de zenuw worden geleid, ter plaatse uitgedoofd. Recente onderzoeken duiden er meer en meer op, dat ook het effect van lokale anesthetica het gevolg is van binding aan een specifieke receptor.²⁰ In tegenstelling tot inhalatie-anesthetica en intraveneuze anesthetica zijn lokale anesthetica niet primair afhankelijk van de bloedstroom voor het transport naar hun plaats van inwerking. Toch is onderzoek van de farmacokinetiek van lokale anesthetica van groot belang. Hiervoor zijn twee argumenten aan te voeren. Op de eerste plaats kunnen lokale anesthetica, wanneer zij eenmaal in het bloed zijn opgenomen, ook elders in het lichaam effecten teweegbrengen. Bij lagere plasmaconcentraties zijn deze voornamelijk goedaardig en blijven deze als regel grotendeels onopgemerkt. Hoge plasmaconcentraties kunnen daarentegen toxische effecten teweegbrengen en dienen derhalve te worden vermeden. Inzicht in het verloop van de plasmaconcentratie levert daardoor een bijdrage aan de veiligheid van de locoregionale technieken. Op de tweede plaats neemt door de opname in de bloedbaan de hoeveelheid lokaal anestheticum, die zich in of nabij de zenuwen bevindt, en dus beschikbaar is voor het effect, geleidelijk af. Uit oogpunt van de dosering is het dus van belang om de snelheid van de opname in het bloed te weten. Deze is echter niet direct uit de plasmaconcentratiecurve af te leiden. Derhalve hebben wij, in nauwe samenwerking met de toenmalige afdeling Farmacologie, welke thans deel uitmaakt van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, een methode ontwikkeld, die het mogelijk maakt om gelijktijdig de opname en de verdeling en eliminatie van een lokaal anestheticum te onderzoeken.²¹ Deze methode maakt gebruik van stabiele, dat wil zeggen niet-radioactieve, isotopen. De methode komt hierop neer, dat het reguliere anestheticum op de gebruikelijke wijze wordt toegediend, bijvoorbeeld door injectie in de epidurale ruimte dicht bij het ruggemerg. Tegelijkertijd wordt een lokaal anestheticum, waarin enkele waterstofatomen zijn vervangen door deuteriumatomen, maar dat verder volkomen identiek is aan het reguliere anestheticum, direct

in de bloedbaan ingebracht. Door de plasmaconcentraties van het deuterium-gelabelde anestheticum te meten kunnen dan op de gebruikelijke wijze de verdeling en eliminatie in kaart worden gebracht. De zo verkregen informatie kan dan vervolgens worden gebruikt voor een gedetailleerde analyse van de plasmaconcentratiecurve van het reguliere lokale anestheticum, hetgeen dan de gewenste informatie over de snelheid van de opname in het bloed oplevert. Deze methode is onder meer toegepast door Veering om de farmacokinetiek in oudere patiënten te onderzoeken.^{22,23} Uit dit onderzoek kon worden geconcludeerd, dat de verhoogde gevoeligheid van ouderen voor lokale anesthetica niet het gevolg is van een veranderde farmacokinetiek.

Wat betreft de farmacodynamie staat het onderzoek van lokale anesthetica nog in de kinderschoenen. Daar lokale anesthetica niet naar de plaats van werking worden getransporteerd door het bloedstroom ligt het in dit geval niet voor de hand om het effect te relateren aan de plasmaconcentratie. In de voorbije jaren hebben verschillende onderzoekers geprobeerd om de uitbreiding van de zenuwblokkade tijdens epidurale en spinale anesthesie te relateren aan de concentratie in de cerebrospinale vloeistof, die het ruggemerg omspoelt. Een probleem hierbij is echter, dat deze concentratie afhankelijk is van de plaats van bemonstering. Een zinvoller benadering zou kunnen zijn de uitbreiding van de zenuwblokkade te relateren aan de hoeveelheid lokaal anestheticum, die zich in de omgeving van het verdoofde gebied bevindt. Deze benadering wordt thans door ons nader uitgewerkt. Ook hierbij streven wij naar de ontwikkeling van een geïntegreerd farmacokinetisch-farmacodynamisch model, dat het verloop van de zenuwblokkade als functie van de tijd beschrijft.

Betekenis voor de klinische praktijk

De vraag, die zich nu opdringt, is in hoeverre de in de afgelopen drie decennia verzamelde kennis op het gebied van de farmacokinetiek en de farmacodynamie van invloed is geweest op de klinische praktijk. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, wil ik enkele aspecten beschouwen.

Op de eerste plaats biedt kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamie, zeker indien daarbij het werkingsmechanisme in ogenschouw wordt genomen, de mogelijkheid tot een doelgerichte ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. De al eerder genoemde ontwikkeling van nieuwe spierverslappers is hiervan een voorbeeld. Een ander voorbeeld is de ontwikkeling van een recentelijk op de markt gebrachte opioïd, remifentanil genoemd, dat een snelle inwerkingstijd en een ultrakorte werkingsduur heeft doordat het zeer snel uit het lichaam wordt verwijderd.^{24,25}

Een ander aspect is de ontwikkeling van infusietechnieken. In het verleden werden anesthesiologische medicamenten gewoonlijk toegediend door middel van bolusinjecties. Naarmate er meer bekend werd over de farmacokinetiek werd meer en meer gebruik gemaakt van continue toediening door middel van intraveneuze infusie. Continue toediening resulteert in stabielere concentraties en dus een stabiel effect. Tevens wordt hierbij de kans op bijwerkingen gereduceerd. Kennis van de farmacokinetiek biedt de mogelijkheid om de concentraties, die het gevolg zullen zijn van een

continue infusie te voorspellen. Omgekeerd biedt deze kennis ook de mogelijkheid om de infusiesnelheden te berekenen, die nodig zijn om een bepaalde plasmaconcentratie te handhaven.²⁶ Deze optie heeft geleid tot de ontwikkeling van computergestuurde infusietechnieken. Hierbij wordt de infusiepomp aangestuurd door een computer. Op basis van geïmplementeerde farmacokinetische gegevens berekent de computer op ieder moment de infusiesnelheid, die nodig is om een bepaalde plasmaconcentratie te bereiken, c.q. te handhaven, en past vervolgens de pompsnelheid aan. Op basis van geïntegreerde farmacokinetische-farmacodynamische modellen kan in plaats van de plasmaconcentratie de concentratie in het effect compartiment worden gestuurd, hetgeen in een nog stabielere effect resulteert en de mogelijkheid biedt om een bepaald effect zeer snel te bereiken.

De toegenomen mogelijkheden om concentraties te sturen door middel van infusies heeft ook weer gevolgen voor de ontwikkeling van nieuwe medicamenten. In beginsel zal de anesthesist hierbij de voorkeur geven aan snel inwerkende farmaca met een korte werkingsduur. Immers, een snelle inwerking garandeert een snel effect, terwijl door continue toediening de werkingsduur in principe onbeperkt kan worden verlengd, waarbij na stopzetting van de infusie het middel weer snel zal zijn uitgewerkt. Een snelle inwerking en korte werkingsduur faciliteren tevens een snelle bijsturing van de anesthesie naar een dieper, c.q. minder diep niveau. Dit inzicht heeft een belangrijke rol gespeeld bij de ontwikkeling van het eerder genoemde remifentanyl. Genoemde ontwikkelingen hebben een belangrijke rol gespeeld bij de totstandkoming van de zogenaamde totaal intraveneuze anesthesie, zoals die thans wordt toegepast. Een factor die in dit verband zeker ook van belang is, is de interactie tussen de hierbij gebruikte farmaca. Zoals al gezegd versterken intraveneuze anesthetica en analgetica elkaars werking. De kennis van de mate van interactie maakt het mogelijk om de ideale combinatie af te leiden, die bij zo laag mogelijke doseringen een optimale anesthesie, met minimale bijwerkingen en een snel herstel, bewerkstelligt.

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

In het voorgaande heb ik u het één en ander proberen duidelijk te maken over het bouwwerk van de anesthesiologie. Ik heb mij hierbij voornamelijk beperkt tot de fundamenteën. Ik hoop niet dat u hierdoor de indruk hebt gekregen, dat het bouwwerk vooral gelijkenis vertoont met een soortement ruïne. Integendeel, de anesthesiologie staat als een huis op zijn fundamenteën. Toch is het ook nu nog veel te vroeg om de steigers weg te halen. Er valt nog veel te verfraaien.

Eén van de beoogde doelstellingen van het farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek is individualisering van de behandeling mogelijk te maken. Uit de praktijk weten we dat patiënten onderling sterk verschillen in hun gevoeligheid voor anesthetica. Het is dus belangrijk, dat factoren, die aan de interindividuele variatie ten grondslag liggen worden onderkend en de invloed ervan wordt onderzocht. Factoren, die hierbij in ogenschouw dienen te worden genomen zijn erfelijke aanleg, ziekteprocessen, gebruik van medicijnen en genotmiddelen, etc. In recente, zogenaamde popu-

latiefarmacokinetische onderzoeken is in toenemende mate aandacht aan dit aspect besteed, in die zin dat persoonskenmerken als leeftijd, gewicht, geslacht en lichaamsconstitutie, als mogelijke causale factoren van variabiliteit zijn meegenomen. De praktijk leert echter, dat ook wanneer hiermee rekening wordt gehouden de spreiding tussen individuen nog zeer groot is. Mijns inziens dienen daarom andere, wellicht meer fysiologische variabelen, en in de toekomst wellicht ook genetische factoren in de analyses te worden betrokken. Waar bijvoorbeeld de farmacokinetiek van geneesmiddelen in belangrijke mate wordt bepaald door de doorbloeding van organen en weefsels, kunnen verschillen in het hartminuutvolume en de doorbloeding van specifieke organen, zoals de lever en nieren, wellicht een groot deel van de interindividuele variabiliteit verklaren. Niet-invasieve meting van de cardiac output is thans goed mogelijk en dient in toekomstig onderzoek te worden betrokken.

Een tweede punt is, dat de binnen de anesthesie zo belangrijke inleidingsfase door de thans gebruikelijke modellen slecht wordt beschreven. In deze modellen wordt er impliciet van uitgegaan, dat na intraveneuze injectie van een geneesmiddel een onmiddellijke en volledige menging van dit middel met de circulerende bloedstroom optreedt. Volgens deze modellen wordt de hoogste bloedconcentratie na een intraveneuze injectie onmiddellijk na de injectie bereikt, terwijl we weten, dat de concentratie op dat moment in werkelijkheid gelijk aan nul is. Derhalve zijn wij enkele jaren geleden begonnen met de ontwikkeling en evaluatie van andere, zogenaamde recirculaire modellen. Deze modellen, waarbij onmiddellijke en volledige menging niet wordt aangenomen, stellen ons tevens in staat om de opname van een toegediend middel in de longen in kaart te brengen. Deze kan, zoals door Boer is aangetoond, zeer aanzienlijk zijn.²⁷ Opname van een geneesmiddel in de longen heeft een vertragend en dempend effect op de concentratie op de plaats van werking. De eerste ervaringen met deze recirculaire modellen zijn veelbelovend en een verdere uitbouw in de toekomst ligt dan ook voor de hand.²⁸

Uit farmacodynamisch oogpunt is verder onderzoek van de interacties tussen anestetica en analgetica wenselijk. Weliswaar zijn wij met de huidige methoden goed in staat om de mate van interactie te beschrijven, maar zij vertellen ons niets over de aard van de interactie. Hiervoor is een mechanistische benadering noodzakelijk. Hierin ligt mijns inziens geen gemakkelijke, maar wel zeer boeiende, uitdaging. Zoals gezegd, is de werking van anestetica en analgetica het gevolg van interacties met specifieke receptoren, die gelegen zijn in de hersenen en het ruggemerg. De rol van deze laatste nu is nog niet in alle opzichten duidelijk. De aanwezigheid van opiaatreceptoren in het ruggemerg is onomstotelijk aangetoond. Ook weten wij, dat zij een belangrijke rol spelen in de zogenaamde nociceptieve prikkelverwerking. Eén en ander heeft zelfs geleid tot de ontwikkeling en toepassing van regionale technieken, waarbij opioïden worden ingespoten in de omgeving van het ruggemerg. Toch valt niet uit te sluiten, dat de effectiviteit van deze technieken voor een deel moet worden toegeschreven aan interactie met receptoren in de hersenen. Bij gelijke plasmaconcentraties zijn de effecten van een opioïd, wanneer dit intraveneus, dan wel epiduraal

wordt toegediend, niet te onderscheiden.²⁹ Omgekeerd sluit deze bevinding niet uit, dat de werking van intraveneus toegediende opioïden vooral het resultaat is van een interactie met receptoren in het ruggemerg. Deze bevinding zou goed aansluiten bij de onlangs door Glass geformuleerde hypothese, volgens welke de component bewusteloosheid van de anesthesie voornamelijk het gevolg is van effecten op de hersenen, terwijl de pijnstilling vooral het gevolg is van effecten van opioïden op het ruggemerg.³⁰ Deze hypothese verdient het nader te worden getoetst.

Wat betreft de locoregionale anesthesie heb ik al gewezen op het tamelijk gebrekkige inzicht in de farmacodynamie. Ook hieraan hoop ik in de komende jaren de nodige aandacht te kunnen besteden.

Een gebied, waar ik tot hier toe geen aandacht aan heb besteed is de postoperatieve pijnbestrijding. In farmacokinetisch-farmacodynamisch opzicht is dit een nog grotendeels onontgonnen terrein. Een groot probleem bij de postoperatieve pijnbestrijding is, dat de effectiviteit van een techniek en de kans op potentiëel gevaarlijke bijwerkingen hand in hand lijken te gaan. Des te meer is een gedegen farmacologische onderbouwing aangewezen. Wat dit betreft is in Leiden het pad geslecht door Van den Nieuwenhuyzen.³¹ Verdere uitbouwning van dit onderzoek is een zaak, waar ik mij graag voor wil inzetten.

Een veelbelovende techniek voor de toekomst is de multimodale behandeling, waarbij verschillende methoden van pijnbestrijding worden gecombineerd. Het moge duidelijk zijn, dat bij een dergelijke aanpak een gedegen kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamie, in het bijzonder van de onderliggende werkingsmechanismen en de interacties tussen de gebruikte medicamenten, van cruciaal belang is.

Meting van de diepte van de anesthesie

Thans wil ik nog even terugkomen op mijn openingswoorden over de meting van de diepte van de anesthesie. De behoefte hieraan is sterk toegenomen door de ontwikkeling van de intraveneuze anesthesie. Ik heb eerder al aangegeven dat in de klinische praktijk de diepte van de anesthesie wordt ingeschat door de anesthesist op basis van de reacties van de patiënt op deels specifieke, deels aspecifieke stimuli. Ook heb ik al aangegeven, dat het mogelijk is om de effecten van individuele anesthetica en analgetica op de hersenen te kwantificeren aan de hand van bepaalde EEG parameters of opgewekte hersenpotentialen. Men zou dus kunnen verwachten, dat men op basis van degelijke metingen een uitspraak moet kunnen doen over het al of niet optreden van reacties. Dit blijkt in de praktijk echter niet altijd op te gaan. Met name wanneer een combinatie van middelen wordt toegediend, in het bijzonder wanneer hierbij een opioïd betrokken is, blijkt de voorspelbaarheid ten aanzien van het optreden, c.q. uitblijven van reacties, niet altijd betrouwbaar.³² Mogelijk is ook dit terug te voeren tot een primair effect van opioïden op receptoren, gelegen in het ruggemerg. Indien dit het geval is zal een adequate meting van de diepte van de anesthesie tevens een bepaling van de effecten op het niveau van het ruggemerg dienen in te houden. Zolang een adequate meting van de diepte van de anesthesie niet is gerealiseerd blijft de stu-

ring van de anesthesie meer een kwestie van (aan)passen dan van meten.

Dankwoorden

Gekomen aan het eind van mijn betoog wil ik u, mijnheer de Rector Magnificus, voorzitter en leden van het College van Bestuur van de Universiteit, voorzitter en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, danken het in mij gestelde vertrouwen, blijkend uit mijn benoeming tot hoogleraar in de anesthesiologie. Voorts ben ik eenieder erkentelijk, die zich hiervoor op enigerlei wijze heeft ingezet.

Hooggeleerde Spierdijk, beste Han,

Veel dank ben ik aan jou verschuldigd voor de kansen die ik heb gekregen om mijzelf te ontplooien en voor het effenen van de paden, die het mij mogelijk maakten het werk te doen, waaraan ik zoveel plezier heb beleefd en nog beleef. Zeer erkentelijk ben ik voor je enorme inzet bij het bouwen aan een afdeling, op N.A.P. niveau³³, waarbij je het belang van het wetenschappelijk onderzoek ook in financieel moeilijke tijden altijd goed in het oog hebt gehouden.

Hooggeleerde Bovill, beste Jim,

Gedurende het eerste jaar van jouw loopbaan in Leiden vertoefde ik zelf aan de andere kant van de Atlantische Oceaan. Ik vond dat jammer, omdat ik daardoor slechts afstandelijk bij de opzet van nieuwe onderzoeken betrokken kon zijn. Bij mijn terugkeer in Leiden bleek jij reeds een tweetal promoties op de rail te hebben gezet, waarbij ik nauw betrokken zou worden. Ik heb dat ervaren als een hemels geschenk.³⁴ Het feit, dat het gebied van de farmacokinetiek en farmacodynamie expliciet in mijn opdracht is vermeld, beschouw ik geenszins als een reden om alléén op dat pad verder te gaan. Integendeel, ik hoop ook in de toekomst nog lang met je te mogen samenwerken.

Hooggeleerde Van Kleef, beste Jack,

Voor mij ben jij een belangrijke leermeester geweest. Door onze samenwerking tijdens ons beider promoties ben ik me daadwerkelijk in de klinisch farmacologische aspecten van het vakgebied gaan interesseren. Voor mij is dat een belangrijke mijlpaal geweest en een keerpunt in mijn carrière. Mijn voorliefde voor de locoregionale anesthesie, waar het allemaal mee is begonnen, is altijd gebleven. Onze samenwerking is voor alles gebaseerd op de koppeling van anesthesiologische precisie³⁵ aan analytische accuratesse. Ik hoop en vertrouw, dat ook wij onze samenwerking zullen bestendigen.

Dames en Heren, medewerkers van de afdeling Anesthesiologie,

Als ingenieur wil je voor een probleem eens lekker gaan zitten. Als anesthesioloog heb je soms maar enkele seconden om een probleem op te lossen. Ondanks het grote

verschil in manier van denken en werken, die dit met zich meebrengt, ben ik mij na een korte gewenningsperiode goed thuis gaan voelen in de afdeling.

Bijzonder erkentelijk ben ik de laboratoriummedewerkers, voormalig en huidig, voor hun inzet, niet alleen ten aanzien van de vele laboratoriumbepalingen, maar ook ten aanzien van de ondersteuning van het onderzoek in zijn totaliteit.

Onderzoek is teamwork en steunt in belangrijke mate op onderlinge interacties. In de farmacologie onderscheiden we competitieve en noncompetitieve interacties. Een belangrijk verschil is, dat noncompetitieve interacties kunnen leiden tot een synergistisch effect, terwijl competitieve interacties antagonistisch kunnen uitwerken.

Daarom hoop ik dat de onderlinge interacties binnen de afdeling ook in de toekomst voornamelijk noncompetitief zullen zijn.

Dames en heren studenten,

Ook in het nieuwe curriculum is de bijdrage van de vakgroep Anesthesiologie aan het onderwijs beperkt. Nochthans ben ik van mening, dat weinig specialismen zich zo goed lenen voor het inzichtelijk maken van de beginselen van de klinische farmacologie. Van mijn kant hoop ik de contacten te intensiveren door de mogelijkheden voor het lopen van keuzestages opnieuw te bezien.

Graag wil ik mijn ouders bedanken voor de mij geboden kansen. Helaas heeft mijn vader deze dag niet meer mogen beleven. Het feit, dat ik vandaag hier mag staan, heb ik in belangrijke mate aan zijn visie te danken. Aan zijn nagedachtenis wil ik deze rede dan ook opdragen.

Lieve Mariëtte, waar de anesthesiologie rust op vier pijlers, ben jij de vaste pijler in ons gezin. Samen met Judith en Saskia vorm jij het fundament, waarop ik altijd kan terugvallen. Ik ben jullie daarvoor buitengewoon dankbaar.

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Ik dank u allen voor uw belangstelling.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18: 536-550.
2. James AT, Martin AJP. Gas-liquid partition chromatography: the separation and micro-estimation of volatile fatty acids from formic acid to dodecanoic acid. *Biochem J* 1952; 50: 679-690.
3. Levy G. Mechanism-based pharmacodynamic modelling. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 356-358.
4. Danhof M. Farmacologie in spiegelbeeld. Inaugurele rede. Rijksuniversiteit Leiden, 11 april 1997.
5. Meyer H. Zur Theorie der Alkoholnarcose. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1899; 42: 109-118.
6. Overton E. Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Gustav Fischer, Jena, 1901.
7. Halsey MJ. A reassessment of the molecular structure-functional relationships of the inhaled general anaesthetics. *Br J Anaesth* 1984; 56: 9S-25S.
8. Hall AC, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective and non-stereoselective actions of isoflurane on the GABA^A receptor. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 906-910.
9. Lysko GS, Robinson JL, Casto R, Ferrone RA. The stereospecific effects of isoflurane isomers in vivo. *Eur J Pharmacol* 1994; 263: 25-29.
10. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367: 607-614.
11. Harris BD, Moody EJ, Basile AS, Skolnick P. Volatile anesthetics bidirectionally and stereospecifically modulate ligand binding to GABA receptors. *Eur J Pharmacol* 1994; 267: 269-274.
12. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschhoff N, Zorumski CF, Olney JW. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Medicine* 1998; 4: 460-463.

13. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 358-371.
14. Hudson RJ, Stanski DR, Saidman LJ, Meathe E. A model for studying depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental. *Anesthesiology* 1983; 59: 301-308.
15. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985; 62: 234-241.
16. Breimer LTM, Hennis PJ, Burm AGL, Danhof M, Bovill JG, Spierdijk Joh, Vletter AA. Quantification of the EEG effect of midazolam by aperiodic analysis in volunteers: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 245-253.
17. Ausems ME, Hug CC, Stanski DR, Burm AGL. Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology* 1986; 65: 362-373.
18. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995; 83: 8-12.
19. Vuyk J, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Griever GER, Olofsen E, Bovill JG. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 288-299.
20. Lee-Son S, Wang GK, Concus A, Crill E, Strichartz G. Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. *Anesthesiology* 1992; 77: 324-335.
21. Burm AGL, Vermeulen NPE, Van Kleef JW, De Boer AG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration: Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 191-203.
22. Veering BT, Burm AGL, Vletter AA, Van den Hoeven RAM, Spierdijk Joh. The effect of age on systemic absorption and systemic disposition of bupivacaine after subarachnoid administration. *Anesthesiology* 1991; 74: 250-257.

23. Veering BT, Burm AGL, Vletter AA, Van den Heuvel RPM, Onkenhout W, Spierdijk Joh. The effect of age on the systemic absorption, disposition and pharmacodynamics of bupivacaine after epidural administration. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 75-84.
24. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KHP, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*, 1997; 86: 10-23.
25. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33.
26. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 379-386.
27. Boer F, Bovill JG, Burm AGL, Mooren RAG. Uptake of sufentanyl, alfentanil and morphine in the lungs of patients about to undergo coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1992; 68: 370-375.
28. Kuipers JA, Boer F, Olofsen E, Olieman W, Vletter AA, Burm AGL, Bovill JG. Recirculatory and compartmental pharmacokinetic modelling of alfentanil in pigs: the influence of cardiac output. *Anesthesiology* 1999; 90: 1146-1157.
29. Van den Nieuwenhuyzen MCO, Burm AGL, Vletter AA, Stienstra R, Van Kleef JW. Epidural vs. intravenous infusion of alfentanil in the management of post-operative pain following laparotomies. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1112-1118.
30. Glass PSA. Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia – its mechanism and dosing. *Anesthesiology* 1998; 88: 5-6.
31. Van den Nieuwenhuyzen MCO, Engbers FHM, Burm AGL, Lemmens HJM, Vletter AA, Van Kleef JW, Bovill JG. Computer controlled infusion of alfentanil for postoperative analgesia: A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Anesthesiology* 1993; 79: 481-492.
32. Bol CJG. Concepts and modeling of synergistic pharmacodynamic drug-drug interactions. *Dissertatie. Universiteit Leiden*, 1999.
33. Spierdijk Joh. *Op N.A.P. Inaugurele rede. Rijksuniversiteit Leiden*, 19 februari 1971.

34. Bovill JG. Hemels geschenk. Inaugurele rede. Rijksuniversiteit Leiden, 6 december 1985.
35. Van Kleef JW. Met anesthesiologische precisie. Inaugurele rede. Rijksuniversiteit Leiden, 10 september 1993.

