



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Bij Kennis

Dahan, A.

Citation

Dahan, A. (2005). *Bij Kennis*. Faculty of Medicine, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/2462>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/2462>

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

Bij Kennis

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. Albert Dahan

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de anesthesiologie, in het bijzonder de (patho)fysiologie van de ademhaling
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 13 mei 2005

Mijnheer de Rector Magnificus,

zeer gewaardeerde toehoorders,

Geen vakgebied is zo nauw betrokken bij de regeling van onze ademhaling als de Anesthesiologie. De anesthesioloog neemt de ademhaling weg, en de anesthesioloog geeft de ademhaling weer terug. Een bovennatuurlijke prestatie. De anesthesioloog als adembenemende magiër. Maar niets is minder waar. De anesthesioloog brengt bij elke patiënt onder algehele anesthesie geneesmiddelen in het lichaam die een operatie mogelijk maken, die er voor zorgen dat de patiënt zonder herinnering en zonder onoverkomelijke schade de ingreep doorstaat. Het zijn diezelfde middelen die het vitale en in deze zin levensreddende ademregelsysteem verlammen of inactiveren. Ook is het de vanzelfsprekende taak van de anesthesioloog, zodra de chirurg zijn taak heeft volbracht en nog voor de patiënt *bij kennis* is, diezelfde ademhaling weer op gang te brengen. En, vergist u zich niet, ook de locoregionale anesthesie, zoals de spinale en epidurale anesthesie, in de volksmond de rugpenprik, laat het ademregelsysteem niet onberoerd. Enerzijds door de effecten op de ademspieren, anderzijds door het vrijkomen van anesthetica en pijnstillers in bloedbaan en hersenvocht. Voor een correcte beeldvorming aan het begin van mijn betoog: in mijn eigen ziekenhuis, het LUMC, vond in het jaar 2004 bijna 80% van alle operaties plaats onder algehele anesthesie.

Dames en heren, mijn oratie zal ingaan op het ademhalingsonderzoek binnen de Anesthesiologie, zoals u waarschijnlijk verwacht van een hoogleraar anesthesiologie met als aandachtsgebied 'de fysiologie en pathofysiologie van de ademregulatie'. Mijn oratie, 'Bij Kennis' getiteld, zal gericht zijn op de kennis die wij de afgelopen jaren, decennia hebben vergaard over het complexe samenspel tussen pijn, pijnstillers, anesthetica en ademhaling.

Anesthetica en opiaten: werking en bijwerking

Het gezaghebbende tijdschrift 'Scientific American' vat recent de belangrijkste bijeffecten van de anesthesie als volgt samen:¹

“Bijwerkingen van de anesthesie zijn legio, zoals bijvoorbeeld misselijkheid en braken, maar het is de demping van de ademhaling die potentieel letaal is”.

Het is duidelijk dat hier bedoeld wordt dat demping van de ademhaling door anesthetica en pijnstillers het leven van de patiënt kan bedreigen. Ondanks het feit dat de kennis betreffende de invloed van anesthesie en pijnstillers op de ademhaling een eerste voorwaarde is voor een geslaagde anesthesie, staat het onderzoek op het gebied van deze interactie nog in de kinderschoenen. De ademeffecten van slaapmiddelen en sterke pijnstillers, zoals de stoffen die tot de morfinegroep behoren zijn slecht beschreven en het onderliggende werkingsmechanisme is niet of nauwelijks bekend. We weten, recent onderzoek heeft dit duidelijk gemaakt, dat anesthetica en pijnstillers hun werking hebben via de interactie met specifieke eiwitten, ook wel receptoren genaamd. Die bevinden zich in de celwand van hersen- en zenuwcellen.² Maar welke eiwitten gemoeid zijn met de ademdepressie en hun locatie is grotendeels nog onbekend.

De anesthesiologie is dan ook een relatief jong specialisme en vooral in de vorige eeuw een vak van 'trial and error'. De hooggeleerde Van Kleef vertelde uitvoerig over de ontwikkeling van dit specialisme in zijn inaugurele rede in 1993.³ Het is zeker de moeite waard deze rede –al dan niet opnieuw– uit de kast te halen en door te lezen. Veel van de anesthetica en pijnstillers die wij vandaag de dag nog gebruiken, ik denk bijvoorbeeld aan lachgas, halothaan maar ook morfine, zijn het armamentarium van de anesthesioloog binnen geslopen zonder dat er sprake was van systematisch onderzoek. Ik doel hier natuurlijk op toxicologisch en farmacologisch onderzoek. Het is dan ook niet verwonderlijk dat het nog steeds mogelijk is om fundamenteel onderzoek te doen naar de effecten van deze oude geneesmiddelen. En dit geldt niet alleen voor de effecten op de ademhaling maar ook voor de effecten op andere gebieden zoals de pijnbestrijding en de anesthesie- of slaapdiepte. Dit geldt bijvoorbeeld voor morfine. Morfine werd in 1806 voor het eerst door de Duitse apotheker Sertürner geïsoleerd uit opium en wordt sinds het begin van de jaren 50 van de vorige eeuw op grote schaal geproduceerd. Pas in het jaar 2000 hebben wij in ons laboratorium voor het eerst aangetoond dat het werkingsmechanisme van morfine in man en vrouw verschilt.⁴ Bijna twee honderd jaar na de eerste productie van morfine. Retrospectief is

¹ Onderzoek in vrijwilligers laat zien dat in de vrouw de morfinepotentie een factor twee groter is dan in de man (C_{50} een factor twee kleiner; zie ref. 4). Dit is in overeenstemming met de observatie dat de morfineconsumptie in postoperatieve vrouwelijke patiënten 30% minder is dan in mannelijke patiënten (Miaskowski & Levine, Pain Forum 1999; 8: 23-44). Er zijn ver-

onze bevinding zeker niet verwonderlijk gezien de grote hormonale verschillen tussen mannen en vrouwen, en tevens als we ons realiseren dat pijn en pijnbestrijding belangrijke hormonale componenten kennen. Toch blijft het verbazingwekkend. In deze tijd van strikte richtlijnen voor de ontwikkeling en het gebruik van nieuwe medicijnen en 'evidence based medicine' kunnen wij dat ons bijna niet voorstellen. Toch is hier een kleine kanttekening noodzakelijk. Tot diep in de vorige eeuw werd geneesmiddelenonderzoek in vrouwen als zeer lastig beschouwd. De natuurlijke hormonale variaties bij de vrouw kunnen het onderzoek wel eens nadelig beïnvloeden en het testen van geneesmiddelen op de vroege foetus moet te allen tijde voorkomen worden. Pas in 1993 kwam de Food and Drug Administration, de FDA, de Amerikaanse instantie betrokken bij de regelgeving betreffende het gebruik en onderzoek van geneesmiddelen, met een uitspraak dat het onderzoek van nieuwe geneesmiddelen in beide seksen moet worden uitgevoerd.⁵ Het verzoek van de FDA heeft dan ook terecht maar veel te laat tot een hausse aan onderzoek in de vrouwelijke populatie geleid.[†]

schillende hypothesen over de mogelijke oorzaak van deze grote verschillen tussen mannen en vrouwen zoals sekseverschillen in μ -opioïd-receptor- distributie en receptoraffiniteit of verschillen in de centrale verwerking van pijn en pijnstilling (zie ook: Zubieta et al. J Psychiatry 1999; 156: 842-848; Kim et al. Pain 2004; 109: 488-496; Fillingim et al. J Pain 2005; 6: 159-167).

[†] Niet alleen farmacologisch onderzoek in de vrouw blijft relatief onderbelicht, ook onderzoek in kinderen en ouderen blijft achter.

Het ‘Pickwick’ syndroom

Doordat slaapmiddelen en pijnstillers die wij gebruiken de ademhaling negatief beïnvloeden zal het u dan ook niet verwonderen dat er zich problemen met patiënten kunnen voordoen. Gelukkig uiterst zelden fatale problemen. Veelal betreft het patiënten met een specifieke onderliggende aandoening zoals patiënten met frequente bovenste luchtweg obstructies tijdens de slaap, het zogenaamde obstructief slaap apneu syndroom of OSAS. De obstructies worden veroorzaakt door een blokkade van de bovenste luchtweg tijdens de slaap door de tong en ander zacht weefsel in de keelholte. Obstructies komen vaker voor bij heftige snurkers en bij patiënten met overgewicht. Uiteindelijk kan dit leiden tot het zogenaamde Pickwick syndroom. De naam van het Pickwick syndroom komt van het personage Joe in de roman ‘The Pickwick Papers’ van Charles Dickens.⁶ Joe heeft morbide obesitas (in gewoon Nederlands hij is heel veel te dik) en dit leidt bij hem tot frequente nachtelijke bovenste luchtwegobstructies. De obstructies leiden tot zuurstoftekort in het bloed, immers normaal ademen is niet meer mogelijk. Uiteindelijk wordt het brein van Joe door het zuurstoftekort geprikkeld om wakker te worden, om de obstructie op te heffen en het zuurstoftekort door een korte periode van hyperventilatie tegen te gaan. Overdag is Joe suf, lethargisch door het slaaptekort maar vooral door het nachtelijke zuurstoftekort. En ook heeft Joe een rood gelaat door de stapeling van koolzuur in het lichaam. Na de toediening van morfine zijn OSAS patiënten niet meer in staat de obstructie van hun luchtwegen afdoende snel te couperen, zodat de obstructies langer aanhouden. Het gevolg hiervan is de verdere afname van de zuurstofconcentratie in het bloed (hypoxie) en de stapeling van koolzuur. Het is voornamelijk het episodische karakter van het zuurstoftekort dat schadelijk is voor het lichaam. Het gevolg van de episodische hypoxie kan de ontwikkeling –op korte en lange termijn– van min of meer ernstige complicaties zijn, bijvoorbeeld aan hart en longen –ik denk hierbij aan ritmestoornissen, hoge bloeddruk en ischaemie. Maar ook raakt de wondgenezing verstoord en de algemene genezing van de patiënt duurt langer. Om de groep OSAS patiënten beter te kunnen bewaken en te behandelen worden ze in ons ziekenhuis na hun operatie opgenomen op de zogenaamde PACU, de door de afdeling anesthesiologie geleide ‘Post Anesthesia Care Unit’, gericht op intensieve bewaking gedurende de eerste 24 uur na een operatie. Door de forse toename van het aantal patiënten met overgewicht zou het mij niet verbazen dat onze PACU in de toekomst voornamelijk bezet zal worden door patiënten met extreem overgewicht en OSAS. In de Amerikaanse ziekenhuizen is deze trend al jaren duidelijk zichtbaar. Maar een mogelijkheid om de PACU te omzeilen is de toepassing van een masker dat via een luchtstroom een continue druk op de bovenste luchtweg uitoefent zodat deze openblijft, het zogenaamde CPAP masker. Dit hoeft niet *per se* op de PACU plaats te vinden maar kan ook op de afdeling geschieden. Veelal beschikken OSAS patiënten over zo’n masker maar het zijn juist de niet onderkende OSAS patiënten die uiteindelijk in de problemen kunnen raken. Amerikaanse schattingen gaan uit van 1 op de 5 mensen

die aan OSAS leiden.⁷ Nederlandse schattingen gaan in de richting van 1 op de 10 tot 1 op 15 mensen. Hier ligt dan ook een belangrijke taak voor de anesthesioloog om juist deze patiënten preoperatief te diagnosticeren. In onze eigen preoperatieve screeningspolikliniek zijn we hier al enige tijd mee bezig om middels een specifieke vragenlijst deze patiënten er uit te pikken en indien noodzakelijk door te verwijzen.

Sedatie en pijnstilling door de niet-anesthesioloog

Dat ademproblemen veroorzaakt door slaapmiddelen en pijnstillers niet alleen een probleem zijn van de anesthesioloog leren we uit de volgende anekdote. In 1998 was ik op bezoek bij een collega en bevriend anesthesioloog Jim Robotham in het Hammersmith ziekenhuis in Londen. Tijdens mijn bezoek werd Jim weg geroepen; er bleek een 50-jarige dame die een gastroscopie onderging te zijn overleden. Een gastroscopie is een procedure waarbij de maag wordt bekeken met behulp van een onderzoeksbuis. De gastroenteroloog had haar tijdens de procedure de sterke pijnstiller fentanyl en het slaapmiddel midazolam toegediend. Door de sterke externe prikkel, de buis in de keel, bleef de patiënt ademen. Echter toen de onderzoeksbuis van de gastro-enteroloog het begaf en de arts een nieuwe buis uit een aanliggende kamer ging halen, verdween de prikkel tot ademen en na circa 10 min –zolang bleven de arts en zijn assistente weg– bleek de patiënte overleden. Deze dramatische gebeurtenis zal de anesthesiologen onder ons niet verwonderen. De kennis van de niet-anesthesioloog omtrent de effecten van pijnstillers en slaapmiddelen op de ademhaling is zeer beperkt. Het probleem zoals ik hier heb geschetst is zeker geen uitzondering. Gezien het feit dat enerzijds de behoefte aan pijnstilling en sedatie in de toekomst fors zal toenemen maar anderzijds er een relatief tekort zal zijn aan anesthesiologen, zal sedatie en pijnstilling door niet-anesthesiologen en mogelijk zelfs door niet-artsen in de toekomst eerder regel dan uitzondering zijn. Ik denk hierbij aan de patiënt op de eerste hulp, de patiënt die voor een diagnostische ingreep komt, de patiënt die de tandarts bezoekt, enzovoort, enzovoort. Het is in het algemeen belang dat een ieder, arts of verpleegkundige, die zich bezig houdt met de toediening van slaapmiddelen en pijnstillers terdege de werking en bijwerkingen van deze middelen kent, in staat is de patiënt afdoende te monitoren, bijvoorbeeld met een machine die de slaapdiepte meet, en in staat is in geval van een probleem juist en snel te handelen. Een specifieke opleiding voor deze zorgverleners is dan ook nodig. De anesthesioloog met kennis van de regeling van de ademhaling is de eerste en mogelijk zelfs de enige die een dergelijk opleiding kan bieden.

Ook buiten het ziekenhuis kan medicijngebruik fatale gevolgen hebben, zoals wij regelmatig in de pers kunnen lezen.⁸ Gefundeerd Amerikaans onderzoek geeft aan dat in een klein (maar niet onbelangrijk) deel van de gevallen van onbedoeld overlijden na gebruik van regulier voorgeschreven geneesmiddelen het gaat om slaapmiddelen of potente morfineachtige pijnstillers zoals fentanyl.⁹ Te hoge dosering, verkeerde medicijncombinaties of medicijngebruik in combinatie met alcoholgebruik zijn de aanleiding tot dit onbedoelde overlijden. Een voorbeeld van een gevaarlijke geneesmiddelencombinatie is die tussen buprenorphine en benzodiazepines, een groep slaapmiddelen waartoe bijvoorbeeld ook valium behoort. Buprenorphine is een potente pijnstiller die wereldwijd steeds vaker wordt voorgeschreven ter vervanging van methadon in de behandeling van heroïneverslaving.¹⁰ Het heeft evidente voorde-

len boven methadon en voldoet goed in zogenaamde afkickprogramma's. Buprenorphine heeft relatief beperkte ademdeprimerende effecten; het kent een zogenaamd plafondeffect of in het engels 'ceiling effect', waardoor maximale ademdepresie zich niet voordoet.¹⁰ Echter dit plafondeffect verdwijnt indien buprenorphine wordt ingenomen in combinatie met een slaapmiddel. Omdat de combinatie veelvuldig wordt voorgeschreven zal het u dan ook niet verbazen dat de literatuur recentelijk tal van beschrijvingen geeft van de gevolgen van deze dodelijke combinatie.¹⁰

Gezien de ernst van de problematiek is het verbazingwekkend dat het aantal onderzoeksgroepen binnen de mondiale anesthesiologie dat zich systematisch bezig houdt met het bestuderen van de effecten van anesthesie en pijnstilling op de regeling van onze ademhaling op de vingers van één hand te tellen is. En in Nederland zijn wij in Leiden de enige afdeling Anesthesiologie die de ademregulatie bestudeert. Ik heb hier geen goede verklaring voor behalve dat het goed meten van de ademhaling een complexe en vaak tijdrovende bezigheid is. Mogelijk vergt het te veel investering alvorens er sprake is van publiceerbaar resultaat. Ik ben van mening en naar ik hoop u ook aan het einde van mijn betoog dat dit onderzoeksgebied een centrale plaats zou moeten innemen binnen de anesthesiologie.

De bestudering van onze ademhaling is van alle tijden. Als voorbeeld, de beschrijving van twee ernstig zieke patiënten circa 2000 jaar geleden zoals opgetekend in de Talmoed.¹² De Talmoed is het op schrift gestelde uitgebreide commentaar van tientallen rabbijnen op de joodse mondelinge leer. Het is een wetenschappelijk journaal *avant la lettre*. Het omvat discussiepunten over alle denkbare onderwerpen met inherent alle teksten van de commentatoren, we zouden tegenwoordig van referenten spreken. De beide patiënten die beschreven worden liggen op hun sterfbed, maar hun stervensproces wordt ernstig verstoord doordat de ademhaling wordt gestimuleerd. Bij de een is dit door het geluid van houthakkers die in de buurt van het huis van de oude man hard aan het werk zijn; bij de ander is dit door de geur van de ganzenveren in zijn kussen. In beide gevallen is er sprake van externe stimulatie van de ademhaling die het stervensproces onmogelijk maakt. Het is duidelijk, dit zijn twee patiënten die het spiegelbeeld zijn van de dame in het Hammersmith ziekenhuis. Terwijl de ademhaling van deze twee patiënten wordt aangezet door ongewenste externe prikkels, is bij de arme dame in het Hammersmith het omgekeerde het geval, afwezigheid van *gewenste* externe prikkeling om haar ademhaling aan de gang te houden.

Fysiologie van de regeling van de ademhaling

Voor de verdere voortgang van mijn betoog is een fysiologische les noodzakelijk. Ik zal proberen het kort en simpel te houden. Ons lichaam heeft een continue behoefte aan zuurstof, de brandstof die nodig is voor de productie van energie. Daarnaast moeten afvalstoffen, zoals koolzuur, worden afgevoerd. Onze longen hebben de belangrijke taak de opname van zuurstof en de afgifte van koolzuur te garanderen. De aansturing van onze longen vindt plaats via een systeem dat gebruik maakt van twee sensoren. Een sensor vinden we in de hals, ter plekke van de splitsing van de halsslagader in een klein orgaantje, het glomuslichaampje. De locatie van het orgaantje is dusdanig strategisch dat het ook wel de waakhond van onze hersenen wordt genoemd. Deze perifere sensor reageert direct indien te weinig zuurstof (hypoxie) het normale functioneren van de hersenen dreigt te verstoren.[‡] De tweede sensor vinden we in de hersenstam. Deze centrale sensor is gevoelig voor koolzuur en bewaakt net als de perifere sensor onze hersenen. Worden de perifere en centrale sensoren geactiveerd door bijvoorbeeld een tekort aan zuurstof in het lichaam of een teveel aan koolzuur in het bloed dan leidt dit direct tot een toename van de ademhaling. We gaan hyperventileren. Met als gevolg dat de zuurstofopname en koolzuurafgifte via de longen stijgen. Het is ironisch dat vooral deze twee sensoren uiterst gevoelig zijn voor de effecten van anesthetica en pijnstillers. Anesthetica en met name de inhalatieanesthetica zoals halothaan, isofluraan en sevofluraan, schakelen de perifere sensor uit; pijnstillers schakelen de centrale sensor uit.

Ons lichaam is een tweede ademregelsysteem rijk, het zogenaamde gedragsgebonden regelsysteem. Dit systeem past onze ademhaling aan aan het dagelijkse leven. Het zorgt ervoor dat we kunnen praten, zingen, een blaasinstrument bespelen, duiken, hardlopen, en nog veel meer. Dit regelsysteem wordt niet gestuurd door de gaswaarden in het bloed maar door onze eigen vrije wil en staat ons bijvoorbeeld toe, al is het niet voor lang, onze adem in te houden. Ook emotie, pijn en uitwendige prikkels als geluid, geur, visuele stimuli beïnvloeden via dit systeem onze ademhaling op een soms complexe en onvoorspelbare wijze.[§] Een aantal voorbeelden heb ik al gegeven.

[‡] De zuurstofsensor in het glomuslichaampje bevindt zich in de type 1 glomuscellen. Het specifieke mechanisme van de zuurstofsensing is nog onbekend maar hoogstwaarschijnlijk gerelateerd aan (zuurstofgevoelige) kaliumkanalen in de membraan van de type 1 cel (bijv. TASK-1 kanalen). Hypoxie (zuurstoftekort) leidt tot sluiting van het kaliumkanaal en depolarisatie van de cel en influx van Ca^{2+} ionen. Mogelijk spelen ook vrije zuurstofradicalen (reactive oxygen species, ROS) een modulerende rol in dit proces. Alternatieve zuurstofsensoren zijn membraangebonden eiwitten als NADP, of specifieke complexen van de ademhalingsketen in de mitochondriën (zie ook beide publicaties in ref #26).

[§] De activatie van gedragsgebonden ademregulatie heeft grote consequenties voor het onderzoek naar de effecten van farmaca op de regeling van de ademhaling. Wij hebben in vrijwilligers aangetoond dat audiovisuele stimulatie de depressie van het glomuslichaampje door inhalatieanesthetica effectief en volledig opheft. In tegenstelling, pijn heeft geen effect op de door inhalatie-

anesthetica veroorzaakte depressie van de perifere sensor (zie refs. 20 en 21). Deze bevindingen geven aan dat het specifieke protocol van groot belang is wanneer de effecten van anesthetica op de ademregulatie worden bestudeerd. Kleine verschillen in protocol kunnen grote effecten hebben op de uitkomst van de studie. Stimulatie van proefpersonen tijdens deze studies leidt tot activatie van het gedragsgebonden ademregelsysteem en leidt ertoe dat correcte bestudering van het chemische regelsysteem onmogelijk wordt. Met name de Canadese anesthesioloog Richard Knill heeft zich in het begin van de jaren 1990 ingezet voor een juiste interpretatie van resultaten van onderzoek betreffende de effecten van inhalatieanesthetica op de chemische regeling van de ademhaling. Hij ondervond (ten onrechte) veel weerstand tegen zijn opstelling (zie ook de briefwisseling in Anesthesiology: Knill. *Interpreting low-dose anesthetic effects on the ventilatory response to hypoxemia: facts, findings, and fanciful formulations*. Anesthesiology 1994; 81: 1087-1090). Helaas heeft hij zijn gelijk door zijn voortijdig overlijden niet meer mogen meemaken. Richard Knill overleed in 1995 op 54-jarige leeftijd.

Pathofysiologie van de ademregulatie: vroege *versus* late postoperatieve fase

Ons lichaam kent weinig overbodige luxe. Sensoren die een tekort aan zuurstof meten zijn er dan ook niet voor niets. U zult zich nu natuurlijk direct afvragen: komt zuurstoftekort (hypoxie) vaak voor en misschien een nog relevantere vraag, komt het ook bij mij voor? Het antwoord op die vraag is voor u persoonlijk niet makkelijk te geven. Bent u een bergbeklimmer en stijgt u tot grote hoogte dan zal bij u de zuurstofconcentratie in het bloed sterk dalen indien u geen extra zuurstof inademt. Mijn collega Jaap Vuyk beklimt momenteel de Cho Oyu, een berg van 8201 m in Tibet vlak naast de Mount Everest gelegen. Jaap bevindt zich op dit moment op de berg zonder extra zuurstof. Zijn perifere sensoren maken overuren en hij is in een continue staat van hyperventilatie. Dat dit geen gezonde situatie is laat zich raden. Hooggebergteziekte met als uiting long- of hersenoedeem ligt ten grondslag aan de combinatie van zuurstoftekort en de door de hyperventilatie veroorzaakte daling van de koolzuurconcentratie in het bloed. Gelukkig heeft Jaap medicamenteuze voorzorgsmaatregelen genomen om de kans op hooggebergteziekte te minimaliseren. Hij slikt het middel Diamox, een middel dat hooggebergteziekte moet voorkomen, mede in het kader van onderzoek naar het effect van hypoxie op het functioneren van de hersenen. Dit onderzoek wordt niet alleen op de berg maar ook deels in ons ademhalingslaboratorium uitgevoerd. Immers in ons laboratorium kunnen we de samenstelling van de inademenslucht zoals op de berg precies nabootsen.

Een pathofysiologisch of abnormaal tekort aan zuurstof doet zich verder bij verschillende patiëntengroepen voor. Belangrijk voor de anesthesioloog is het feit dat vrijwel alle anesthetica en zonder uitzondering alle morfineachtige pijnstillers het normale functioneren van de ademregulatie verstoren of zelfs onmogelijk maken. Dit gegeven hangt als een zwaard van Damocles boven het hoofd van de patiënt die een krachtige morfineachtige pijnstiller krijgt toegediend. De sensoren zijn uitgeschakeld, de ademhaling is minder dan normaal met als gevolg dat de zuurstofconcentratie in het bloed daalt en koolzuur stapelt. De helaas te vroeg gestorven Canadese anesthesioloog Richard Knill vroeg zich in 1982 al af 'are the watchdogs sleeping?' doelend op de inactivatie van de perifere sensoren na algehele anesthesie.¹³ Natuurlijk zal niet iedere patiënt door de inactivatie van de sensoren in de problemen raken. Pijn en stress gaan de negatieve effecten van pijnstillers tegen en zorgen door ademstimulatie dat zuurstoftekort en koolzuur stapeling worden tegen gegaan. Toch zijn er omstandigheden die het evenwicht tussen ademdepressie en ademstimulatie verstoren. Een overdosis morfine of andere opiaten is een van de oorzaken van een ernstige verstoring tussen ademdepressie en ademstimulatie. Minder grote problemen komen veel vaker voor. Onderzoek uit onze eigen kliniek als ook recente studies in het gerenommeerde tijdschrift de 'British Journal of Anaesthesia' laten zien dat 20 tot 30% van de patiënten in de eerste uren na een operatie, de direct postoperatieve fase, één of meerdere episoden meemaakt van zuurstoftekort na de toediening van morfine.¹⁴ Dit getal halveert

indien de pijnstilling via een patiënt gestuurde techniek of via een epidurale techniek wordt toegepast. Ernstige ademproblemen, die een interventie noodzakelijk maken, deden zich voor in circa 1 % van de gevallen.

In de eerste twee tot vijf nachten na een ingrijpende of grote operatie, de laat postoperatieve fase, komen bij zelfs 80% van de patiënten tijdens de slaap één of meerdere perioden van mild tot ernstig zuurstoftekort voor vaak geassocieerd met versnelling van de hartfrequentie en in een enkel geval met zuurstofgebrek (ischaemie) van het hart.¹⁴ Opvallend is dat deze late effecten niet gerelateerd zijn aan een specifieke vorm van pijnstilling. Terwijl de effecten van anesthetica en opioïden verantwoordelijk worden gehouden voor de ademproblemen in de direct postoperatieve fase zijn de laat postoperatieve problemen tevens toe te schrijven aan de verstoring van de slaaparchitectuur (met een sterke toename van de droomslaap), aan atelactase of verkleving van de longen (dit kan tot een week na de operatie aanhouden), aan veranderingen van het dag-nacht ritme, en tenslotte aan het optreden van postoperatieve stress en ontsteking. Dit laatste leidt tot een toegenomen zuurstofbehoefte.

Wie postoperatief in de ademproblemen zal raken kunnen we nu slecht voorspellen; hier is preoperatieve diagnostiek en farmacogenetisch onderzoek voor nodig. Het is wel duidelijk dat specifieke patiëntenpopulaties een verhoogd risico hebben. We kennen intussen de OSAS patiënt. Verder denk ik aan de patient met longproblemen als COPD. En patiënten aan de beide extremen van de leeftijdsas (de pasgeborenen en de oudere patiënten) en patiënten aan beide extremen van de gewichtsas met als uitersten patiënten met een 'body mass index' van 30 of hoger en de cachectische oncologische of anderszins ondervoede patiënten.

De angst voor de ademdeprimerende effecten van krachtige pijnstillers heeft er bij sommige anesthesiologen toe geleid de pijnstilling in de postoperatieve fase inadequaat te regelen. In het bijzonder in de Verenigde Staten is deze angst zo groot dat krachtige morfineachtige pijnstillers in de direct postoperatieve fase veelal achterwege worden gelaten. Angst is een slechte raadgever, zeker als deze gevoed wordt door de afwezigheid van kennis over de regeling van de ademhaling en de invloed die pijnstillers hebben. En, onvoldoende pijnstilling is niet minder gevaarlijk dan zonder kennis pijnstillers toe te dienen. De ASA, de Amerikaanse Organisatie van Anesthesiologen, schat dat bij 60 tot 70% van de Amerikaanse postoperatieve patiënten de pijnstilling slecht tot zeer slecht geregeld is. Nederlandse cijfers zijn niet voorhanden en hoewel ik ervan overtuigd ben dat onze cijfers veel gunstiger zijn dan de Amerikaanse, zullen ze nog steeds niet optimaal zijn.

De vloek van Ondine

Het is een misverstand om te denken dat alleen de toediening van geneesmiddelen rond een operatie leidt tot problemen met onze ademhaling. Ook chirurgische schade kan aanleiding zijn tot ernstige postoperatieve ademproblemen. Zo zag ik zelf recent een jonge patiënte die na een operatie aan de bovenste nekwehvels alle tekenen vertoonde van de 'vloek van Ondine'.¹⁵ De naam van de aandoening komt van de Germaanse waternimf Ondine, die na te zijn afgewezen door haar sterfelijke echtgenoot hem al zijn automatische functies ontnam. Elke ademteug moet nu op commando genomen worden: adem in, adem uit. Zoals u zult begrijpen, toen de man in slaap viel stakte zijn ademhaling en hij overleed. *Onze* patiënte vertoonde een zeer afwijkend adempatroon met langdurige perioden van afwezige ademhaling. Stimulatie van de ademhaling met koolzuur had geen enkel effect op dit adempatroon. Pas na aansporing nam ze normale en effectieve ademteugen. Gezien het feit dat haar ademhaling 's nachts vrijwel geheel afwezig was en de koolzuurstapeling in het bloed tot een verlaagd bewustzijn leidde is deze dame verder veroordeeld tot nachtelijke beademing gedurende haar hele leven. Een curatieve therapie voor deze aandoening is er niet; de oorzaak ligt hoogstwaarschijnlijk in de destructie van de centrale sensoren in de hersenstam. Opvallend is dat deze aandoening sterk lijkt op het effect van morfine: inactivatie van de centrale sensoren en verergering van de ademproblemen tijdens de slaap.

De Leidse traditie

De Leidse Universiteit kent een lange traditie op het gebied van de bestudering van de regeling van de ademhaling. Het begint in de jaren '50 van de vorige eeuw in het gebouw Fysiologie aan de Wassenaarsweg met de fysioloog en pionier Jacob Riedstra. Riedstra werkte aan een dierexperiment dat in staat zou zijn de centrale chemo-sensoren functioneel te scheiden van de perifere sensoren. Het belang hiervan zal intussen u niet ontgaan. Scheiding van deze twee sensoren vergroot niet alleen ons inzicht in de fysiologie maar geeft ons ook de mogelijkheid de effecten van geneesmiddelen op de twee systemen afzonderlijk te testen. De weg naar een geslaagd experiment bleek echter lang, frustrerend lang. Na jaren werk is de functionele scheiding tussen de twee sensoren uiteindelijk mogelijk door een slagader in de nek (de arteria vertebralis) van bloed te voorzien via een kunstlong. Riedstra publiceerde zijn bevindingen in 1963 in de *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*, een tijdschrift dat al lang verdwenen is, om in 1964 te promoveren bij Prof. J.W. Duyff.¹⁶ Na het overlijden van Riedstra werd het experiment verfijnd door Riedstra's opvolger Aad Berkenbosch. De artificiële hersenstam perfusie of ABP (naar het engelse 'artificial brainstem perfusion') bleek een betrouwbare methode om complexe vraagstellingen op te lossen. Bijvoorbeeld, Berkenbosch en zijn collega DeGoede, die zich in de jaren '80 aansloot bij de onderzoeksgroep, onderzochten het effect van zuurstof op de ademhaling. Terwijl we intussen weten dat zuurstoftekort de perifere sensor activeert met als gevolg hyperventilatie, bleek zuurstoftekort in de hersenen (we spreken van centrale hypoxie) te leiden tot een afname van de ademhaling; we noemen dit fenomeen: hypoxische ventilatoire depressie.¹⁷ Dit fenomeen lijkt tegenstrijdig met de behoefte aan een toegenomen zuurstofopname gedurende perioden van zuurstoftekort. Waarschijnlijk is dit centrale fenomeen een evolutionair overblijfsel van ons bestaan in het water. De afname van ademhaling maar ook de hartactiviteit lijken sterk op de duikreflex van zeezoogdieren. Het is ook een reflex die van belang is voor de foetus die leeft in een zee van vruchtwater. Immers, *in utero*, in de baarmoeder, zijn wij volledig afhankelijk van het zuurstofaanbod van onze moeder. Doet zich bij de moeder een afname in dit aanbod voor, bijvoorbeeld doordat de moeder ziek is, rookt of 's nachts obstrueert of doordat de doorbloeding van de moederkoek minder wordt, dan zal de foetus geen behoefte hebben aan extra ademactiviteit. Want dit zal in de baarmoeder niet leiden tot een toename van de zuurstofopname via de longen. De foetus zal trachten zijn of haar zuurstofverbruik te verminderen door juist minder adem en algemene activiteit te vertonen."

" In pasgeborenen overheerst de hypoxische ventilatoire depressie gedurende perioden van zuurstoftekort. Dit kan leiden tot apneu (stoppen van de ademhaling) en cyclisch ademen. Pas na een aantal dagen postpartum worden de perifere sensoren geactiveerd. Bij volwassenen veroorzaakt hypoxie een hyperventilatoire respons gevolgd door hypoxische depressie. Dit leidt tot de karakteristieke bifasische respons. Wordt de eind-expiratoire koolzuurconcentratie constant gehouden dan leidt de initiële hypoxische hyperventilatoire respons tot een verdubbeling van de ademhaling; de hypoxische depressie doet de ademhaling vervolgens dalen tot circa 25-30% boven het uitgangsniveau.

Natuurlijk zijn de experimenten zoals uitgevoerd door Riedstra en Berkenbosch onmogelijk uit te voeren in de mens. Toch bleek de scheiding van centrale en perifere sensoren ook in de mens mogelijk zonder de noodzaak van complexe en invasieve ingrepen. In de jaren 1970, 1980 werd in Stanford en later in Los Angeles een niet invasieve computer-gestuurde techniek ontwikkeld door Bellville en Swanson. Deze techniek maakt het mogelijk de activiteit van beide chemo-sensoren in de mens te scheiden.¹⁸ Door middel van de Dynamische Eind-Expiratoire Aandrijvingstechniek (in het engels 'the Dynamic End-tidal Forcing' technique) bleek dit mogelijk op zeer eenvoudige en verrassend betrouwbare wijze. Een zee van mogelijkheden openbaarde zich. De kip met de gouden eieren was geboren. De techniek werd midden jaren '80 naar Leiden gehaald door Berkenbosch en DeGoede.

Zelf ging ik op een goede, koude dag in november 1986 op weg naar wat ik dacht een sollicitatiegesprek bij Prof. Spierdijk, het toenmalige hoofd van de afdeling Anesthesiologie in het AZL; een sollicitatiegesprek voor een opleidingsplaats in de anesthesiologie. Ik was net afgestudeerd en vol goede moed met het idee dat ik alras in de kliniek aan de gang kon gaan. Maar ik bleek om een geheel andere reden te zijn uitgenodigd. Berkenbosch en DeGoede hadden contact gezocht met Spierdijk. Ze zochten een assistent in opleiding, een AIO, een promovendus nieuwe stijl, die de effecten van anesthetica met behulp van de nieuwe techniek zou bestuderen in de mens. Mijn gesprekspartners tijdens het sollicitatiegesprek waren Spierdijk, Bovill, Van Kleef en DeGoede en ik moest na een kort gesprek –ik denk dat het al met al niet meer dan 10 tot 15 min duurde– een beslissing nemen of ik deze onderzoeker/promovendus wilde worden. Verschillende gedachten gingen door mijn hoofd. Dat kunt u zich voorstellen. Maar, na enige aarzeling weliswaar, heb ik toegestemd. Pas veel later heb ik beseft dat dat korte gesprek een alles bepalend moment in mijn carrière en mogelijk zelfs mijn leven is geweest. In januari 1987 begon ik als een van de eerste Leidse AIO's aan het onderzoek. En zoals dat dan gaat, de onderzoekers onder ons weten dat, het onderzoek ging een eigen leven leiden en de bestudering van anesthetica is er toen althans niet van gekomen. Na drie en een half jaar werd het onderzoek door mij voltooid,¹⁹ en ik ging vervolgens in 1990 in opleiding tot anesthesioloog. Twee jaar later, in het tweede jaar van mijn opleiding, hervatte ik het onderzoek en startte een serie experimenten naar de effecten van anesthetica op de ademregulatie, een serie die vandaag de dag nog loopt,^{4,20-23} een duidelijke aanwijzing van het klinische belang van dit onderzoek.

Pre-operatieve screening

Het onderzoek zoals wij dat op dit moment uitvoeren kent verschillende facetten. Een belangrijke lijn is het bestuderen van het gewilde effect van pijnstillers tegenover het ongewilde effect en onderliggende mechanismen boven water halen. (Het zal u intussen niet zijn ontgaan, het gewilde effect is de pijnstilling zelf, het ongewilde effect zijn de bijwerkingen met als voornaamste de soms levensbedreigende ademdepressie.) We doen dit onderzoek tegen de achtergrond van de genetische 'make-up' van de patiënt. Het doel van dit farmacogenetisch onderzoek is gericht op het verkrijgen van inzicht in welke genen betrokken zijn bij de pijnstilling en welke betrokken zijn bij de ademdepressie. In eerste instantie richtten wij ons op het morfinegen, het μ -opioid receptor-gen.²³ Ons onderzoek toonde voor het eerst onomstotelijk aan dat dit gen de bron is van zowel pijnstilling als ademdepressie. Het produceren van een morfineachtige pijnstiller die adequate pijnstilling geeft maar zonder bijwerkingen is, volgens sommigen de heilige graal van de ademhalingsfarmacologie, lijkt dan ook onmogelijk. Opvallend is dat ons onderzoek verder aantoonde dat een kleine verandering of mutatie in het morfinegen (voor de kenners: een puntmutatie ter plekke van de 118^{de} nucleotide) het pijnstillende effect van sommige morfineachtige stoffen sterk doet afnemen terwijl het ademdeprimerende effect in zijn volle hevigheid blijft bestaan.²³ Opvallend en verontrustend, immers patiënten met deze mutatie zullen hoger gedoseerd moeten worden alvorens adequate pijnstilling mogelijk is en de mutatie komt in 20 tot 30% van de westerse bevolking voor. Het ligt voor de hand om aan te nemen dat dit de overigens gezonde patiënten zijn bij wie zich postoperatieve ademproblemen voordoen. Dit is vooralsnog onbekend.

Om meer inzicht te krijgen in deze materie zal het nodig zijn patiënten preoperatief genetisch te screenen. Iets dat vandaag de dag alleen experimenteel mogelijk is maar wat in de toekomst gemeengoed zal zijn: het preoperatief screenen op het gen voor morfinegevoeligheid, maar ook op andere genen. Naast het morfinegen zijn ook andere genen betrokken bij de ontwikkeling van pijn en de stress die door chirurgisch trauma wordt veroorzaakt. Een opvallend voorbeeld is het melanocortine-1 receptor gen.²³ Een disfunctioneel gen komt bij circa 60% van de roodharige mensen voor. Onderzoek in ons laboratorium in een groep roodharige jonge vrijwilligers liet twee opvallende zaken zien: enerzijds verdraagt deze groep meer pijn, anderzijds werken pijnstillers als morfine veel effectiever.^{23,24} Beide bevindingen wijzen er op dat het melanocortine gen antimorfine-achtige activiteit vertoont. Een voorbeeld van de balans in ons lichaam tussen een systeem gericht op endogene pijnstilling door endogene morfineachtige stoffen als endorfine en endo-morfine en een antagonistend systeem aangestuurd door het melanocortine gen. Verstoring van deze balans zou mogelijk aan de basis kunnen liggen van complexe pijnsyndromen.

De omarming van de genetica door de anesthesioloog is binnen onze afdeling een feit. Het belang van de farmacogenetica ligt in de individualisering van de therapie en dus ook de anesthesie en het ontrafelen van de genetica van pijn, pijnstilling en bijwerking. Gezien de complexiteit van de materie lijkt het op dit moment echter te optimistisch om te geloven dat wij op korte termijn een volledig inzicht zullen krijgen in de genetica van pijn en pijnstilling. Een belangrijke stap in die richting is echter al gezet met onze observatie van sekseverschillen in pijnstilling –ik heb dit fenomeen al eerder genoemd. Morfine is beter in staat de pijn te stillen in de vrouw dan in de man.⁴ De oorzaak van dit fenomeen is mogelijk gelegen in subtile verschillen in de morfinereceptoren in de mannelijke en vrouwelijke hersenen. Maar waarom vrouwen meer baat hebben bij morfine lijkt vooralsnog onbekend maar is hoogstwaarschijnlijk gerelateerd aan de noodzaak van een optimale pijnstilling als voorwaarde voor een adequaat functionerende voortplanting.²⁵

Antioxidanten als preoperatieve therapie

Een recente belangrijke ontdekking in ons laboratorium is de observatie dat de toediening van antioxidanten de ademdepressie veroorzaakt door inhalatieanesthetica effectief en volledig tegengaat. Bijvoorbeeld, de inactivatie van de perifere sensor door halothaan en isofluraan wordt voorkomen door vitamine C.²⁶ Het effect van vitamine C duidt op de interactie tussen anesthetica, vrije zuurstofradicalen en het mechanisme van zuurstofmeting in de perifere sensor. Mede door ons onderzoek krijgen we gestaag meer inzicht in het uiterst complexe mechanisme van de zuurstofmeting in de cel. Dat onze bevinding ook belangrijk is voor de patiënt in de perioperatieve fase zal u intussen duidelijk zijn. Verder onderzoek zal dit moeten uitwijzen maar het is nu al duidelijk dat onze bevinding volledig past in de roep om perioperatieve patiënten te behandelen met stoffen die vrije zuurstofradicalen wegvangen en de perioperatieve ontstekingsrespons remmen. Immers, anesthesie en chirurgie zijn geassocieerd met het ontstaan van een ontstekingsproces gekoppeld aan een afgenomen immuunrespons.²⁷ Ik denk dat anesthesiologen in de toekomst veel vaker antioxidanten maar ook andere ontstekingsremmers, bijvoorbeeld statines maar ook bèta-blokkers, aan perioperatieve patiënten zullen voorschrijven. Het effectief remmen van de perioperatieve ontstekingsrespons, het voorkomen van episodische postoperatieve hypoxie en het sturen van de anesthesiediepte zullen een positief effect hebben op de lange termijnoverleving van de patiënt.^{27,28} Het wordt steeds duidelijker dat het handelen van de anesthesioloog een effect heeft dat verder reikt dan de direct postoperatieve fase en mogelijk zelfs jaren verder reikt dan voorheen werd aangenomen.

Ten slotte

Dames en heren, in deze soms grimmige tijden heb ik u een positieve kijk gegeven op het onderzoek binnen de anesthesiologie, toegespitst op de ademhaling. Let wel, dit is slechts een klein onderdeel van een veel groter geheel. Onderzoek en ontwikkelingen in de anesthesiologie hebben er toe geleid dat complexe chirurgie mogelijk is. Ook hebben anesthesiologen vaak aan het begin van belangrijke ontwikkelingen gestaan, denk bijvoorbeeld aan Virginia Apgar.^{††} Het zal u duidelijk zijn dat zij dit gedaan hebben met kennis, verstand en bewijs. Immers, zonder kennis en bewijs is het handelen van de arts behept met toevalligheden en niet meer dan casuïstiek; dit geldt niet in het minst voor de dokter zonder grondige kennis van de ademregulatie.

^{††} Virginia Apgar, anesthesiologe, ontwikkelde in 1953 een scoringssysteem ter beoordeling van de pasgeborene, de Apgarscore.²⁹ Deze score geeft een directe indicatie van de klinische toestand van de pasgeborene en heeft de neonatale outcome drastisch verbeterd. De moderne reanimatietechniek in de jaren '50 van de vorige eeuw werd ontwikkeld door twee Amerikaanse anesthesiologen, Elam en Safar.³⁰

Mijnheer de Rector magnificus, geachte aanwezigen

Aan het einde van mijn betoog gekomen, wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken. Het zal niet mogelijk zijn iedereen te bedanken die zich op enigerlei wijze heeft ingezet en bijgedragen heeft tot het succes van het ademregulatieonderzoek in Leiden. Ook hen die ik niet noem, mijn dank is groot voor de hulp, inzet en samenwerking.

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, u wil ik volgaarne danken voor het in mij gestelde vertrouwen bij mijn benoeming tot hoogleraar in de anesthesiologie.

Hooggeleerde van Kleef, beste Jack. Jouw vertrouwen in mij heeft mij gebracht tot waar ik nu ben. Al aan het begin van mijn opleiding tot anesthesioloog heb jij mij duidelijk gemaakt dat je het door mij uitgevoerde onderzoek belangrijk vond en steunde. Dit maakte het mij niet alleen mogelijk om tijdens mijn opleiding zelf onderzoek te doen maar ook werd mij de mogelijkheid geboden om andere assistenten nog tijdens hun opleiding te begeleiden bij het doen van onderzoek.

Mede door jouw inzet bleek het mogelijk het ademhalingslaboratorium te verhuizen van het oude gebouw Fysiologie naar een locatie dicht bij het OK complex in het LUMC. Het nieuwe laboratorium is 'state-of-the-art' en zal ons nog jaren van dienst zijn. Mijn dank voor jouw steun is groot. Ik hoop en vertrouw erop dat wij ook in de komende jaren onze samenwerking zullen bestendigen.

Beste Aad en Jaap. Jullie hebben mij het vak geleerd. Mijn dank is groot.

Dames en heren collega's van de afdeling Anesthesiologie. Alleen door de inzet van u, mijn collega stafleden, is het mij mogelijk geweest de afgelopen negen jaren het onderzoek in al zijn intensiteit uit te voeren. Mijn dank hiervoor. Ondanks mijn wetenschappelijke positie zal het klinische werk de hoeksteen van mijn professie blijven.

Dames en heren studenten. In het laboratorium komen de fysiologie en farmacologie, die u tot dan slechts uit de studieboeken kende, tot leven. Het geeft mij veel voldoening te zien hoe een aantal studenten en ook assistenten interesse toont voor het onderzoek en zich erin verdiept. Ik hoop een enthousiaste rol te kunnen blijven spelen in de begeleiding van studenten en assistenten op de soms hobbelige weg die wetenschap heet. In het laboratorium zal er altijd ruimte zijn voor meer studenten en assistenten.

Graag wil ik mijn ouders hartelijk danken voor de kansen die mij zijn geboden.

Lieve Daniëlle, mijn succes is jouw succes. Ik weet dat je hier net zoveel van geniet als ik zelf. Het is jammer dat jouw vader hier niet meer bij kan zijn. Ik heb vaak met veel plezier met hem over het professoraat gesproken. Ook hij had hier volop genoten.

Lieve Jack, jouw slimme vragen en antwoorden verbazen mij keer op keer en maken mij duidelijk dat het zoeken naar het hoe en waarom van alle tijden en leeftijden is en nooit zal ophouden.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Melton L. Scientific American, Feb 2002, pp 45-46.
2. Franks N & Lieb WR. Nature 1984; 310: 599-601;
Franks N & Lieb WR. Nature 1994; 376: 607-614;
Franks N & Lieb WR. Anesthesiology 2004; 101: 235-237.
3. van Kleef JW. Met anesthesiologische precisie. Inaugurele rede uitgesproken op 10 september 1993.
4. Dahan A et al. Anesthesiology 1998; 88: 903-913;
Sarton EY et al. Anesthesiology 2000; 93: 1245-1254.
5. FDA Guideline on Women in Clinical Trials (Nov. 19, 1993) @ www.fda.gov;
Merkatz RB et al. N Eng J Med 1993; 329: 292-296.
6. Dickens C. The Posthumous Papers of the Pickwick Club. 1836-1837.
7. Gami et al. N Eng J Med 2005; 352: 1206-124.
8. Trouw, 17 Februari 2004
9. North Carolina Injury and Violence Prevention Unit (2002): Deaths from Unintentional Drug Overdoses in North Carolina, 1997-2001;
Florida Department of Law Enforcement (2004): 2003 Report of Drugs Identified in Deceased Persons.
10. Johnson RE et al. Curr Psychiatry Rep 2000; 2: 519-26;
Reynaud M et al. Am J Psychiatry 1998; 155: 448-449.
11. Dahan A et al. Br J Anesth, 2005; 96: 825-834.
12. Talmud Bavli, Nezikim: Avodah Zarah 18a.
13. Knill RL & Gelb AW. Anesthesiology 1982; 57: 151-152.
14. Dahan A. Sem in Anesth 1996; 15: 328-334;
Sarton et al. Der Anaesthetist 2002; 51: 285-291;
Cashman JN & Dolin SJ. Br J Anaesth 2004; 93: 212-223;
Gögenur I et al. Br J Anaesth 2004; 93: 333-338.
15. Nunn JF. Applied Respiratory Physiology. Butterworth & Co. Ltd. 1969.

16. Riedstra JW. Acta Physiol Pharmacol Neerlandica 1963; 12: 407-452.
17. Berkenbosch A & DeGoede J. Eur Respir J 1988; 1: 184-190;
Ward et al. J Appl Physiol 1990; 68: 1107-1113;
Berkenbosch et al. J Physiol (Lond) 1991; 443: 457-468.
18. Swanson GD. PhD thesis, Stanford University, 1972;
Belleville et al. J Appl Physiol. 79; 46: 843-853.
19. Dahan A. Dissertatie, Universtiteit Leiden, 1990.
20. van den Elsen MJLJ. Dissertatie, Universiteit Leiden, 1997.
21. Sarton EY. Dissertatie, Universiteit Leiden, 2000.
22. Nieuwenhuijs DJF. Dissertatie, Universiteit Leiden, 2002.
23. Romberg RR. Dissertatie, Universiteit Leiden, 2004.
24. Mogil JS et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 4867-4872;
Mogil JS et al. J Med Genet, in press.
25. Bodnar RJ et al. Central States Relating Sex and Pain. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2002.
26. Teppema et al. J Physiol (Lond) 2002; 544: 931-938;
Teppema et al. Anesthesiology 2005; 102: 747-753.
27. Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter. Fall 2003 (volume 18, no. 3) and Spring 2004 (volume 19, no. 1).
28. Monk TG et al. Anesthesia Analg 2005; 100: 4-10.
29. Apgar VA. Curr Res Anal Analg 1953; 32: 260-267.
30. Elam JO, Elder JD. New Eng J Med 1954; 250: 749-754;
Safar P. Anesthesiology 2001; 95: 789-791.