

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83212>

Please be advised that this information was generated on 2021-01-27 and may be subject to change.



# Achtentwintig jaar later

Verantwoording van een  
academische loopbaan

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. LEO BOOIJ

Radboud Universiteit Nijmegen



## AFSCHEIDSREDE

DOOR PROF. DR. LEO BOOIJ



Na gedurende achtentwintig jaar hoogleraar Anesthesiologie te zijn geweest, neemt prof. Leo Booij afscheid. In die tijd is de anesthesiologie sterk veranderd. In zijn afscheidsrede geeft hij een verantwoording van zijn activiteiten die mede het aanzien van de anesthesie hebben veranderd. Het betreft verbetering van de

opleiding, invoering van betere patiëntbewaking en introductie van betere anesthesiegeneesmiddelen. Sterven als gevolg van de anesthesie is een zeldzaamheid geworden, maar de anesthesie heeft nog wel schadelijke complicaties. Aan onderzoek ter verbetering heeft Booij met anderen bijgedragen door studies naar onder andere de farmacologie van de anesthetica, opiaten en spierverlammers. Hij heeft mede aan de wieg gestaan van de twee meest gebruikte spierverlammers vecuronium en rocuronium én aan die van sugammadex, dat hun werking opheft. Ook heeft hij onderzoek gedaan naar de meting van anesthesiediepte die van belang is om 'wakker worden tijdens een operatie' en 'niet meer wakker worden na de operatie' te voorkomen. Leo Booij laat een waarschuwing horen nu studies bij dieren en retrospectieve studies bij mensen het vermoeden hebben doen rijzen dat algehele anesthesie tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap of bij kinderen onder de drie jaar, veroorzaker kan zijn van latere leer- en gedragsstoornissen.

Prof. dr. Leo Booij (Dordrecht, 1946) vervulde in de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) diverse functies in relatie tot de opleiding tot anesthesioloog. Hij was lid van de Gezondheidsraad en had zitting in enkele Gezondheidsraadcommissies. Hij is erelid van 'The Royal College of Anaesthetists of Great Britain and Northern Ireland', van de Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie' en de NVA.

ACHTENTWINTIG JAAR LATER



## **Achtentwintig jaar later** **Verantwoording van een academische loopbaan**

*Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar Anesthesiologie aan het  
Universitair Medisch Centrum St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen  
op vrijdag 21 januari 2011*

**door prof. dr. Leo Booij**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen  
Fotografie omslag: Bert Beelen  
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-9025885-0

© Prof. dr. Leo Booij, Nijmegen, 2010

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.



*Meneer de rector magnificus, waarde toehoorders,*

Ruim achtentwintig jaar geleden heb ik op 12 november 1982 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam de leerstoel Anesthesiologie aanvaard met het uitspreken van de rede *Anesthesiologie in academisch perspectief*.<sup>1</sup> Op 1 maart 1989 heb ik afscheid genomen van de Vrije Universiteit om een benoeming te aanvaarden aan mijn alma mater, onze Radboud Universiteit, die toen nog Katholieke Universiteit heette. Op 9 december 1989 aanvaardde ik hier de leerstoel Anesthesiologie met een rede getiteld *Bewust van bewust-zijn*.<sup>2</sup> Vandaag neem ik afscheid van de Radboud Universiteit en het Universitair Medische Centrum St Radboud. Daarmee ben ik met vreugde ruim achtentwintig jaar als hoogleraar verbonden geweest aan telkens één van de twee bijzondere universiteiten die Nederland telt. In die periode hebben zich enorme ontwikkelingen in de anesthesiologie voorgedaan, waardoor niet alleen de kwaliteit van de anesthesie en de patiëntveiligheid sterk vooruit zijn gegaan, maar waardoor de anesthesiologie zich ook een meer gerespecteerd aanzien heeft verworven. Ik ben dankbaar dat ik aan de meeste van deze aspecten bijdragen heb kunnen en mogen leveren. Graag wil ik u bij dit afscheid op de hoogte brengen van enkele van deze problemen in de anesthesiologie en de bijdragen die wij aan het oplossen daarvan hebben geleverd.

Toen ik in 1972 met mijn opleiding in het specialisme Anesthesiologie begon was de voornaamste taak van de anesthesioloog het verlenen van anesthesie voor curatieve en diagnostische ingrepen. De kennis over het werkingsmechanisme van de bij de anesthesie gebruikte farmaca was zeer beperkt. Men wist niet waar zij in het centraal zenuwstelsel aangrijpen en wat hun mechanisme is. Dat zo veel stoffen met een verschillende structuur allen in 'eenzelfde anesthesie' resulteren was verwonderlijk en onbegrepen. Men realiseerde zich dat algehele anesthesie uit vier componenten bestaat: amnesie, analgesie, immobiliteit en bewusteloosheid. Later werd hier demping van autonome reflexen aan toegevoegd. Een aantal van deze componenten, zoals amnesie en bewusteloosheid, liggen in elkaars verlengde. De gebalanceerde anesthesie, waarbij voor elke component een afzonderlijk farmacon wordt toegediend, was in opkomst en de monoanesthesie met behulp van één inhalatie anestheticum was in Europa op zijn retour. In de Verenigde Staten van America bleef, na het debacle van Pearl Harbour waarbij meer mensen stierven aan de intraveneuze anesthetica dan aan hun oorlogsverwondingen, juist de monoanesthesie de voornaamste methode. Tijdens mijn opleiding hier in Nijmegen waren wij in de gelukkige omstandigheid dat onze opleider en mijn latere promotor professor Jan Crul veel contacten met de industrie had. Hierdoor waren wij in de gelegenheid met regelmaat nieuwe intraveneuze farmaca te mogen testen. Daardoor was de gebalanceerde anesthesietechniek met moderne anesthetica in het Radboudziekenhuis meer regel dan uitzondering. Van de anesthesiecomponenten is de bewusteloosheid het meest in het oog springend, terwijl anesthesiologisch technisch

gezien de patiënt het meest gediend was, en ook nu nog steeds het meest gediend is, met analgesie en demping van autonome reflexen. Door de chirurg daarentegen wordt de immobiliteit het meest gewaardeerd. Ook heden ten dage roepen veel chirurgen bij gelegenheid nog dat de patiënt beweegt en dus onvoldoende anesthesie heeft. Vroeg je in die tijd aan de opleider waarom een bepaald farmacon in een bepaalde situatie werd toegediend, dan was het antwoord steevast: 'Geef (of doe) dat nu maar, want dat heb ik ook altijd zo gedaan en dat gaat meestal goed.' Een antwoord dat naar mijn idee weinig bevredigend is en waarschijnlijk de bron werd voor mijn speciale belangstelling in de farmacologie van de anesthesiefarmaca. Er bestonden in de jaren zeventig van de vorige eeuw slechts enkele leerboeken anesthesiologie en een op de vingers van één hand te tellen aantal wetenschappelijke tijdschriften. De taak van de anesthesiologen beperkte zich bijna volledig tot de anesthesieverlening en de zorg voor de patiënt op de verkoeverkamer, voor zover die althans in het betreffende ziekenhuis aanwezig was. Vergeleken met nu was de anesthesie nog uiterst primitief. Niet zelden werd anesthesie aan pasgeborenen en aan patiënten boven de 65 jaar geweigerd omdat 'de patiënt deze waarschijnlijk niet zou overleven'. Ouders mochten niet bij de inleiding van de anesthesie bij hun kinderen aanwezig zijn en evenmin mochten zij het wakker worden op de verkoeverkamer meemaken. Locoregionale anesthesietechnieken bestonden uit een zeldzaam toegepaste spinaal anesthesie en een nog zeldzamer toegepaste epiduraal anesthesie. De inleiding van de algehele anesthesie vond in een inleidingsruimte plaats, waarna de patiënt zonder te worden beademd of zuurstof toegediend te krijgen, en tijdens de meest instabiele periode van de anesthesie, zonder enige instrumentele bewaking naar de operatiekamer werd gereden. Vaak werden patiënten met behulp van het aangezichtsmasker beademd omdat endotracheale intubatie als een potentieel gevaarlijke handeling werd beschouwd. Als een patiënt kunstmatig werd beademd dan was dat meestal door handmatig in de ademballon te knijpen, want de beademingsmachines waren dun gezaaid en waren meestal gereserveerd voor de cardioanesthesie en de neuroanesthesie. Soms betekende dat in de ene hand het aangezichtsmasker en in de andere hand de ademballon. Daarnaast was de instelling van ademteugvolume, ademfrequentie, duur van inspiratie en expiratie en duur van de adempauze met deze machines een lastige zaak. De patiëntbewaking bestond uit een 'vinger aan de pols' van de patiënt, een onbetrouwbaar uitslaande zelfgebouwde plethysmograaf aan de grote teen van de patiënt, het beoordelen van de kleur en de *capillary refill* van de patiënt en het elke vijf minuten handmatig meten van de bloeddruk. Alleen bij zeer uitgebreide operaties werd intraarterieel de bloeddruk gemeten. Tijdens het handmatig meten van de bloeddruk, het toedienen van farmaca, of het noteren van gegevens in het anesthesieverslag, werd de beademingsballon tussen de knieën genomen om aldus het anesthesiegasmengsel in de longen van de patiënt te persen! Het ademvolume werd gecontroleerd met behulp van een losse, in het ademcircuit geplaatste Wright respirometer, terwijl het aantal ademteugen evenals de polsfrequentie met behulp van een chronometer werden geteld.

Capnografie en electrocardiografie waren voorbehouden aan de cardioanesthesie. De uitademingsgassen verdwenen niet zelden rechtstreeks in de operatiekamer (OK), zodat aan het eind van de dag menige anesthesist net als de patiënt half sliep en ook de operateur en de OK-medewerkers er aan blootgesteld werden. De meeste anesthesiologen in de algemene ziekenhuizen werkten op meerdere tafels tegelijk. Kijken naar de patiënt was één van de belangrijkste factoren op grond waarvan de anesthesie werd gestuurd. Na de operatie werd de patiënt zonder enige monitoring op de verkoeverkamer door een verpleegkundige in de gaten gehouden indien het ziekenhuis daar althans over beschikte. In ander gevallen, wanneer er geen verkoeverkamer beschikbaar was, verdween de patiënt rechtstreeks naar de verpleegafdeling.

Hoe anders is de situatie nu: alle vitale parameters, maar ook het functioneren van de apparatuur wordt door aangesloten apparatuur al bij de inleiding van de anesthesie bewaakt en de gegevens worden automatisch in de computer vastgelegd. Deze bewaking gaat ook op de verkoeverkamer door. Door de enorme toename van apparatuur op de OK is de anesthesioloog vaak ingeklemd tussen deze apparatuur en het hoofdeinde van de patiënt waar de vele meters en monitorschermen worden geïnspecteerd. De anesthesioloog heeft daardoor helaas weinig oog meer voor wat er met de patiënt gebeurt. De meeste patiënten met algehele anesthesie worden nu geïntubeerd of krijgen een larynxmasker en worden machinaal beademd. Locoregionale technieken bestaan uit spinaal en epiduraal anesthesie, plexusblokkade en perifere zenuwblokkades en worden bij 30 tot 40 procent van de patiënten toegepast. De anesthesioloog zorgt nog voor maximaal twee patiënten tegelijkertijd en alle patiënten gaan na afloop naar de verkoeverkamer of de afdeling Intensive Care.

Er bestond in 1972 veel publiek rumoer over de kwaliteit van de anesthesie.<sup>3</sup> Elke complicatie of sterfte tijdens anesthesie werd in de media breed uitgemeten. Er werden Kamervragen gesteld en een vaste commissie Anesthesiologie werd door de Gezondheidsraad ingesteld. Deze commissie kwam helaas pas tien jaar later met richtlijnen voor de bewaking van de patiënt en de vaststelling van een zogenoemd flexibel twee tafel systeem. Daarmee was Nederland het eerste land ter wereld dat anesthesierichtlijnen bezat. Sindsdien is door de introductie van betere en veiliger anesthetica, waarvan we van de meesten inmiddels ook het werkingsmechanisme begrijpen, door betere preoperatieve voorbereiding en postoperatieve zorg, door het toepassen van genoemde bewaking van de vitale functies en door een sterk verbeterde opleiding, de mortaliteit ten gevolge van uitsluitend de anesthesie in Nederland gedaald van ongeveer 1 in 25.000 tot 1 in 180.000-190.000 anesthesieën.<sup>4</sup> Ook internationale studies komen momenteel tot vergelijkbare sterftecijfers. Deze mortaliteitincidentie is lager dan die bij alle andere medische vakgebieden en is waarschijnlijk nauwelijks verder te verbeteren omdat het maken van fouten door mensen nu eenmaal nooit helemaal uit te sluiten is. De door chirurgisch handelen veroorzaakte mortaliteit heeft een incidentie van 1 op 10.000 en

is de laatste 50-60 jaar niet afgenomen.<sup>5</sup> Desondanks wordt ook heden ten dage optredende anesthesiemortaliteit nog steeds breed in de media uitgemeten en wordt over chirurgisch gerelateerde mortaliteit nauwelijks gerept. Wel is er een discussie losgebroken over de kwaliteit van het chirurgisch handelen, zij het voornamelijk afgemeten aan het aantal uitgevoerde ingrepen en nauwelijks aan de kwaliteit van het resultaat.

De lage incidentie van de anesthesiemortaliteit betekent niet dat de anesthesie nu absoluut veilig is en dat ze daarom, zoals zovele managers denken, kan worden uitgevoerd door niet-anesthesiologen. Er bestaat nog steeds een aanzienlijke anesthesiemorbiditeit met potentieel schadelijke gevolgen voor de patiënt. Daarvan wordt de incidentie op 1 op 500 ingrepen geschat. In ongeveer 1 op de 3 anesthesieën moet de anesthesioloog ingrijpen om schade aan de patiënt te voorkomen. Gebleken is dat ernstige schade vooral optreedt in die gevallen waar niet onmiddellijk een anesthesioloog beschikbaar was en de anesthesie aan niet-anesthesiologen was overgelaten. Dit geldt naar mijn mening ook voor diepe sedatie bij jonge en oude patiënten en bij obesitaspatiënten voor kleine medisch diagnostische ingrepen zoals MRI en endoscopie. Hierbij wordt momenteel vaak door verpleegkundigen onder supervisie van de behandelend arts ter sedatie een anesthesie-farmacon toegediend. Dit zijn zeer sterk werkzame farmaca zoals propofol (een anestheticum), midazolam (een tranquilizer) en fentanyl (een opioïde analgeticum) met een smal therapeutisch venster, waardoor gemakkelijk overdosering optreedt. Ze geven, door grote variabiliteit in de gevoeligheid van patiënten voor deze farmaca, al in lage dosis, vooral bij kinderen en oudere patiënten, een overgang van sedatie naar algehele anesthesie. Daardoor veroorzaken ze gemakkelijk vooral respiratoire complicaties met ernstige hypoxie. In een recente studie werd aangetoond dat bij zo'n sedatie in 1 op de 44 (2,3 procent) patiënten ondanks de toediening van zuurstof desaturatie optreedt.<sup>6</sup> Deze desaturatie wordt vaak niet opgemerkt, waardoor niet-anesthesioloog toegediende sedatie en anesthesie een zeer risicovolle handeling is. In de USA en Duitsland wordt aangenomen dat momenteel aanzienlijk meer patiënten schade oplopen bij diepe sedatie dan door algehele anesthesie. In een studie bij kinderen werd aangetoond dat bij propofol-fentanyl sedaties in 1 op de 65 gevallen een luchtwegcomplicatie optreedt en dat in 1 op de 70 zelfs een luchtweg resuscitatie nodig is.<sup>7</sup> Veel van de problemen treden juist in de postoperatieve fase op, waarmee het belang van een goed geoutilleerde en deskundig bemenste verkoeverkamer in plaats van een plekje op de gang, ook voor deze sedatie patiënten is bewezen.

Tot 1988 was in veel ziekenhuizen ook voor operatiepatiënten het beschikbaar zijn van een verkoeverkamer, zeker gedurende de nacht en het weekend, allerm minst gewaarborgd. Dit was in 1988 aanleiding voor het uitbrengen van een gezondheidsraadrapport. Daarin werd een 24 uur per dag beschikbare goed geoutilleerde verkoeverkamer noodzakelijk geacht.<sup>8</sup> In een rapport van de Inspectie voor de gezondheidszorg van oktober 2009 blijkt dat alle 126 ziekenhuislocaties in Nederland over een adequaat ingerichte verkoeverkamer beschikken.<sup>9</sup> Echter ook bleek dat slechts op 25 locaties een beschik-

baarheid van 7 x 24 uur bestaat, bij 101 locaties wordt buiten de kantooruren (nacht en weekend) zo mogelijk verkoeverd op een afdeling Intensive Care of een afdeling Intermediate Care, of gaat de patiënt rechtstreeks naar de verpleegafdeling. Gelukkig hebben we hier in Nijmegen altijd een 24 uur per dag beschikbare verkoeverkamer gehad. Tot 1989 werden de patiënten daar echter niet of nauwelijks met behulp van monitoren bewaakt. Al snel na mijn komst in 1989 kon, hoewel velen het daar niet mee eens waren, dergelijke bewakingsapparatuur worden geïnstalleerd. Nu valt de bewakingsapparatuur ook op de verkoeverkamer niet meer weg te denken. Door niet-anesthesiologen geseede patiënten worden echter in de regel niet op de verkoeverkamer opgenomen, een handelwijze die naar mijn mening niet meer van deze tijd is. Na bepaalde operaties of na operaties bij patiënten met een slechte gezondheidstoestand moet de patiënt vaak langere tijd worden bewaakt. In de regel worden zij naar de afdeling Intensive Care overgeplaatst, hetgeen een enorme belasting voor deze afdeling is. Eén van de zaken die ik, ondanks dat de medewerking vanuit een aantal groeperingen in ons ziekenhuis aanvankelijk ontbrak, heb kunnen realiseren is de 'verkoeverkamer plus' of PACU. Patiënten kunnen hier, onder omstandigheden bijna identiek aan een intensive care, gedurende maximaal 24 uur worden opgenomen en eventueel kunstmatig worden beademd. Deze faciliteit die in nauwe samenwerking met de afdeling intensive care wordt gerund, heeft de druk op de IC-bedden aanzienlijk verminderd, waardoor meer grote operaties tegelijkertijd kunnen worden uitgevoerd dan eerder het geval was. Ook is, na de opening van de PACU, het aantal gevallen van uitstel van operatie vanwege het ontbreken van IC-capaciteit, aanzienlijk afgenomen. De PACU is niet meer weg te denken. Een aantal andere ziekenhuizen heeft inmiddels dit voorbeeld gevolgd en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie heeft de PACU inmiddels opgenomen in hun richtlijnen voor een goede anesthesiologische praktijkvoering.

Sinds 1982 is de anesthesioloog ook buiten de operatiekamer getreden en is nu meer betrokken bij de intensive care geneeskunde, de opvang van traumapatiënten en de behandeling van ernstige pijn. Ook doet hij zelf een uitgebreide preoperatieve beoordeling van de patiënt. Hierdoor is niet alleen de kwaliteit van zorg, maar ook het aanzien van de beroepsgroep sterk verbeterd. Plotseling realiseren patiënten zich dat de anesthesioloog een medisch specialist is en andere specialisten realiseren zich dat de anesthesioloog over een brede medische kennis beschikt. De mening van de anesthesioloog in allerlei medische zaken wordt nu meer op prijs gesteld dan vroeger het geval was. Ik ben dankbaar dat ik een aantal van deze ontwikkelingen mede heb mogen initiëren en dat ik aan deze ontwikkelingen heb mogen deelnemen en bijdragen door middel van publicaties, door lidmaatschap van commissies van de Gezondheidsraad (vaste commissie anesthesiologie, commissie verkoeverkamer 1988, commissie preoperatieve beoordeling 1997, commissie inhalatiesedatie tandheelkunde 1986, twee commissies hersendood 1996 en 2006, commissie advies en beraad voorzitter), door lidmaatschap van opeenvolgende commissies Herziening Opleidingseisen Anesthesiologie (1990 en

1999), en door een langdurig voorzitterschap en vicevoorzitterschap (1988-2004) van de examencommissie en de cursuscommissie van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie.

Hoewel de Anesthesiologie nu een medisch specialisme is met een aantal aandachtsgebieden, zal ik mij hierna voornamelijk beperken tot de toediening van anesthesie.

#### ALGEGELE ANESTHESIE

Zoals gezegd bestaat algehele anesthesie uit de componenten amnesie, analgesie, immobiliteit, bewusteloosheid en demping van autonome reflexen. De bewusteloosheid wordt ten onrechte ook wel aangeduid als slaap (hypnose), en is de door de patiënten als meest essentieel ervaren component. Bewusteloosheid als onderdeel van de anesthesie is puur toevallig ontstaan. Het is omdat de als eerste ontdekte anestetica ether en chloroform afhankelijk van hun concentratie alle componenten en dus ook bewusteloosheid veroorzaakten, dat bewusteloosheid nu als onderdeel van de algehele anesthesie wordt gezien. Ook met behulp van locoregionale anesthesie, waaraan de componenten bewusteloosheid en amnesie ontbreken, kunnen zowel grote als kleine operaties worden uitgevoerd. Pijnstilling, autonome reflexdemping en amnesie zijn de werkelijk belangrijke componenten.

Bij de algehele anesthesie zijn tegenwoordig patiënten voornamelijk bang voor twee facetten van de bewusteloosheid, die zij tot uiting brengen in de vragen: 'Ik word toch niet wakker tijdens de ingreep?' en 'Ik word toch wel wakker na afloop van de ingreep?'. In mijn inaugurele rede hier in Nijmegen in 1989 *Bewust van Bewustzijn* heb ik daarover gesproken. Beiden vragen zijn nog steeds belangrijk voor de patiënt.

Wakker zijn tijdens een operatie (*awareness*) wordt als een belangrijk probleem gezien, hoewel gezegd dient te worden dat het optreden ervan naar mijn mening sterk wordt overschat. *Awareness* werd voor het eerst opgemerkt nadat spierrelaxantia meer routinematig in de anesthesie werden gebruikt, zodat patiënten niet langer konden bewegen. Ook maskeert het gebruik van opiaten het optreden van polsversnelling en bloeddrukstijging, zodat lichte anesthesie niet eenvoudig wordt opgemerkt. Door dit ontbreken van bewegen en ontbreken van de stijging in pols en bloeddruk zijn de symptomen van een te lichte anesthesie afwezig en kan *awareness* optreden. Hoewel de incidentie laag is gaat het vanwege de ernstige psychische gevolgen van *awareness* om een belangrijke complicatie. Het heeft volgens een retrospectieve studie uit 2009 een incidentie van 1 op 4401 ingrepen<sup>10</sup>, terwijl in een studie in 2004 een hogere incidentie van 1 tot 2 episoden per 1000 anesthesieën werd gevonden.<sup>11</sup> Het is duidelijk dat de incidentie afhangt van de bestudeerde patiëntencategorie. Het zijn de patiënten met ernstige cardiale afwijkingen, met grote traumata en patiënten die een sectio caesarea ondergaan, bij wie bewust een oppervlakkige anesthesie wordt toegediend. Zij lopen dus een hoger risico dan andere patiënten. Dit heeft zeer waarschijnlijk een rol gespeeld in de eerder genoemde studies. Omdat de oorzaak van *awareness* is gelegen in een te lage

dosering van de anesthetica gaat het om een anesthesiefout en niet om een complicatie. De diepere rede voor een te lage dosering van de anesthetica is gelegen in het feit dat men bang is voor de bijwerkingen van hogere doseringen bij de genoemde groepen van voor anesthetica zeer gevoelige patiënten. Patiënten die worden getroffen door *awareness* ontwikkelen vaak een ernstig posttraumatisch distress-syndroom. Het meten van de anesthesiediepte met de BIS-monitor biedt een mogelijke oplossing voor het probleem. Ook andere apparaten met een soortgelijke functie zijn op de markt verkrijgbaar. Ik kom later op het meten van de anesthesiediepte terug.

Het tweede probleem is de angst om niet meer wakker te worden na de anesthesie als gevolg van een opgetreden hypoxie van de hersenen. Dit kwam vroeger veel voor omdat het aan de patiënten aangeboden gasmengsel te weinig zuurstof bevatte. De incidentie daarvan is tegenwoordig bijzonder laag omdat enerzijds de hoeveelheid zuurstof in de ademgassen wordt gemeten en anderzijds de zuurstofsaturatie van het bloed van de patiënt continu met een pulse oxymeter continu wordt bepaald. Daarnaast zijn er ook beveiligingen in de apparatuur aangebracht die toediening van gasmengsels met een lage zuurstofconcentratie welhaast onmogelijk maken. Hierdoor komt hypoxie door toediening van een hypoxisch mengsel in principe niet meer voor. Wel kan nog hersenhypoxie optreden door onvoldoende hersendoorbloeding zoals door shock of hartstilstand, of door problemen bij de intubatie. Ook de beschikbaarheid van beter stuurbare anesthetica en bewaking van de circulatie maken doorbloedingsstoornissen van de hersenen een zeldzaamheid, behoudens als gevolg van plotseling massaal bloedverlies. Ook falen om de trachea te intubereren als af en toe voorkomende oorzaak van cerebrale anoxie is met de beschikbaarheid van de huidige hulpmiddelen als flexibele fiber-optische laryngoscopen, larynxmaskers et cetera, zo goed als tot nul gereduceerd. Niet meer wakker worden na een anesthesie komt daarom zo goed als niet meer voor.

Ook de problematiek van de andere cognitieve effecten van de anesthesie, onder andere het bij oudere patiënten optreden van postoperatief delirium, het mogelijk optreden van geheugenstoornissen en het versnellen van de ontwikkeling van dementie, kwam in mijn tweede inaugurele rede aan de orde. Met de vergrijzing van de bevolking is er een grotere kans dat dit probleem in de toekomst toe zal nemen. Momenteel treedt post-anesthesie delirium na grote operaties op in 10 tot 60 procent van de oudere patiënten.<sup>12</sup> Postoperatieve cognitieve dysfunctie (concentratiestoornis, kortdurend geheugenverlies, et cetera) wordt eveneens bij oudere patiënten gezien met een incidentie bij niet-cardiale ingrepen van 7 tot 26 procent<sup>13</sup>; de hoogste incidentie treedt op bij grote operaties. Na drie maanden is er geen verschil meer. Risicofactoren voor het ontwikkelen van postoperatieve cognitieve dysfunctie zijn oudere leeftijd, geringe opleiding, bestaan van preoperatieve depressie, optreden van postoperatieve infectie, pijn en respiratoire complicaties. De dysfunctie bestaat gedurende een variabele tijd van enkele uren of dagen, tot enkele maanden. Ze draagt bij aan een hogere mortaliteit. Helaas is er nog steeds weinig bekend over het oorzakelijk mechanisme en de preventie van deze afwijkingen.

Vaak is gesteld dat anesthesie geen invloed heeft op het ontstaan van dementie. Recent werd echter aangetoond dat anesthetica invloed hebben op de oligomerisatie en precipitatie in het zenuwstelsel van amyloid- $\beta$  peptide, waardoor amyloïde plaques ontstaan die vergelijkbaar zijn met die welke bij de ziekte van Alzheimer optreden. Hieruit moet waarschijnlijk worden geconcludeerd dat anesthetica het ontstaan en de ontwikkeling van Alzheimer wel degelijk kunnen versnellen.<sup>14</sup>

Alleen al op grond van de morbiditeit is het belangrijk dat de veiligheid van de anesthesie nog verder verbetert. Een veilige anesthesie van een constante juiste diepte, geïnduceerd en onderhouden door kortwerkende farmaca, vrij van ongewenste bijwerkingen en met een snel restloos herstel, toegediend door een goed opgeleide anesthesioloog, ondersteund door goed opgeleide medewerkers, met gebruikmaking van moderne anesthesieapparatuur en up-to-date bewakingsapparatuur is hetgeen ik zowel in Amsterdam als in Nijmegen altijd heb nagestreefd. In essentie is dat ook altijd de achtergrond van de themata in ons wetenschappelijk onderzoek geweest. Deze themata betroffen zowel de farmacologie van anesthesiefarmaca, de ontwikkeling van anesthesiemodellen en anesthesietechnieken, de meting van anesthesiediepte, als de evaluatie van bewakingstechnieken, en de behandeling van postoperatieve pijn. Veel van onze programma's zijn in samenwerking met de industrie tot stand gekomen omdat helaas de reguliere fondsen het anesthesieonderzoek, anders dan het onderzoek van chronische pijn, niet of nauwelijks ondersteunen. In Amsterdam was het onderzoek vooral praktisch klinisch gericht en betrof het aspecten als? van? het anestheticum propofol, het optreden van luchtembolie, de bewaking van patiënten, het meten van anesthesiediepte en beschrijven van de gevolgen van anesthesie. Het merendeel van dit onderzoek kwam tot stand in samenwerking met de afdeling Anesthesiologie hier in Nijmegen waar ik gedurende mijn Amsterdamse periode één dag in de week voor onderzoek aanwezig bleef. Het onderzoek in Amsterdam werd mede gedragen door Jaap de Lange en wijlen Henk Ros. In Nijmegen was het onderzoek naast bestuderen van de klinische toepassing van nieuwe anesthetica vaak meer fundamenteel en dierexperimenteel van aard. Het is onmogelijk allen te noemen die aan het onderzoek bijdragen hebben geleverd; een uitzondering wil ik echter maken voor Francien van der Pol, Tom Vree, Matthieu Gielen, Jacques Driessen, Jos Lerou, Ben Crul en Jan van Egmond.

#### DE ONDERZOEKSLIJNEN IN DE ANESTHESIE

Om algehele anesthesie te bewerkstelligen worden aan de patiënt farmaca toegediend. Vroeger betrof dat, zoals eerder gesteld, slechts één inhalatieanestheticum waarmee alle anesthesiecomponenten werden bereikt. Dit betekende dat een hoge concentratie moest worden toegediend om alle componenten in voldoende mate te bewerkstelligen, waardoor gemakkelijk cardiovasculaire en respiratoire depressie optrad. Vanaf de zestiger jaren van de vorige eeuw werd, omdat meerdere nieuwe farmaca beschikbaar kwamen, gebalanceerde anesthesie toegepast waarbij elke afzonderlijke component van



de anesthesie werd bewerkstelligd door een meer specifiek farmacon. Hierdoor kon het afzonderlijke effect gemakkelijker worden getitreerd, zodat ook minder complicaties optraden. Elk farmacon heeft echter eigen karakteristieken en veroorzaakt eigen ongewenste effecten, waardoor onderzoek naar het ontwikkelen van veiliger kortwerkende anesthesiefarmaca noodzakelijk was. Juist dit farmacologische onderzoek is altijd het thema van mijn belangrijkste onderzoeksactiviteiten geweest. Samen met vele medewerkers is onderzoek gedaan aan zowel sedativa (midazolam), intraveneuze anestetica (etomidat propofol), inhalatieanestetica (enfluraan, isofluraan, sevofluraan) lokaalanestetica (articaïne, bupivacaïne, lidocaïne), opioïden (fentanyl, alfentanil, sufentanil) en aan spierrelaxantia en hun antagonisten (pancuronium, vecuronium, rocuronium, neostigmine, 4-aminopyridine en sugammadex). Elk van deze categorieën wil ik afzonderlijk met u bespreken.

#### SEDATIVA EN INTRAVENEUZE ANESTHETICA

Zowel de sedativa (meestal fenothiazines) als intraveneuze anestetica (barbituraten) die omstreeks 1970 in de anesthesie werden gebruikt, hadden ernstige cardiovasculaire en respiratoire bijwerkingen terwijl zij nog lange tijd na de operatie het cognitieve functioneren van de patiënt beïnvloedden. Mede hierdoor was het toedienen van anesthesie aan oudere patiënten niet zonder risico en was het noodzakelijk de patiënt enkele dagen in het ziekenhuis op te nemen. Dit was aanleiding voor de farmaceutische industrie om meer specifieke en kortwerkende sedativa en anestetica te ontwikkelen. Hierdoor kregen wij omstreeks 1979 als één der eersten in de wereld de mogelijkheid om klinisch onderzoek te doen aan midazolam en propofol. Dit heeft geleid tot een aantal publicaties en tot de proefschriften van Jacques Driessen in 1985<sup>15</sup> en Paul-Michel de Groot in 1987<sup>16</sup> in Nijmegen en van Gert Scheepstra in 1991<sup>17</sup> in Amsterdam. Hoewel propofol momenteel wereldwijd het meest gebruikte middel is voor de inleiding en het onderhouden van de anesthesie, kleven er ook nadelen aan. Zo treedt er pijn bij injectie op, is er sprake van apneu en veroorzaakt het enige daling van de bloeddruk. Als propofol langdurig wordt toegediend bij kinderen, bij lange operaties, of als sedativum dan kan een zogenaamd Propofol Infusie Syndroom (PRIS) het gevolg zijn.<sup>18</sup> Het wordt gekenmerkt door lipide houdend plasma als eerste symptoom, daarna het acuut optreden van een refractaire trage polsslag die overgaat in hartstilstand, metabole acidose en soms rhabdomyolyse en myoglobinerurie, ook bestaat er bij obductie leververgroting en leververvetting door stapeling van lipiden.<sup>19</sup> Het zowel bij kinderen als volwassenen voorkomende syndroom heeft een hoge mortaliteit. De bijwerkingen en het mogelijk optreden van het propofol infusiesyndroom zijn de redenen dat het gebruik als sedativum, zeker door niet-anesthesiologen, ten sterkste moet worden ontraden. De oorzaak van het syndroom is waarschijnlijk gelegen in remming van de mitochondriale activiteit, waardoor het ziektebeeld lijkt op mitochondriale myopathie. Hierom is het dan ook gecontraïndiceerd bij patiënten met mitochondriale afwijkingen. Ontwikkeling van

nieuwe betere anesthetica is dus nog steeds gewenst. Momenteel zijn nieuwe kortwerkende benzodiazepines (door specifieke hydrolyse in plasma) en een gemodificeerd propofol in onderzoek.

Hoewel aangenomen wordt dat anesthesie met kortwerkende farmaca geen langdurige effecten op het centraal zenuwstelsel heeft, moeten daarbij toch enkele kanttekeningen worden geplaatst. Zo is aangetoond dat het ondergaan van anesthesie effecten heeft op de psyche van jonge kinderen, zich uitend in angst en bedplassen.<sup>20</sup> Dit heeft ertoe geleid dat sedert eind jaren tachtig één van de ouders bij de inleiding van de anesthesie aanwezig mag zijn. De laatste jaren zijn er echter argumenten gevonden dat de gedragsafwijkingen niet alleen een psychologisch oorzaak hebben, maar dat er ook een biomedische oorzaak aan ten grondslag ligt die het gevolg is van een effect op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel. In 1985 werd gevonden dat langdurige blootstelling van pasgeboren ratten aanleiding geeft tot een afname van de dichtheid aan synapsen in de hersenen en het optreden van gedragsafwijkingen. In 1992 werd uit dierexperimenten gerapporteerd dat toediening van NMDA-antagonisten resulteert in apoptose in het zenuwstelsel. Tijdens de normale ontwikkeling van het zenuwstelsel wordt een overmaat aan neuronen geproduceerd. Van de aangelegde neuronen en hun voorstadia sterft 50-70 procent door apoptose af.<sup>21</sup> Verstoring van dit mechanisme leidt tot hersenmalformatie, vaak gevolgd door intra-uteriene dood of spontane abortus. Gebleken is dat de activiteit in de NMDA- en GABA-neuronale transmissie essentieel is voor de normale afwikkeling van de natuurlijke apoptose en de ontwikkeling van het menselijk brein. Anesthetica grijpen juist op deze transmissie aan en hebben dus mogelijk een schadelijk effect op de ontwikkeling van de hersenen. In dierstudies is aangetoond dat algehele anesthesie aanleiding kan geven tot neuronale degeneratie als gevolg van massale caspase-3 activatie en DNA-fragmentatie, vooral in zich ontwikkelende hersenen.<sup>22, 23, 24, 25</sup> Verondersteld wordt dat algehele anesthesie een onbalans vormt in het zeer fijne evenwicht tussen de excitatoire en inhibitoire neurotransmissie en dat er als dit op de piek van de synaptogenese plaatsvindt een verstoring van de normale synapsvorming optreedt. Versterkte apoptose is daarvan mogelijk het gevolg.<sup>26</sup> Dit blijkt vooral een feit te zijn als combinaties van anesthetica worden toegediend; het doet zich ook voor bij alcoholgebruik tijdens de zwangerschap of door jonge kinderen. Er zijn in dierexperimenten ook aanwijzingen dat lithium de apoptose geïnduceerd door inhalatie anesthetica, ketamine en propofol remt.<sup>27</sup> Omdat de ontwikkeling van het humane brein van het laatste trimester van de zwangerschap tot ongeveer drie jaar postnataal<sup>28</sup> plaatsvindt, doet zich momenteel de vraag voor of het verantwoord is om aan kinderen in deze leeftijdsgroep, of aan zwangere vrouwen zo gemakkelijk anesthesie toe te dienen voor niet levensbedreigende afwijkingen als tegenwoordig wordt gedaan.

Er is een aantal studies gepubliceerd dat een relatie tussen anesthesie op zeer jonge leeftijd en het optreden van gedrag- en leerstoornissen, mogelijk als gevolg van de te sterke apoptose, aantonen. Enkele studies wil ik niet onvermeld laten. Uit een studie

blijkt dat kinderen die voor hun derde jaar een liesbreukoperatie ondergaan twee keer zo vaak een ontwikkelings- en gedragsstoornis hebben dan kinderen die niet worden geopereerd.<sup>29</sup> Dit bevestigt eerdere studies naar het effect van perinataal toegediende anesthesie op het gedrag.<sup>30, 31, 32</sup> Uit een andere studie blijkt dat kinderen die voor hun vierde jaar twee of meer keer anesthesie hebben ondergaan twee keer zo vaak leerstoornissen hebben dan kinderen die geen of slechts één anesthesie ondergingen.<sup>33</sup> Regionale anesthesie lijkt geen invloed te hebben op het optreden van latere leerstoornissen.<sup>34</sup> Een reden om zwangere vrouwen bij voorkeur een regionale anesthesietechniek toe te passen. Ook in Nederland is een retrospectieve studie naar het effect van anesthesie bij kinderen uitgevoerd.<sup>35</sup> Hieruit bleek dat kinderen jonger dan twee jaar die een urologische ingreep ondergingen 1,4 keer zo vaak een gedragsstoornis hebben dan kinderen die de ingreep na het tweede jaar ondergingen. In weer een andere studie is de ontwikkeling van het zenuwstelsel en haar functies bij kinderen die voor een open ductus Botalli werden geopereerd slechter dan bij kinderen die een medicamenteuze behandeling daarvan kregen.<sup>36</sup> De gevoeligheid bij de mens lijkt, vanwege de periode waarin de synaptogenese plaatsvindt, vooral te bestaan tussen de twintigste en zesentwintigste zwangerschapsweek en zich uit te strekken tot ongeveer het derde levensjaar.<sup>37</sup> In nog een andere studie werd aangetoond dat eenmalige blootstelling aan anesthetica geen effect op de ontwikkeling heeft.<sup>38</sup> Grotere voorzichtigheid in de anesthesie niet alleen tijdens de organogenese in de eerste helft, maar ook tijdens de synaptogenese in het derde trimester van de zwangerschap en gedurende de eerste drie levensjaren van het kind lijkt daarom zeer gewenst. Onderzoek op dit gebied is zeer gewenst.

#### INHALATIEANESTHETICA

Inhalatieanesthesie met ether en chloroform was de eerste vorm van moderne anesthesie. Nadeel was, naast hun cardiovasculaire en respiratoire effect, hun lichte ontvlambaarheid en het explosiegevaar dat erbij optrad. Nieuwe inhalatieanesthetica, in de vorm van gehalogeneerde koolwaterstoffen, werden ontwikkeld, waardoor de ontvlambaarheid en explosiviteit verdwenen, maar de cardiovasculaire en respiratoire effecten bleven bestaan. Omdat de inhalatieanesthetica effecten hebben op de ozonlaag en bij chronische blootstelling van de medewerkers gezondheidsproblemen kunnen opwerpen, is het gebruik in een gesloten systeem in zwang gekomen. Daarbij ademt de patiënt de uitgedemde lucht, ontdaan van koolzuur, opnieuw in en behoeft er dus minder anestheticum te worden gebruikt. Voorkomen moet daarbij worden dat een te hoge of te lage concentratie van het anestheticum optreedt of dat er een gasmengsel met onvoldoende zuurstof ontstaat. De modelmatige ontwikkeling van toedieningsalgoritmen voor de inhalatieanesthetica in gesloten systemen was onderwerp van studie door vooral Jos Lerou. Uit dit onderzoek is een aantal publicaties voortgekomen. Geheel ten onrechte heeft de op dit gebied voorgenomen promotie, onder voorbijgaan aan de initiatiefnemers van het onderzoek, elders in Nederland plaatsgevonden.

De inhalatieanesthetica hebben in hogere concentraties een relaxerend effect op de spieren en hebben in die zin een potentiërend effect op de werking van de bij de anesthesie gebruikte spierrelaxantia, zowel wat betreft de werkingsduur als de werkingssterkte. Ook dit fenomeen werd door ons bestudeert.

#### LOKAALANESTHETICA

Locoregionale anesthesietechnieken worden momenteel in Nederland bij ongeveer 4 op de 10 patiënten (40 procent) toegepast, soms in combinatie met een lichte algehele anesthesie. Groot voordeel van de combinatie van regionale anesthesie met algehele anesthesie is dat een lichtere vorm van algehele anesthesie kan worden toegepast. Hierdoor is de depressie van de vitale functies, vooral bij ouderen en bij patiënten met een slechte conditie en bij risicovolle ingrepen, minder sterk. Ook zijn er in de literatuur aanwijzingen dat bij gebruik van een regionale anesthesie in combinatie met een lichte algehele anesthesie minder vaak metastasering en terugkeer van tumoren plaatsvindt dan bij gebruik van uitsluitend een algehele anesthesie. Dit wordt geweten aan het feit dat opiaten, die onmisbaar zijn bij algehele anesthesie, een remming van natuurlijke killer-cell-activiteit veroorzaken. Daarnaast kan met behulp van kathetertechnieken met locoregionale anesthesie ook een effectievere postoperatieve pijnbestrijding plaatsvinden. Hierdoor neemt bijvoorbeeld de incidentie van postoperatieve atelectase en pneumonie af. Een van de nadelen verbonden aan de regionale technieken is dat het enige tijd duurt alvorens de blokkade voldoende tot stand is gekomen. Daarom is gezocht naar lokaalanesthetica met een snellere inwerking, zo als bijvoorbeeld articaïne dat veelvuldig in de tandheelkunde wordt gebruikt. Een ander nadeel van de regionale technieken is de cardiotoxiciteit van de lokaal anesthetica bij overdosering of versterkte absorptie. Articaïne heeft minder toxische effecten dan de andere amidetype lokaalanesthetica en heeft een relatief korte werkingsduur. Vooral is ook de cardiotoxiciteit lager. Recent is aangetoond dat cardiotoxische effecten van lokaalanesthetica kunnen worden behandeld met toediening van intralipid. Vanwege de snelle inwerking en de geringere cardiotoxiciteit hebben we onderzoek aan articaïne verricht; maar ook andere lokaal anesthetica werden bestudeerd. Deze lijn heeft in Amsterdam geresulteerd in het proefschrift van Peter Moulaert in 1985<sup>39</sup> en in Nijmegen in de proefschriften van Hans Kerckamp in 1990<sup>40</sup> en van Tjong Liem in 1992<sup>41</sup> terwijl twee andere voorgenomen promoties door persoonlijke omstandigheden van de kandidaten, ondanks dat zij hun studies bijna hadden afgerond, nog niet tot dit resultaat hebben geleid.

Bij regionale anesthesie moet er rekening mee worden gehouden dat zenuw en ruggenmerg beschadiging kan optreden door mechanische oorzaken (naald, katheter), neurotoxiciteit, hematoom of infectie en abcesvorming. De incidentie van zenuwletsel door mechanische oorzaken neemt af met training van en toenemende ervaring met de techniek. Ook nieuwe technieken zoals het met echografie geleid inbrengen van de naald dragen bij aan afname van dergelijke complicaties. Dit onderwerp is momenteel onderwerp van onderzoek in de afdeling Anesthesiologie.

## OPIATEN EN OPIOÏDEN

Toen ik met de opleiding in de anesthesiologie begon was een vaak gehoorde opmerking na operatieve ingrepen: 'Pijn hoort er bij'. Men doseerde de opioïden in het algemeen ten onrechte laag om de bijwerkingen van ademdepressie en vermeende verslaving te voorkomen. Gelukkig heeft later de tegenovergestelde mening opgeld gedaan en is men gaan inzien dat voorkomen van pijn niet alleen het comfort van de patiënten verhoogt, maar ook belangrijke medische implicaties heeft waardoor ernstige postoperatieve complicaties kunnen worden voorkomen. Zowel tijdens de anesthesie als daarna en bij patiënten met ernstige chronische pijn worden opiaten ter behandeling van die pijn toegediend. In vele studies bleek dat epidurale pijnbestrijding bij abdominale en thoracale ingrepen het optreden van postoperatieve pneumonie vermindert. Er zijn ook nadelen aan opioïden verbonden. Het meest voorkomend zijn nog steeds misselijkheid, braken en sufheid, soms urineretentie, terwijl cardiovasculaire- en ademhalingsdepressie, met cerebrale hypoxie als gevolg, de meest ernstige zijn.

De meeste gevallen van postoperatieve ademdepressie met schade voor de patiënt treden op de verpleegafdeling op. De belangrijkste oorzaak van de problemen op de verpleegafdelingen is gelegen in het niet vroegtijdig herkennen van een ademhalingsdepressie onder andere door te weinig en onjuiste controle. Het gebruik van de kleur (cyanose) en de ademprequentie van de patiënt zijn daartoe onvoldoende, terwijl de simpele maar betere methode van bewaking met pulse oxymetrie, zoals dat in veel Amerikaanse klinieken gebeurt, niet op alle afdelingen doorgevoerd kan worden. Niet alle patiënten zijn even gevoelig voor ademhalingsdepressie. Een voorbeeld van zeer gevoelige personen zijn de oudere patiënten en de patiënten met chronische obstructieve longziekten of die met slaapapneu of patiënten die gesedeerd zijn. De oorzaak van de ademdepressie is gelegen in het feit dat opiaten de *hypoxic drive* verminderen, waardoor er cerebraal minder *arousal* optreedt. In de USA is postoperatieve ademdepressie door opiaten de derde meest voorkomende postoperatieve complicatie en is de oorzaak van de helft van de in het ziekenhuis voorkomende reanimaties.<sup>42,43</sup> Het hoogste risico voor door opiaten geïnduceerde ademdepressie bestaat op de eerste postoperatieve dag. Het is daarom dat studies naar de farmacokinetiek, de effecten en de dosering van opioïden in de perioperatieve periode van levensbelang is. Ook op dit gebied zijn wij actief geweest en hebben we gepubliceerd.

Opiaten worden naast andere methoden ook toegepast bij de behandeling van chronische en maligne pijn. Ook daar is kennis van hun farmacologische eigenschappen van groot belang om complicaties te voorkomen.

Ons onderzoek van opiaten en opioïden leverde proefschriften op van Elly Koopman-Kimenai in 1996<sup>44</sup> en Robert van Dongen in 1997<sup>45</sup> Andere proefschriften in relatie tot pijnbehandeling waaraan ik heb bijgedragen waren die van en Victor Voermans in 2000<sup>46</sup>, Raf de Jongh in 2003<sup>47</sup> en Oliver Wilder-Smith in 2004.<sup>48</sup>

## SPIERRELAXANTIA EN ANTAGONISTEN

Het onderzoek aan spierrelaxantia heeft altijd mijn speciale belangstelling gehad en was in 1981 ook het onderwerp van mijn proefschrift.<sup>49</sup> Spierrelaxantia werden in 1942 door Griffith en Johnson als routinecomponent van de anesthesie toegediend. De in de jaren zeventig van vorige eeuw beschikbare spierrelaxantia hadden alle een trage inwerkingstijd van ongeveer vijf minuten en hadden een te lange en vaak onvoorspelbare werkingsduur. Daarnaast vertoonden de meesten cardiovasculaire bijwerkingen en traden bij een aantal naast histaminevrijmaking ook andere bijwerkingen op. Er is daarom lange tijd gezocht naar een snel inwerkend relaxant met korte werkingsduur en zonder bijwerkingen. De onvoorspelbaarheid van de werking van de relaxantia veroorzaakt een grote interindividuele variabiliteit die afhankelijk is van onder andere de leeftijd en het geslacht van de patiënt, het bestaan van nier- of leverfunctiestoornissen, het aanwezig zijn van bijkomende ziekten en het gebruik van medicatie, het type en de diepte van de anesthesie en het gebruikte relaxant. Als gevolg van de variabiliteit in de werkingsduur hebben patiënten na een operatie vaak nog een gedeeltelijke spierrelaxatie die we restcurarisatie noemen. Vele studies hebben de laatste decennia plaatsgevonden naar de incidentie van deze restcurarisatie, waarin werd aangetoond dat ze bij 40-60 procent van de patiënten aanwezig is.<sup>50</sup> De restcurarisatie is de oorzaak van een substantieel deel van de postoperatieve pulmonale complicaties.<sup>51</sup> Restcurarisatie kan worden opgespoord door kwantitatieve meting van de functie van de neuromusculaire overgang met behulp van meting van de spiercontractiekracht. In de klinische praktijk wordt daarvoor meestal de met accelerografie gemeten response op *train-of-four* (TOF) stimulatie gebruikt. Voor een volledig herstel is een TOF-ratio (respons op vierde stimulus gedeeld door respons op eerste stimulus) van 0,9 vereist. Als gevolg van restcurarisatie met een TOF kleiner dan 0,9 kunnen slikstoornissen (aspiratiegevaar) en luchtwegobstructie optreden, kan de patiënt onvoldoende diep zuchten waarvan atelectase het gevolg is, en is er verstoring van de *hypoxic drive* (stimulatie van de ademhaling als gevolg van het bestaan van hypoxie). In een Nederlandse studie werd aangetoond dat het risico op postoperatieve mortaliteit (anesthesiologisch en chirurgisch) significant hoger is als het effect van opiaten en spierrelaxantia niet wordt geantagoneerd.<sup>52</sup> Echter routinematig antagoneren van het effect van de relaxantia met acetylcholinesteraseremmers (neostigmine, pyridostigmine, edrophonium), zonder een kwantitatieve bewaking van de neuromusculaire transmissie, geeft geen garantie voor een volledig herstel. Ondanks dit belang van bewaking van de neuromusculaire overdracht wordt deze, ook in Nederland, niet routinematig toegepast; ook wordt niet in alle gevallen het effect van de spierrelaxantia geantagoneerd. Oorzaak van het gebrek aan monitoring is dat anesthesiologen het enerzijds te veel werk vinden en anderzijds menen het niet nodig te hebben omdat 'zij wel weten hoe het met de verslapping zit'. Het niet antagoneren vindt zijn oorzaak deels ook in de vele bijwerkingen die neostigmine en pyridostigmine hebben en omdat de antagoneerders een diepe neuromusculaire blokkade, evenmin als

blokkades door geneesmiddelinteractie, niet kunnen opheffen. Uit de gemeten incidentie van restcurarisatie blijkt dat niet antagoneren niet terecht is en dat het risico op en de gevolgen van restcurarisatie schromelijk wordt onderschat.

In plaats van de niet-depolariserende relaxantia wordt voor facilitatie van de endotracheale intubatie en voor relaxatie bij kortdurende ingrepen vaak nog steeds het kortwerkende (5-10 minuten) depolariserende succinylcholine gebruikt. Echter ook voor succinylcholine geldt dat er een enorme variabiliteit in het effect bestaat en er daarnaast veel bijwerkingen zijn. Ook is de werking van succinylcholine niet antago-neerbaar. Daarom bleef de behoefte aan een kortwerkend niet-depolariserend relaxant bestaan. Het is op dit terrein dat wij, in samenwerking met Organon, veel onderzoek hebben verricht zowel in de kliniek als dierexperimenteel en vele moleculen hebben getest op hun werking. Zowel betrof dit onderzoek de veiliger toepassing van pancuro-nium als de ontwikkeling van de nieuwere relaxantia vecuronium en rocuronium. Ik ben er trots op hierdoor mede aan de wieg te hebben gestaan van deze twee niet-depo-lariserende relaxantia met een middellange werkingsduur die nu wereldwijd de in de kliniek de meest gebruikte relaxantia zijn. Naast mijn eigen proefschrift in 1981 zijn de proefschriften van Houkje Schippers in 1988<sup>53</sup> en Eric Robertson in 2004<sup>54</sup> uit dit onderzoek voortgekomen. In een groot aantal publicaties hebben we van deze farmaca de klinische toepassing, de interactie met andere farmaca, evenals hun toepassing bij patiënten met nierfunctiestoornissen en spierziekten bestudeerd. Ook is onderzoek ge-daan met succinylcholine, hetgeen hopelijk volgend jaar met een promotie zal worden afgesloten.

Antagoneren van de niet-depolariserende relaxantia zou een oplossing kunnen bieden voor het probleem van de restcurarisatie, maar de tot nu toe gebruikte antago-nisten neostigmine, pyridostigmine en edrophonium hebben, zoals hiervoor gezegd, door hun remmende werking op acetylcholinesterase ernstige bijwerkingen en hebben vaak een langzaam en niet volledig effect. Daarom is ook onderzoek gedaan ten behoeve van het ontwikkelen van een antagonist met een ander mechanisme dan acetylcholine-steraseremming. Al vroeg hebben we werk gedaan aan 4-aminopyridine dat toename van de kaliuminflux in de presynaptische membraan veroorzaakt, waardoor de acetyl-cholinevrijmaking toeneemt en het blok wordt geantagoneerd. Echter naast een te langzaam effect veroorzaakt 4-aminopyridine veel centraalenzuwtelselbijwerkingen waardoor de toepassing als antagonist is gestaakt. Ook hebben we een paar nieuwe meer specifieke acetylcholinesteraseremmers bestudeerd, deze bleken evenwel hun muscarine bijwerkingen te behouden. In 1997 zijn we gaan werken aan stoffen met een heel andere structuur. Zij hebben het vermogen om de relaxantia te binden en daardoor hun effect op te heffen. Uit dit dierexperimentele onderzoek is sugammadex, dat sedert twee jaar voor klinisch gebruik in de handel is, voortgekomen. Sugammadex is een ge-modificeerd  $\gamma$ -cyclodextrine dat de relaxantia met een steroïdstructuur omkapselt en daardoor inactiveert. Sugammadex is een antagonist die in tegenstelling tot neostigmine

onder alle omstandigheden, of het nu gaat om een oppervlakkige of diepe blokkade of om een blokkade veroorzaakt door geneesmiddelinteractie, in staat is om de spierverlamming op te heffen en daarom ook in alle gevallen restcurarisatie kan voorkomen. Nadeel is dat het alleen werkt tegen de steroïdale relaxantia pancuronium, vecuronium en rocuronium en niet tegen de benzylisoquinoline structuren atracurium, cisatracurium en mivacurium. Hans de Boer promoveerde op dit onderwerp in 2008<sup>55</sup>, volgend jaar hoopt Lonneke Staals te promoveren op de mogelijkheid van toepassing van sugammadex bij patiënten met nierafwijkingen. Dit laatste is een klinisch zeer relevante vraag omdat zowel sugammadex en rocuronium als het sugammadex-rocuronium complex via de nier worden uitgescheiden.

#### BEWAKING VAN VITALE PARAMETERS TIJDENS ANESTHESIE

Bewaking van vitale parameters heeft een belangrijke rol gespeeld in de vermindering van de morbiditeit en mortaliteit van de anesthesie en is daarmee één van de belangrijkste factoren bij de veiligheid ervan. Vooral in mijn Amsterdamse periode hebben we onderzoek gedaan naar de bewaking van patiënten tijdens en na de anesthesie. Zo vonden we dat bij intracranieële ingrepen in de achterste schedelgroeve in zittende houding in 100 procent van de gevallen een luchtembolie optreedt. Erwin Smelt is in 1987 op dit onderwerp gepromoveerd.<sup>56</sup> Vele anesthetica veroorzaken cardiovasculaire en hemodynamische stoornissen die schade aan de patiënt kunnen opleveren. Daarom werden studies verricht naar de effecten van anesthetica op het hart en de circulatie. Deze onderzoekslijn is door mijn opvolger in Amsterdam, professor Jaap de Lange, voortgezet. Dit heeft in 1990 geleid tot het proefschrift van mijn opvolger hier in Nijmegen, professor Gert-Jan Scheffer.<sup>57</sup> Ook heb ik toen, maar ook daarna, actief deelgenomen aan commissies van de Gezondheidsraad betreffende de bewaking van patiënten tijdens anesthesie, op de verkoeverkamer en twee opeenvolgende commissies Criteria Hersendood. Ook twee internationale commissies betreffende de formulering van internationale richtlijnen voor de bewaking van patiënten tijdens en na de anesthesie en tijdens behandeling op de afdeling Intensive Care behoorden tot mijn activiteiten.

#### BEWUSTELOOSHEID ALS COMPONENT VAN ANESTHESIE

Zoals eerder aangegeven is voor de leek de component bewusteloosheid één van de belangrijkste karakteristieken van algehele anesthesie, met als achtergrond de twee meest voorkomende vragen: 'Ik word toch niet wakker tijdens de ingreep?' (*awareness*) en 'Ik word toch wel wakker na afloop van de ingreep?' (*coma*). Een juiste anesthesiediepte is essentieel om garanties dienaangaande, maar ook ten aanzien van amnesie, immobiliteit, en demping van nociceptieve reacties (analgesie en autonome reflexdemping), te kunnen geven. Deze vijf componenten worden ieder in een ander deel van het centrale zenuwstelsel waargenomen, geïnterpreteerd en gereguleerd. Dit te onderkennen is van groot belang omdat het ook betekent dat elk van de componenten een andere mate van



onderdrukking kan hebben omdat ze door een andere concentratie van het anestheticum wordt veroorzaakt. Daarnaast is de stimulatie van het zenuwstelsel als gevolg van de diverse operaties niet gelijk en is dus voor elk een andere concentratie analgeticum nodig om de nociceptieve prikkels te onderdrukken. De behoefte aan anesthesiediepte voor operaties in de verschillende lichaamsgebieden is daardoor verschillend. Ingrepen in de onderbuik behoeven na de huidincisie een diepere anesthesie dan ingrepen aan de hersenen nadat de schedel is geopend. Kortom er is een anestheticumconcentratie waarbij het geheugen verdwijnt, een hogere waarbij de patiënt bewusteloos raakt, een nog hogere waar de bewegingen stoppen en tenslotte een hoogste waarbij de autonome reflexen worden gedempt. Bij nog hogere concentraties treedt een ernstige verstoring van de vitale functies op en kan de patiënt doodgaan. Een en ander werd vroeger in de anesthesiestadia volgens Guedel weergegeven. Zij gingen gepaard met duidelijke waarneembare kenmerken. Deze kenmerken zijn echter door het gebruik van analgetica en spierrelaxantia niet meer waar te nemen.

Dat het onderscheid in effect op de anesthesiecomponenten van belang is blijkt onder andere uit het feit dat de patiënt soms weliswaar bewusteloos is, maar nog steeds met beweging op een nociceptieve prikkel reageert en uit het feit dat ook een bewegingsloze patiënt nog steeds autonome zenuwstelsel reflexen op nociceptieve prikkels heeft. Omdat anesthesie een evenwicht is tussen *arousal* veroorzaakt door de operationele stimuli en depressie van hersenactiviteit door de anestetica, en omdat de chirurgische simulatie steeds verandert, is de anesthesiediepte tijdens een operatie niet constant.

In het algemeen probeert de anesthesioloog de anesthesiediepte nog steeds te bepalen met behulp van de klinische symptomen. Meer en meer wordt echter gebruik gemaakt van bewakingsapparatuur die signalen uit de hersenen opvangt (EEG) en deze op een bepaalde manier verwerkt waardoor een getal wordt verkregen dat de diepte van de anesthesie aangeeft. Wij hebben in Amsterdam getracht om samen met professor Jan Beneken Kolmer (Technische Universiteit Eindhoven) een relatie te leggen tussen EEG-veranderingen en de klinische symptomen van de anesthesie, wat in 1990 heeft geresulteerd in het proefschrift van Peter Cluitmans.<sup>58</sup> Daarnaast hebben we in Nijmegen gekeken naar de verwerking van het EEG als uiteindelijke uiting van de cerebrale activiteit tijdens anesthesie. Het heeft geleid tot de promotie van Marijtte Jongsma in 2000<sup>59</sup> en Philip van de Broek in 2003<sup>60</sup>.

Een voorbeeld van een klinisch vaak gebruikt apparaat is de BIS-monitor (Bispectral Index). Er kan veel kritiek worden geleverd op deze monitor omdat echte klinische evaluatie alleen heeft plaatsgevonden voor het anestheticum propofol en niet voor de andere anestetica en omdat het gaat om een globaal EEG en niet een EEG dat specifiek is voor de gebieden die voor anesthesie belangrijk zijn. De BIS-monitor bewerkt het EEG met een algoritme en geeft een dimensieloze waarde tussen 0 en 100 aan. BIS-waarden tussen 40 en 60 weerspiegelen voldoende diepe anesthesie om operaties uit te voeren. Aangenomen wordt dat bij BIS-waarden kleiner dan 60 er geen *awareness* zal optreden.

Echter aangetoond werd dat veel patiënten met *awareness* een BIS-waarde boven de 60 hebben, maar ook dat de meeste patiënten bij wie waarden van hoger dan 60 worden gemeten geen *awareness* vertonen! Er blijkt dus discongruentie tussen de BIS-waarden en de klinische realiteit te bestaan.

De moderne beeldvormende technieken functionele-MRI (Magnetic Resonance Imaging) en PET-scanning (Positive Emission Tomography) hebben bij de mens net als dat het geval is met elektrofysiologische studies bij dieren, aangetoond dat tijdens anesthesie de immobiliteit voornamelijk tot stand komt door een effect op het ruggenmerg, analgesie voornamelijk door een effect op perifere en centrale  $\mu$ -type opiaatreceptoren, amnesie door een effect op de hippocampus, en dat bewusteloosheid en onderdrukking van autonome reflexen het gevolg is van een effect op de reticulaire formatie, de thalamus, de hypothalamus en de thalamo-corticale en cortico-thalame verbindingen. Dit betekent dat om anesthesiediepte te meten eigenlijk tegelijkertijd zowel op ruggenmergniveau, hersenstamniveau, thalamusniveau en corticaal niveau gemeten moet worden en niet alleen op het niveau van de cortex zoals nu met de meeste monitoren het geval is. Wij hebben een poging gedaan dit te realiseren en dat heeft in 2007 geresulteerd in het proefschrift van Jo Mourisse.<sup>61</sup>

Het is opmerkelijk dat alle intraveneuze en inhalatieanesthetica een zeer verschillende chemische structuur bezitten en toch allen hetzelfde effect veroorzaken. Aanvankelijk werd daarom gedacht dat anesthetica aspecifiek op het gehele centraal zenuwstelsel aangrijpen en wel door een verstoring van de celmembraan waardoor deze cel zich niet meer kan ontladen. Deze door Claude Bernard geformuleerde Unitaire Anesthesie Hypothesis leidde tot de regel van Meyer-en-Overton, die stelt dat anesthetica, afhankelijk van hun vetoplosbaarheid, een verstoring geven van de lipiden in de neuronale membraan. Hierdoor zou er geen signaaltransport meer kunnen optreden. In het laatste decennium van de vorige eeuw is echter aangetoond dat anesthetica aangrijpen op specifieke receptoren en is de unitaire theorie verlaten. Met biochemische technieken en experimenten in *knock-out* en *knock-in* muizen, is aangetoond dat anesthetica aangrijpen op GABA<sub>A</sub>-receptoren (Gamma-Amino Butyric Acid), NMDA-receptoren (N-Methyl-D-Aspartaat) en neuronale acetylcholine-receptoren.<sup>62</sup> Deze zijn onderdeel van de overdracht van prikkels in respectievelijk een faciliterend en een inhiberend systeem en in de geheugenvorming. Anesthesie komt dus tot stand door versterking van inhiberende impulsen of blokkade van faciliterende impulsen. Vooral als ze aangrijpen op faciliterende systemen kan tijdens de inleiding en het herstel van de anesthesie in het EEG een epilepsieachtig patroon optreden.

Door hun verschillende aangrijpingspunten kunnen de anesthetica in drie groepen worden ingedeeld.<sup>63</sup> Etomidat, propofol, en barbituraten (groep 1) zijn allen intraveneuze farmaca die de GABA<sub>A</sub>-receptoren activeren en daardoor de neuronale exciteerbaarheid verlagen. Het zijn effectieve sedativa en hypnotica, maar relatief zwakke immobilizers. Zij geven vertraging van het corticale EEG hetgeen, zoals hiervoor

gesteld, gemeten kan worden met onder andere de BIS-monitor en andere zogenoemde anesthesiedieptemonitoren. Ketamine, lachgas, xenon en cyclopropan (groep 2) blokkeren NMDA-receptoren en zijn weke hypnotica en *immobilizers*, maar relatief sterke analgetica. Zij verhogen of hebben geen invloed op de frequentie van het EEG, waardoor hun effect nauwelijks door EEG-gerelateerde apparatuur kan worden gemeten. De volatiele anesthetica halothaan, enfluraan, isofluraan, sevofluraan en desfluraan (groep 3) binden aan postsynaptische *ligand-gated GABA<sub>A</sub>*- (inhibitoire systeem) en NMDA-receptoren (faciliterende systeem). Ze hebben een sterke amnesie, hypnose en immobiliteit als effect en vertragen het EEG waardoor hun effect goed met EEG-bewaking kan worden gemeten. Alle anesthetica hebben verder een blokkerend effect op neuronale acetylcholinereceptoren die betrokken zijn in de geheugenvormende systemen.

Anesthesie verloopt zeer waarschijnlijk in stappen: er treedt eerst depressie van de hersenstamactiviteit op (reticulaire formatie) waardoor de projectie op de thalamus en de cortex afneemt, daardoor is er disinhibitie van de nucleus reticularis thalami waardoor hyperpolarisatie van de thalamo-corticale neuronen optreedt en de thalamo-corticale interacties worden geblokkeerd met als gevolg blokkade van het geheugen en afname van arousal. Verdere depressie van de activerende ascenderende reticulaire formatie leidt tot hyperpolarisatie van de GABA-erge neuronen in de nucleus reticularis thalami en resulteert in zowel een blokkade van de thalamo-corticale reflecties en de geassocieerde  $\gamma$ -oscillaties die normaal de perceptie veroorzaken, zowel als een functionele ont koppeling van de pariëto-frontale corticale activiteit die de cognitie onderbreekt en een afname van de waakzaamheid veroorzaakt met toename van de frontale  $\delta$  en  $\theta$ -band activiteit in het EEG. Nu is dit een simpele voorstelling want ook vanuit de diverse delen van de hersenen is er onderlinge beïnvloeding. Bijvoorbeeld door blokkade van het ruggenmerg komen geen prikkels meer via de ascenderende spino-thalame vezels in het reticulaire systeem, waardoor de *arousal* afneemt. Kortom momenteel wordt aangenomen dat het ruggenmerg (immobiliteit), de reticulaire formatie (*arousal*, *vigilantie*), de hippocampus (amnesie), de thalamus (bewustzijn inhoud) en de thalamo-corticale en cortico-thalame *loops* van essentieel belang zijn om de toestand van anesthesie te bewerkstelligen. Deze gebieden hebben een sterk functionele samenhang zodat beïnvloeding van één van hen reeds tot bewusteloosheid (anesthesie) kan leiden. De thalamus is daarbij een belangrijk centraal schakelpunt. Geconcludeerd kan worden dat we nu ten opzichte van de jaren zeventig van de vorige eeuw veel meer weten over het mechanisme van anesthesie en de werking van de anesthetica; maar toch blijven er veel zaken onduidelijk. Nog steeds weten we bijvoorbeeld niet of anesthetica echt geen schade aan de hersenen met blijvende gevolgen kunnen veroorzaken. Gedurende twee decennia zijn er een aantal studies verschenen die, zij het in een bepaalde patiëntengroep, in de richting van optreden van hersenschade wijzen.

## DIVERSE ONDERZOEKEN

Ook op een aantal andere terreinen zijn onder mijn leiding onderzoeken uitgevoerd of activiteiten ontplooid. Onder andere is in Nijmegen in samenwerking met de Bloedbank onderzoek gedaan naar de toepassing van bloedsparende technieken tijdens operaties, waaruit in 1993 het proefschrift van Ankie Koopman-van Gemert resulteerde.<sup>64</sup> In de categorie diverse onderzoeken valt ook het proefschrift van Oswald Varin over het ontstaan van ademhalings-insufficiëntie.<sup>65</sup> Ook zijn er vaak incidentele onderzoekjes op het terrein van de anesthesiologie geweest die hebben geleid tot losse publicaties. Daarnaast heb ik lokaal, nationaal en internationaal vaak deelgenomen aan en gepubliceerd over ethische discussies in anesthesiologie en intensive care.

## DE LAATSTE ZEVEN JAAR IN DE ACADEMIE

Gedurende bijna vijf jaar ben ik directeur van het Onderwijsinstituut geweest. Met veel plezier denk ik terug aan de prettige samenwerking met onder anderen Prof. dr. Roland Laan (Geneeskunde), Prof. dr. Frans Russel (Biomedische wetenschappen), Prof. dr. Nico Creugers (Tandheelkunde), Prof. dr. Frans Cremer (MMD) en Prof. dr. Paul Stuyt (vervolgopleidingen), en uiteraard alle docenten en de medewerkers van het Onderwijsinstituut en het PAOG-bureau. Ik heb daar onder meer mogen bijgedragen aan de splitsing van de doctoraalopleidingen Geneeskunde en Tandheelkunde in een bachelor- en masterfase, en aan de invoering van het Engelstalig onderwijs in de masterfase bij Biomedische Wetenschappen. Ook heb ik bijgedragen aan de oprichting van de research-master Molecular Mechanisms of Disease en de implementatie van het CANMED-systeem in de medische vervolgopleidingen. Ook heb ik activiteiten ontplooid tot een door Ineke van der Kaaij gerealiseerde aanzienlijke uitbreiding van de PAOG-cursussen. Getracht is meer onderwijssamenwerking te bewerkstelligen tussen de medische opleidingen in het UMC St Radboud en de verwante opleidingen in de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica, met name ten behoeve van de studierichtingen Biomedische Wetenschappen, Medische Biologie, en de onderzoekmaster Molecular Mechanism of Disease. Naar mijn mening kan door nog meer samenwerking nog een aanzienlijke efficiëntieslag worden gemaakt terwijl daardoor aan de studenten in de masterfase in beide faculteiten meer pakketkeuze kan worden aangeboden. Het is naar mijn mening zelfs mogelijk om in de bachelorfase meer gemeenschappelijk onderwijsblokken in te voeren. Hierdoor zal in de latere werkkring meer onderling begrip en een natuurlijke kruisbestuiving gaan optreden. Hiervan kunnen zowel het wetenschappelijk onderzoek als de patiëntbehandeling voordeel hebben. Naar ik heb vernomen komt meer samenwerking tussen beide faculteiten momenteel inderdaad tot stand. Vanaf het begin heb ik aandacht gevraagd voor het gebruik van simulatietechnieken met full-body simulatoren in zowel het curriculaire onderwijs als in de vervolgopleidingen. Helaas is het mij toen niet gelukt om na een grote startsubsidie meer gelden te verwerven om een groot gemeenschappelijk simulatielaboratorium te realiseren.

Gelukkig konden wel ruimtelijke voorzieningen hiervoor worden opgenomen in het plan van eisen voor te realiseren nieuwbouw aan de Kapittelweg. De werkzaamheden voor het Onderwijsinstituut heb ik aanvankelijk gecombineerd met klinische en onderzoeksactiviteiten binnen de afdeling Anesthesiologie. De werkzaamheden in verband met uitbreiding van de numerus fixus en de veranderingen die in het onderwijs zijn doorgevoerd maakten de uitvoering van deze combinatie van taken steeds moeilijker, zodat ik in 2005 gedwongen was de klinische taken te beëindigen. Gelukkig kon ik me nog wel bezighouden met het begeleiden van het onderzoek, zodat onder andere het project naar de ontwikkeling van sugammadex kon worden afgerond. Door een reorganisatie werd mijn functie op andere wijze ingevuld en in goed overleg met de Raad van Bestuur heb ik mij de laatste twee jaar (sinds eind 2008), mede vanwege het vaststellen van een nu gelukkig gecureerde ziekte, uitsluitend met onderzoek en het wereldwijd uitdragen van de resultaten van ons onderzoek bezig mogen houden.

#### DANKWOORD

Aan het eind gekomen van dit afscheidscollege dat het einde van mijn academische loopbaan aangeeft, wil ik die velen danken die mij hebben opgeleid en die mijn academische loopbaan hebben mogelijk gemaakt. Dit betreft niet alleen het Stichtingsbestuur en het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen, de raad van bestuur van het UMC St Radboud, de vele collegae in universiteit en ziekenhuis en de andere medewerkers in het ziekenhuis, maar ook hen met wie ik in de 25 buitenwereld heb mogen samenwerken. Ook ben ik dankbaar dat wijlen prof. dr. Kreuzer mij toestond om binnen zijn afdeling Fysiologie de eerste schreden op het onderzoekpad te mogen zetten. Uiteraard heb ik veel te danken aan wijlen prof. dr. Jan Crul die mij in opleiding nam tot anesthesioloog, die mijn promotor was en mij altijd heeft gestimuleerd ook binnen de anesthesiologie onderzoek te doen. In het bijzonder wil ik danken de vroegere en huidige medewerkers van de afdeling Anesthesiologie. De vele arts-assistenten in opleiding hielden mij door hun vragen en kritische houding scherp. Ik ben een gelukkig en dankbaar mens dat ik in uw aller midden heb mogen werken. Ik ben mij ervan bewust dat ik soms een lastig heerschap ben geweest en dat ik vaak op tenen heb gestaan. Omdat ik dat niet om persoonlijke redenen heb gedaan, maar altijd in de overtuiging dat mijn handelen in het belang van onze patiënten, het UMC St Radboud en de Radboud Universiteit is geweest, kan ik nu alleen maar zeggen: Het zij zo! Dat ik desondanks vele vrienden heb overgehouden, stemt mij opnieuw tot dankbaarheid.

Ook alle collegae van de snijdende specialismen wil ik danken voor de prettige samenwerking, ook dank ik hen voor het geduld dat zij opbrachten wanneer wij weer eens metingen aan de patiënten wilden verrichten. Ik hoop dat zij uit deze afscheidsrede hebben begrepen dat het veel heeft opgeleverd ten behoeve van de veiligheid en het comfort van onze patiënten. Dank ook aan de andere hoogleraren en medisch specialisten van het UMC voor hun samenwerking in de patiëntenzorg en voor hun samenwerking

tijdens de periode dat ik directeur van het Onderwijsinstituut was. Veel dank ben ik ook verschuldigd aan de staf en medewerkers van het Centraal Dierenlaboratorium waar wij een 26 eigen ruimte hadden en waar we al die jaren hebben kunnen experimenteren. Ook de medewerkers van het toenmalige Onderwijsinstituut dank ik voor de plezierige vijf jaar die ik in hun midden heb mogen doorbrengen. Gezamenlijk hebben we veranderingen in gang gezet die ten goede zullen komen aan de kwaliteit van het onderwijs. De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie dank ik voor het erelidmaatschap dat zij mij eerder dit jaar voor mijn activiteiten heeft toegekend. De activiteiten die ik binnen de vereniging heb mogen uitvoeren zijn mij nimmer een last geweest, integendeel, ik heb daar ook zelf veel van geleerd. Ook dank ik de Royal College of Anaesthetists en de Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie, die mij respectievelijk in 1992 en 2002 een erelidmaatschap verleenden.

Mijn ouders dank ik voor de mij geboden opvoeding, mijn fijne jeugd en de mogelijkheid om te studeren. Helaas heeft mijn vader de afronding daarvan niet mee mogen maken. Mijn moeder heeft dit wel mogen meemaken, maar is vandaag vanwege gezondheidsredenen afwezig. Geweldig trots ben ik op mijn kinderen, hun partners en mijn kleinkinderen. De liefde die ik van hen geniet is met geen geld te betalen. Zij geven mij de vreugde die elk mens zich toewenst. Maar het meest dank verschuldigd ben ik aan haar met wie ik meer dan 43 jaar alle leed en vreugde heb mogen delen, mijn echtgenote Ria. Vooral zij heeft zich vele jaren opgeofferd en de opvoeding van de kinderen op zich genomen, zodat ik mijn aandacht bijna geheel aan de anesthesiologie, de universiteit en het UMC heb kunnen wijden. Ik hoop met haar nog lange tijd in gezondheid door te kunnen brengen.

*Ik heb gezegd*

## NOTEN

- 1 Booij LHDJ. *Anesthesiologie in academisch perspectief*. Inaugurele rede Vrije Universiteit Amsterdam, 12 november 1982.
- 2 Booij LHDJ. *Bewust van Bewustzijn*. Inaugurele rede Katholieke Universiteit Nijmegen, 7 december 1989.
- 3 Smalhout B. *De dood op tafel*. Inaugurele rede Utrecht 27 november 1972.
- 4 Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005; 102:257-268.
- 5 Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M, Morita K, Irita K, Iwao Y, Seo N, Tsuzaki K, Dohi S, Kobayashi T, Goto Y, Suzuki G, Fujii A, Suzuki H, Yokoyama H, Kugimiya T. Anesthesia-related mortality and morbidity over a 5-year period in 2,363,038 patients in Japan. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47:809-817.
- 6 Kulling D, Orlandi M, Inauen W: Propofol sedation during endoscopic procedures: how much staff and monitoring are necessary? *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66:443-449.
- 7 Cravero JP, Beach ML, Blike GT, Gallagher SM, Hertzog JH; Pediatric Sedation Research Consortium. The incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia with propofol for procedures outside the operating room: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Anesth. Analg.* 2009; 108:795-804.
- 8 *Naar een verantwoorde verkoeverperiode – Advies Gezondheidsraad* 1988.
- 9 *Postoperatieve zorg in ziekenhuizen op onderdelen voldoende, maar kent nog teveel risico's*. Rapport inspectie voor de gezondheidszorg. Den Haag Oktober 2009.
- 10 Mashour GA, Wang LYJ, Turner CR, Vandervest JC, Shanks A, Tremper KK. A Retrospective study of intraoperative awareness with methodological implications. *Anesth. Analg.* 2009; 108:521-526.
- 11 Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth. Analg.* 2004; 99:833-839.
- 12 Leung JM. Postoperative delirium: are there modifiable risk factors? *Eur. J. Anaesth.* 2010; 27:403-405.
- 13 Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, HKuipers HM, Hanning CD, Jolles J, Kortilla K, Siersma VD, Dodds C, Abildstrom H, Sneyd JR, Vila P, Muñoz Corsini L, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT, ISPOCD2 investigators. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47:1204-1210.
- 14 Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia*. 2010; 65:388-395.
- 15 Driessen JJ. *Anaesthesia related effects of benzodiazepines*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 14 juni 1985.
- 16 De Grood P-MRM. Clinical evaluation of propofol. A new intravenous anaesthetic. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 20 maart 1987.
- 17 Scheepstra GL. *Some clinical aspects of propofol*. Proefschrift Vrije Universiteit te Amsterdam, 19 april 1991.
- 18 Metzner J, Domino KB. Risks of anesthesia or sedation outside the operating room: the role of the anesthesia care provider. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010, 23:523-531.
- 19 Wong JM. Propofol In fusion Syndrome. *Am. J. Therap.* 2010; 17:487-491.

- 20 Davidson AJ, Shrivastava PP, Jamsen K, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Stargatt R. Risk factors for anxiety at induction of anesthesia in children: a prospective cohort study. *Paediatr. Anaesth.* 2006; 16:919-927.
- 21 Rakic S, Zecevic N. Programmed cell death in the developing human telencephalon. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12:2721-2734.
- 22 Ikonomidou, C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovská V, Turski L, Olney JW. 1999. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283:70-74.
- 23 Jevtovic-Todorovic, V., R.E. Hartman, Y. Izumi, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF. 2003. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J. Neurosci.* 2003; 23:876-882.
- 24 Yon, J-H., J. Daniel-Johnson, L.B. Carter, Jevtovic-Todorovic V. 2005. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* 2005; 35:815-827.
- 25 Lu, L.X., J.H. Yon, L.B. Carter, Jevtovic-Todorovic V. 2006. General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain. *Apoptosis* 2006; 11:1603-1615.
- 26 Rizzi S, Ori C, Jevtovic-Todorovic V. Timing versus duration: Determinants of anesthesia-induced developmental apoptosis in the young mammalian brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1199:43-51.
- 27 Straiko MM, Young C, Cattano D, Creeley CE, Wang H, Smith DJ, Johnson SA, Li ES, Olney JW. Lithium protects against anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. *Anesthesiology* 2009; 110:862-868.
- 28 Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:511-533.
- 29 DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, Byrne MW, Li G. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2009; 21:286-291.
- 30 Hattori R, Desimaru M, Nagayama I, Inoue K.. Autistic and developmental disorders after general anaesthetic delivery. *Lancet* 1991; 337:1357-1358.
- 31 Sylvester GC, Khoury MJ, Lu X, Erickson JD. First-trimester anesthesia exposure and the risk of central nervous system defects: a population-based case-control study. *Am. J. Public Health.* 1994; 84:1757-1760.
- 32 Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2006; 32:3-8.
- 33 Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110:796-804.
- 34 Flick RP, Lee K, Hofer RE, Beinborn CW, Hambel EM, Klein MK, Gunn PW, Wilder RT, Katusic SK, Schroeder DR, Warner DO, Sprung J. Neuraxial Labor Analgesia for Vaginal Delivery and Its Effects on Childhood Learning Disabilities. *Anesth Analg.* 2010 Aug in press.
- 35 Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruens M, Sinnema G, de Jong TP. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology* 2009; 110:805-112.
- 36 Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI: Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007; 119:1165-1174.



- 37 Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology* 2007; 28:931-937.
- 38 Sprung J, Flick RP, Wilder RT, Katusic SK, Pike TL, Dingli M, Gleich SJ, Schroeder DR, Barbaresi WJ, Hanson AC, Warner DO. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 111:302-310.
- 39 Moulart POM. *Spinale anesthesie met bupivacaine 0.5%*. Thesis VU, Amsterdam 8 november 1985.
- 40 Kerkkamp HEM. *Ropivacaine versus bupivacaine. Characteristics and clinical aspects in lumbar epidural blockade*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 21 november 1990.
- 41 Liem TH. *High thoracic epidural analgesia during and after coronary artery bypass grafting*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 17 maart 1992.
- 42 Fecho K, Jackson F, Smith F, Overdyk F: In-hospital resuscitation: Opioids and other factors influencing survival. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2009; 5:961-968.
- 43 Overdyk FJ. Postoperative opioids remain a serious patient safety threat. *Anesthesiology*. 2010; 113:259-260.
- 44 Kimenai PM. *Clinical pharmacokinetics of Nicomorphine. Metabolic conversion: an important aspect of drug action*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 19 juni 1996.
- 45 Van Dongen RTM. *Clinical effects of long-term intrathecal morphine versus morphine/bupivacaine administration in cancer patients*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 17 juni 1997.
- 46 Voerman VF. *QST in chronic pain patients in relation with RF-DRG*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 18 mei 2000.
- 47 De Jongh RFJ. *Interleukin-6. An important cytokine for the anesthesiologist?* Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 24 maart 2003.
- 48 Wilder-Smith OHG. *Monitoring Nociceptive neuroplasticity. Quantitative sensory testing: a Better therapeutic endpoint for managing the pain of surgery?* Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 24 juni 2004.
- 49 Booi LHDJ. *Pancuronium and its metabolites: pharmacology, pharmacodynamics, pharmacokinetics and antagonism*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 2 april 1981.
- 50 Murphy GS, Brull SJ. Residual Neuromuscular Block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth. Analg.* 2010; 111:120-128.
- 51 Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41:1095-1103.
- 52 Arbous MS, Meursing AEE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HHA, Touw P, Werner FM, Grobbee DE. Impact of Anesthesia Management Characteristics on Severe Morbidity and Mortality. *Anesthesiology* 2005; 102:257-268.
- 53 Schippers HC. *Pharmacodynamics of vecuronium bromide in anaesthetized neonates, infants and children*. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 24 februari 1988.
- 54 Robertson EN. *The clinical use of Rocuronium*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 17 december 2004.
- 55 HD. De Boer. *Sugammadex, a new reversal agent for rocuronium-induced neuromuscular block. A step forward in improving patient's safety*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 17 oktober 2008.

- 56 Smelt WHL. *Anesthesie bij patiënten in zittende positie tijdens operatieve behandeling van tumoren in de achterste schedelgroeve*. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, 24 april 1987.
- 57 Scheffer GJ. *Neuro-cardiovascular control during anesthesia*. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, 23 november 1990.
- 58 Cluitmans PJM. *Neurophysiologic monitoring of anesthetic depth*. Proefschrift Technische Universiteit Eindhoven, 26 juni 1990.
- 59 Jongsma M-LA. *Mind games: The effects of diazepam on evoked potentials*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 28 juni 2000.
- 60 Van den Broek P. *Monitoring anesthetic depth. Modification, evaluation and application of the correlation dimension*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 24 maart 2003.
- 61 Mourisse JMJ. *A multi-level approach to measure components of anaesthesia*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen, 5 juli 2007.
- 62 Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2005; 19:349-364.
- 63 Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2007; 20:300-306.
- 64 Koopman- van Gemert AWMM. *Peri-operative autotransfusion by means of a blood cell separator*. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 9 maart 1993.
- 65 Varin OCM. *ARDS na trauma, operatie of sepsis. De rol van de longvaatweerstand en van het hart*. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 8 november 1984.



