

INJECTIEVLOEISTOFFEN ¹⁾

DOOR

Dr. J. BLOMBERG.

Onder de vele vloeistoffen, die in den tegenwoordigen tijd gebruikt worden als injectievloeistoffen, is er een groep, die speciaal van belang is voor de tandartsen.

Deze groep dient uitsluitend voor het verkrijgen van een anaesthesie die ten doel heeft, de patient geen pijn te laten hebben gedurende de operatie en den tandarts gelegenheid te geven rustig en aangenaam te kunnen opereeren.

Wij onderscheiden vier soorten van anaesthesie; t.w. de lokale, de geleidings-, de lumbaal-, en de groote anaesthesie. Alleen de twee eerste komen in aanmerking bij het gebruik in de operatiekamer van den tandarts.

De lokale anaesthesie.

Over de wijze, waarop een anaestheticum werkt, bestaan verschillende opvattingen. Welke van die opvattingen de juiste is, doet uit een praktisch oogpunt er niets toe. Het is praktisch om zich vast te klampen aan één der opvattingen, opdat een inzicht kan worden verkregen op de wijze waarop een anaestheticum bereid moet worden; hoe de anaesthesie uitgevoerd moet worden en welke resultaten men er mee zal kunnen bereiken. Laten wij daarom ons omtrent de anaesthesie zelf voorstellen, dat het anaestheticum, dat

¹⁾ Naar een voordracht, gehouden in de Haagsche Tandheekkundige Vereeniging.

chemisch bestaat uit een zout van een alcaloid of een zout van een chemische base met alcaloidachtige eigenschappen zich na inspuiting onder invloed van de verschillende vochten, die zich in de cellen bevinden, splitst en dat het alcaloid zelf, dus de base, de eigenschap bezit om de zenuw gedurende langer of korter tijd te narcotiseeren. Hieruit volgt, dat de oplossing gemakkelijk toegankelijk moet zijn voor de cellen zelf en dat het alcaloidzout gemakkelijk splitsbaar moet zijn.

Anaestheseerende vloeistof.

Een anaestheseerende vloeistof bestaat uit vier deelen. Water, het anaestheticum zelf; een bloedvaat vernauwend middel om de anaesthesie lokaal te houden en een isotoniseerend zout mengsel.

Het Water.

Het water, dat gebruikt moet worden voor steriele subcutane injecties moet voldoen aan hogere eischen, dan de Nederlandsche Pharmacopee stelt aan gedistilleerd water. Het gedistilleerd water wordt bereid door zuiver water, met name duinwater, te laten verdampen en deze stoom te laten condenseeren in een koelvat. De slang, waar deze stoom door geleid wordt is meestal van metaal en bestond vroeger veelal uit vertinde koperen buis, tegenwoordig uit van binnen vertinde compositie buis. Is de kwaliteit van deze buis goed, dan bestaat er geen enkel bezwaar, om het water, dat langs dezen weg is bereid, te gebruiken.

Veelal echter blijkt in de praktijk, dat het gedistilleerde water, wat men koopt, kleine hoeveelheden metaal bevat, en dat water is voor het doel, waarvoor wij het nodig hebben, absoluut af te keuren. Een zeer strenge en voorname eisch, die men aan het gedistilleerde water moet stellen, is, dat het *versch* bereid is, en wel om de volgende reden.

Het gedistilleerde water komt van de fabrikanten in mandflesschen van 50 à 60 liter via den handel bij de apothekers

en deze gebruiken deze mandflesschen naar behoefte langzaam leeg.

Door de minder sierlijke verpakking vindt deze meestal een plaatsje in den kelder, terwijl bij het uitschenken dikwijls strootjes of andere verontreinigingen het water infecteeren. Het gevolg is, dat gedistilleerd water, aldus uit een mandflesch ontnomen bij een *bacteriologisch onderzoek* op een schromelijke manier blijkt geïnfecteerd te zijn. Men kan het leven, wat er in zit weg nemen, door het water te koken, doch daarmee zijn we er niet. Wie gewerkt heeft in een bacteriologisch laboratorium, of eenigszins op de hoogte is van moderne vaccino-therapie, weet, dat er verschillende eiwitachtige stoffen zijn, die zich gevormd hebben onder den invloed van schimmels en bacteriën, en niet door eenvoudig koken onwerkzaam worden gemaakt, zoodat praktisch het gebruik van dit water voor injectievloeistoffen gelijk staat met het injecteeren van een verdunde eiwitoplossing zoo als bijv. tuberculine 1 : 100.000 of 1 : 1.000.000. Dit verklaart, hoe bij sommige injecties, die bij controle bleken toch werkelijk steriel te zijn, temperatuurs-verhoogingen optreden, waarvoor men vroeger geen oorzaak kon vinden. Thans weten we, dat dit het gevolg kan zijn van het gebruik van gedistilleerd water, dat wel steriel is, doch dat door lang bewaard worden, is een verdunde oplossing van eiwitten, afkomstig van schimmels en bacteriën. Het water, te gebruiken voor steriele injectievloeistoffen moet dus *absoluut versch zijn*.

Het anaestheticum.

Het oudste anaestheticum wat wij kennen is de cocaïne; gebruikt in den vorm van het zoutzure zout. Dit alcaloid komt voor in de coca bladeren, een voornaam export-artikel van onze tropen. Naast deze cocaïne komt in de bladeren voor de ecgonine, van welke stof cocaïne de benzoyl-ester is. De oude bereidingswijze van cocaïne bestond hierin, dat uit de bladeren door herhaald omkristalliseeren de cocaïne gezuiverd werd en praktisch vrij werd van ecgonine.

De ecgonine, die naast de cocaïne in de bladeren voorkomt, werd langen tijd als een waardeloos product beschouwd en niet gebruikt. De chemie van de alcaloïden heeft ons het verband leeren kennen van cocaïne en ecgonine en hierop berust de moderne bereidingswijze van cocaïne; waarbij de bladeren ontdaan worden van de beide alcaloïden te samen, zoodat men eerst een mengsel krijgt van cocaïne en ecgonine. Dit mengsel wordt verzeept, zoodat de cocaïne gesplitst wordt in een benzoe-zuur-zout en ecgonine. Hieruit wordt door omkristallisatie de zuivere ecgonine verkregen. Zoodra dit product voldoende zuiverheid heeft gebreikt wordt het door middel van benzoyl-chloride omgezet in de benzoyl-ester, waardoor weer cocaïne wordt verkregen. Men kan dit laatste product dus beschouwen als een soort synthetische cocaïne in tegenstelling met het eerste product, dat men natuurlijke cocaïne zou kunnen noemen. Tegen het gebruik van deze synthetische cocaïne kan een groot bezwaar bestaan, wat hierin bestaat, dat er sporen benzoyl-chloride in het product achterblijven, welke stof physiologisch een heftig vergif is. Vele mislukkingen van cocaïne-anaesthesie zijn geboekt op de giftigheid van de cocaïne als zoodanig, doch hebben eigenlijk als oorzaak, niet het vergif van de cocaïne, maar van het benzoyl-chloride, dat er nog sporadisch in voorkomt. Het verdient dus aanbeveling bij het gebruik van cocaïne bij injectievloeistoffen te zorgen, dat het product absoluut vrij is van benzoyl chloride.

Het valt niet te ontkennen dat cocaïne een vrij groote toxiciteit bezit en wij danken aan het zoeken van vele chemici het ontstaan van een andere stof, die wel is waar niet zulke diepe anaesthiseerende werking vertoont, doch het van de cocaïne, met betrekking tot de giftigheid, absoluut wint. Ik bedoel het para-amido-benzoyl-diethyl-amino-aethanol, welk zoutzure zout U allen welbekend is onder den gedeponeerden naam van Novocaïne, welke stof bereid wordt in de fabrieken van Meister Lucius & Bruning te Höechst a/Main.

Deze chemische verbinding wordt tegenwoordig ook ge-

maakt in Holland door de Ned. Cocaïne Fabriek te Amsterdam onder den naam van Aethocaïne.

Chemisch zijn deze stoffen dus identisch en ik heb tot nog toe van de verschillende tandartsen, die met beide hebben gewerkt, geen verschil in physiologische werking mogen hooren.

Andere, minder gebruikte anaesthetica zijn het alypin, het bētaeucaïne en het stovaïne. Deze laatste stof vindt vooral in Frankrijk, waar het het eerst is gemaakt, een uitgebreide toepassing. De giftigheid er van is grooter, dan die van Novocaïne.

Bloedvaatvernauwend middel.

Het bloedvaatvernauwend middel, dat bij het anaestheticum wordt gevoegd om de anaesthesie lokaal te houden is Adrenaline. Deze stof komt voor in de bijniere en wordt bereid uit die van het rund. Het is het eerst ontdekt en bereid door Takamine in het laboratorium van Parke Davis & Co. te Londen. Het is dus een natuur product, wat door uittrekking van de bijniere met zoutzuur en precipitatie door aether in alcohol na herhaalde omkristallisatie wordt bereid en dat bovendien in de therapie in de laatste jaren een uitgebreide toepassing heeft gevonden, als bloedvaat vernauwend middel, of als bloeddruk stijgend middel, bijv. bij asthma. Deze laatste eigenschap, die het gevolg is van de eerste, hebben wij bij anaesthesie niet noodig. Het is begrijpelijk, dat de hoeveelheid adrenaline, die wij gebruiken dus in nauw verband staat met de grootte van het operatieveld. De tandartsen kunnen volstaan met de anaesthesie van dat gedeelte van het zenuwstelsel, wat in de onmiddellijke nabijheid ligt van den wortel en daarom gebruikt die groep van operateurs vrij sterke oplossingen van adrenaline. Is een groot operatieveld noodig, dan heeft men slechts de hoeveelheid adrenaline te verminderen, de vaten trekken zich minder samen en het anaestheticum wordt over een grooter veld verspreid. Om U

een idee te geven tusschen welke grenzen deze hoeveelheid is gelegen, deel ik U mede, dat de tandartsen 5 tot 10 c. c. van de oplossing 1/1000 per 100 c. c. injectievloeistof gebruiken, terwijl de oplossing, die voor een grooter operatieveld moet dienen slechts 600 mgr. adrinaline oplossing bevat.

De Chemie heeft de nieuwsgierigheid naar de innerlijke samenstelling van die merkwaardige stof „adrenaline” ontmaskerd en het is weer de verdienste van de chemici, verbonden aan de Höechster Farbwerke, wien de eer toekomt, die stof synthetisch te maken.

Hierin is men slechts gedeeltelijk geslaagd, want het synthetische product vertoont in het gepolariseerde licht een linksdraaiing, terwijl het natuurlijke product rechtsdraaiend is. Ten opzichte van de vaatvernauwende werking zijn ze gelijkwaardig in werking. Physiologisch werken ze echter niet hetzelfde, zoodat het een groote fout is om uit eigen beweging in de therapie, suprarenin te geven voor adrenaline.

Het isotoniseerende zoutmengsel.

Dit mengsel dient, zooals in het begin is gezegd om de oplossing isotonisch te maken, d. w. z. om haar denzelfden osmotischen druk te geven als het vocht, dat zich in de cellen bevindt. Vroeger werd hier uitsluitend voor gebruikt keukenzout. U allen kent de physiologische zoutsolutie, welke niets anders is dan een 0.85 % oplossing van keukenzout in zuiver water. Latere onderzoekingen hebben geleerd, dat de aneesthiseerende werking van een anaestheticum verhoogd wordt, wanneer zich hierin de SO_4 (sulfaat) groep bevindt, en hiervan is een praktisch gebruik gemaakt, door een gedeelte van het keukenzout te vervangen door kalium sulfaat, waarbij men bovendien het voordeel heeft een kalium-ion in de oplossing te brengen, welke stof een hoofdbestanddeel is van het cellenvocht. Wij hebben hier te doen met een fijner physiologisch chemisme, waarwij niet alleen denken aan de isotonische oplossing, maar tevens trachten bij de anaesthesie

geen andere zouten, dan de natuur in het cellenvocht geeft, er aan te onttrekken of toe te voegen.

Waaraan moet een goed lokaal anaestheticum voldoen.

In de eerste plaats moet het isotonisch zijn, hetgeen bereikt wordt door toevoeging van het bovenbeschreven isotoniseerende zoutmengsel. Vergroot men de hoeveelheid anaestheticum, dan moet men het zoutmengsel verminderen. In het laboratorium is dit nauwkeurig praktisch te bepalen door gebruik te maken van de vriespuntsverlaging.

2. Het anaestheticum moet weinig giftig zijn. Dit komt praktisch hierop neer, dat het anaestheticum zelf liefst zoo weinig giftig mogelijk is. Vandaar het gebruik van novocaïne, alypin enz. Men kan de giftigheid echter zeer reduceeren, zooals ik terloops opmerkte, door de hoeveelheid adrenaline of suprarenine te vergrooten, omdat door deze laatste stof verhinderd wordt, dat het vergift in de bloedbaan komt.

3. Het lokaal anaestheticum moet vlug anaestheseeren. Dank zij het streven van de Ned. Ver. tot Bestrijding van Tandbederf hebben in de laatste jaren de meer ontwikkelden ingezien, dat een goede verpleging van hun tanden en kiezen een even groote factor in het leven is, als het behoud van hun gezondheid, en dat maakt, dat er in de laatste jaren voor de tandartsen een ruim arbeidsveld is gekomen. Ook de arbeidende klasse en de minder vermogenden zijn door het oprichten van klinieken door U in de gelegenheid gesteld, te profiteeren van het heil, dat U met Uw vakkennis en ervaring aan de menscheid kunt bezorgen.

Het groote aantal patienten, dat de tandartsen binnen een beperkten tijd moeten behandelen, maakt, dat U aan de voorbereiding van Uw operatieven arbeid zoo weinig mogelijk tijd kunt besteden. Vandaar de eisch om een oplossing te hebben, die vlug anaestheseert; dit bereikt U dus, door te zorgen isotonische oplossingen te gebruiken en het anaestheticum langzaam in te spuiten.

4. Een lokaal anestheticum moet zoo lang mogelijk anaesthiseeren, omdat U steeds werkt op een terrein, dat U niet zien kunt doch waar Uw gevoel U in de duisternis den weg moet wijzen. Vooruit weet U dus nooit voor welke verrassingen U komt te staan en in hoeverre carieuze processen zijn voortgeschreden, die U de extractie, door het breken of splinteren van den wortel, bemoeilijken. Hebt U eenmaal een volkomen anaesthesie bereikt, dan moet U zeker zijn, dat dit gedeelte van Uw behandeling volmaakt is en dat U daarna niet meer hebt om te zien.

De patienten zijn dikwijls van meening, dat de napijn, die na de operatie ontstaat, uitsluitend het gevolg is van het gebruik van het lokaal anaestheticum. Ik behoef U niet te vertellen, dat dit niet altijd waar is, want waar U door de extractie een wond in de kaak maakt, daar is kans op het ontstaan van pijn. In de laatste jaren is de aandacht er op gevestigd, dat sommige injectievloeistoffen de oorzaak zijn van de napijn en ik wil bij een van deze combinaties nog een oogenblik stilstaan.

Het is U zeker bekend, dat de novocaïne-suprarenin en de novocaïne-adrenaline oplossingen zich na langen tijd bruin kleuren. Dit wijst op een verandering in de oplossing, waft waar de oplossing direct na de bereiding kleurloos is en na eenigen tijd bruin wordt, daar moet een verandering zijn opgetreden. Deze verandering is vele jaren een punt van studie voor mij geweest en het is de *combinatie* novocaïne-suprarenine, die een kleurverandering ondergaat, omdat novocaïne-oplossingen alléén, zoowel als suprarenin- en adrenaline-oplossingen zich eerst na zeer langen tijd (2 à 3 jaar) kleuren. Oorspronkelijk dacht men, dat die kleuring het gevolg was van het gebruik van minderwaardig (alkali afgevend) glas, en leek het in den beginnen, dat dit werkelijk de oorzaak was. Voegde men n.l. aan de combinatie enkele druppels zoutzuur toe, dan bleef de kleuring veel langer tijd achterwege. Ik heb echter oplossingen gemaakt in ampullen van Jena's fiolax glas, in kookkolven van Jena's glas en zelfs

in een fleschje gemaakt van zuiver zilver en een van zuiver platina en toen bleek, dat de oplossing in alle vier de vaten zich, naar gelang van de temperatuur waarin ze bewaard bleven, na twee of drie weken kleurden. De invloed van het glas was dus hier totaal uitgeschakeld.

De praktijk had mij geleerd, dat adrenaline- en suprarenine-oplossingen na lang staan in flesschen, die af en toe open gingen, zich kleuren en in de literatuur vindt men ook vermeld, dat deze stof zich onder invloed van zuurstof oxydeert tot een bruin of roodbruin oxydatie product, dat niet een vaatvernauwende werking heeft. Dit bracht mij er toe om aan te nemen, dat de novocaïne als katalysator kon werken en de zuurstof kon overdragen op de adrenaline of suprarenine, waardoor het anaestheticum gekleurd werd. Schakelde ik dus de zuurstof uit, dan moest de bruinkleuring niet optreden. Ik deed daarom de volgende proef:

Het water, dat ik voor de bereiding van de oplossing gebruikte, onderzocht ik op zijn zuurstof gehalte en kwam tot de merkwaardige ontdekking, dat versch gedistilleerd water tamelijk groote hoeveelheden zuurstof opgelost houdt. Wel is waar kon ik deze zuurstof door het water vijf minuten te koken voor de helft doen verdwijnen, doch ik had niet minder dan twintig minuten noodig om het water door eenvoudig koken totaal vrij van zuurstof te maken. Met dit water maakte ik nu de oplossing en constateerde tot mijn groot genoegen, dat het mengsel novocaïn-suprarenin veel langer ongekleurd bleef, dan vroeger, waarmede bewezen was, dat de zuurstof van het water en de zuurstof in het algemeen de oorzaak is van de kleuring van de novocaïne-suprarenin oplossingen. Sommige beweren, dat de napijn, waarover ik zoeven sprak het gevolg is van de bruinkleuring van deze novocaïne-suprarenin oplossing.

Bij de bewaring in ampullen bleek in de praktijk, dat deze met groote zorg gemaakte zuurstof vrije oplossingen, zich toch nog kleurden en ofschoon het nu achteraf erg eenvoudig lijkt, heeft het veel moeite gekost om de oorzaak van die

kleuring na twee of drie maanden te kunnen verklaren. Ik vergat, dat de ampullen zelf ook lucht en dus zuurstof bevatten en dus voor het vullen moeten worden gevuld met een gas, dat zuurstofvrij is. Ik bereikte dat gemakkelijk door de ampullen voor het vullen onder een klok luchtledig te pompen en daarna stikstof te laten toevloeien in plaats van lucht. De aldus gemaakte ampullen voldeden aan de praktische eisch, die er aan gesteld kon worden.

In Maart 1923 verscheen in het Journal de Pharmacie et de Chimie een opstel van M. Marc Bridel getiteld: „Sur un procédé très simple pour empêcher la coloration des solutions de novocaïne-adrenaline pour rachianesthésie, de novocaïne, de sels d'éserine, d'apomorphine, d'émétrine, etc... et sur la stérilisation de ces solutions.”

Deze schrijver, die blijkbaar ook last had van het kleuren van novocaïn-suprarenin oplossingen, had een middel ontdekt om de oplossing kleurloos te houden en gaat in zijn opstel zelfs zoo ver, dat hij aan iedere oplossing, die neiging heeft om zich door oxydatie te kleuren zijn hulpmiddel wenscht toe te voegen. Deze stof kent men in Frankrijk onder den naam van bisulfiet-loog en is chemisch een verbinding van zwaveligzuur met zwaveligzure natron. De werking berust hierop, dat deze bisulfiet-loog een sterk reductiemiddel is, m. a. w. in staat is om zuurstof te binden, en overgaat in natriumsulfaat en zwavelzuur. Waar het gebruik van zwaveligzuur en natrium bisulfiet in de voedingsmiddelenchemie streng wordt veroordeeld, daar zult U het met mij eens zijn, dat die stof, die moet dienen voor injectievloeistof, niet zonder meer kan worden toegevoegd.

U moet op het standpunt staan, dat U weet wat U inspuut en als wetenschappelijke menschen moeten wij weigeren patienten te behandelen met oplossingen, waarvan wij de samenstelling niet in zijn geheel kennen. Aanbevelingen van middelen, waarbij U in de circulaire verteld wordt, dat door een bijzonder procédé of door toevoeging van deze of gene stof dit of dat bereikt is, moet U naar den prullemand ver-

wijzen, omdat U de verantwoordelijkheid niet kunt dragen van oplossingen waarvan U de samenstelling niet kent.

Zoolang niet physiologisch aan de hand van uitgebreide proeven bewezen is, dat de toevoeging van een bisulfiet-loog onschadelijk is, zoolang moeten wij met het gebruik er van voorzichtig zijn, ook al blijven onze oplossingen daardoor kleurloos.

Het zal enkelen Uwer bekend zijn hoe voor eenige jaren vanuit het buitenland (als een nieuwtje) novocaïn-suprarenin oplossingen zijn geïmporteerd, die er werkelijk voortreffelijk uitzagen en die bij onderzoek ook bleken te bevatten een sterk reduceerende stof.

Nog een enkele pharmaceutische opmerking, die van belang voor U kan zijn.

De bereiding van injectievloeistoffen voor tandheelkundig gebruik kan door U zelf geschieden en het is de tijd, de lust en de gelegenheid die U ontbreken om dit zelf te doen. Daarom laat U het een ander bevoegd persoon voor U doen en zijn naam en installatie zijn U een garantie voor zijn werk. De verantwoordelijkheid van de oplossingen is voor hem als vakman. Elke oplossing, die hij U dus levert, behoort voorzien te zijn volgens de pharmaceutische wet van een etiket, waarop de samenstelling van de oplossing staat vermeld. Dat het etiketteren van zeer veel fleschjes tegelijk ontzaggelijk veel tijd en moeite kost kunt U begrijpen, doch wij mogen dezen voornamen factor niet laten vervallen en de fleschjes daarom maar zonder etiket afleveren. Een groot gevaar is gelegen in het gebruik van vloeistoffen uit flesschen zonder etiket. De verpakking wordt bijv. toevallig in een onbewaakt oogenblik verwisseld en men spuit een andere vloeistof in dan degene, die men bedoelt en bovendien vervalt geheel en al het feit, dat de verantwoordelijkheid van de oplossing blijft voor hem, wiens naam op het etiket staat.

Alvorens te eindigen, geef ik U hieronder de samenstelling van de oplossing, bekend onder den naam normaal Fischer, zooals die door mij wordt gebruikt en die voldoet aan de

eischen, die ik naar ik hoop hierboven uitvoerig heb uiteen
gezet.

R. Novocaïne 1½ gram;

Sol. 1‰ Hcl. suprarenini of adrenaline 5 c. c.

Chloret natric. 0.4 gram;

Sulfat. kalic. 0.45;

Aq dest recent part ad 100 c. c.