

OORSPRONKELIJKE BIJDRAGEN



METHODEN TER BEPALING VAN DE PIJNSTILLENDE WERKING VAN GENEESMIDDELEN

DOOR

Dr. J. R. JANSMA,
ARTS

Onder de vele geneesmiddelen, die ons ter beschikking staan, wordt een zeer voorname plaats ingenomen door die, welke dienen tot vermindering van pijn.

Over het wezen der pijn zouden we lang kunnen uitwijden, er zijn ontelbare geschriften over verschenen ¹⁾, we zullen dit echter niet doen, maar aannemen, dat we weten, wat we onder pijn verstaan, iets, wat na de bedoelde uitwijding zeker niet het geval zou zijn.

Bij de verschijnselen, opgewekt door een pijnprikkel ²⁾, kunnen we twee groepen onderscheiden. Ten eerste de verschillende vormen van pijnreflexen, o.a. afweerbewegingen, schreeuwen, reacties van het vegetatieve zenuwstelsel, die tot uiting komen in transpi-

¹⁾ Men zie de artikelenreeks in Psychiatische en neurologische bladen, 1937 o.a. C. U. Ariëns Kappers. De anatomie en physiologie van den pijnzin, p. 783.

H. W. Stenvers, Centrale pijn, p. 824.

A. M. Meerloo, De niet-chirurgische behandeling van de pijn, p. 852.

F. A. Verbeek, De chirurgische behandeling der pijn, p. 879.

A. M. Meerloo, De psychologie van pijn en smart, Amsterdam 1940.

F. J. J. Buytendijk, Over de pijn, Utrecht 1943.

²⁾ Aan woorden als pijnprikkel, pijndrempel enz. hangt een germanistisch luchtje, men zie het boekje van mijn oud- (niet ouden) leermeester Charivarius, „Is dat goed Nederlands?“, Amsterdam 1940. Ze zijn in de medische literatuur echter door het gebruik geijkt.

reeren, verandering van huidkleur, verminderde werking van maag- en darmspieren en klieren, stijging bloeddruk, vermeerderd bloedsuikergehalte enz. Deze verschijnselen zijn voor het grootste deel onbewust en worden door den sympathicus opgewekt (adrenaline).

Het tweede gevolg van den pijnprikkel is de pijngewaarwording, welke een psychologisch verschijnsel is.

Pijngewaarwording en pijnreflex gaan niet parallel en zijn van elkander te onderscheiden. Brengen we een patiënt in lichte narcose, dan is het bewustzijn van de pijn uitgeschakeld, maar de pijnreflexen zijn behouden. Bij tandextractie onder lachgasnarcose is dit bijna steeds waar te nemen. We zien dus pijnuitingen zonder pijngewaarwording.

Komen we thans terug tot de pijnstillende middelen, vele stoffen en mengsels van stoffen werden en worden daartoe aangewend en als beter dan andere aanbevolen. Dit heeft natuurlijk tot den wensch geleid van een objectief vaststellen en zoo mogelijk in een maat aangeven van de analgetische werking.

Bij de toepassing van een pijnstillend middel bij een zieke met pijn kan een gunstig resultaat optreden door den psychischen invloed van de gebrachte hulp en door perifere werking bijv. door opheffing van vaatkramp in de hersenen en door verdere spasmolytische of ontstekingsremmende actie. Een aanwijzing van de grootte der centrale pijnstillende werking krijgt men hierdoor niet, terwijl vergelijking van werking van verschillende geneesmiddelen nagenoeg onmogelijk is.

Men heeft dus zijn toevlucht genomen tot het experiment en wel op dier en mensch. Bij dieren wordt de reactie op een bepaalden pijnprikkel nagegaan en vervolgens eventueele verandering of het wegblijven van die reactie, nadat een geneesmiddel is toegediend, bij welke hoeveelheid deze werking haar maximum bereikt en in welke verhouding de analgetische werking van verschillende stoffen tot elkander staat. Van de vele onderzoekingen, die verricht werden, zullen we enkele bespreken.

H a f f n e r ³⁾ neemt het reageeren waar van Guineesche biggetjes en ratten bij knijpen in het oor en van muizen bij knijpen in den staartwortel, het dier tracht te vluchten, hapt naar de klem, en schreeuwt. Nu wordt nagegaan wanneer deze reactie verdwijnt, nadat morphine enz. bij de dieren is ingespoten.

³⁾ F. H a f f n e r. Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1929, Bd. 55, p. 731.

Hesse ⁴⁾ brengt een verbetering in deze methode door met de klem behalve den staartwortel ook het anaalslijmvlies te knijpen. Later vindt Hesse ⁵⁾ nog een fijnere proefneming. Met crotonolie wordt een ontsteking van een deel der rughuid van een Guineesch biggetje opgewekt en deze pijnlijke ontstoken plaats mechanisch geprikkeld.

Pohle ⁶⁾ prikte voor hetzelfde doel met een gloeiende naald in den snuit van een muis.

Uitvoerig geven al deze onderzoekers de resultaten van hun onderzoekingen weer.

Deze resultaten zijn echter waardeloos, vele dieren zijn nutteloos geplaagd, zooals o.a. Starkenstein ⁷⁾ duidelijk aangeeft. Pijn is een subjectief symptoom en is daarom lastig objectief te meten; de objectief waarneembare afweersymptomen zijn geen maat voor de pijngewaarwording. Ze kunnen aanwezig zijn zonder deze. Dit ziet men bijvoorbeeld in het beginstadium der narcose; terwijl geen pijn tot het bewustzijn doordringt, zijn de afweersymptomen aanwezig, zelfs sterker dan bij het verrichten der pijnlijke ingreep zonder bedwelming. De remmende werking der hersenschors op deze reflexen, in het in de basis der hersenschors gelegen pijncentrum opgewekt, is namelijk uitgevallen.

Dit hebben Haffner en zijn navolgers niet in het oog gehouden. Zoo zijn de morphinedoses, die Hesse noodig acht, veel te hoog, terwijl hij het bij den mensch zoo werkzame pyramidon bij zijn proefdieren onwerkzaam noemt.

Deze beschouwingen van Starkenstein hebben verdere onderzoekers niet weerhouden op dezen weg voort te gaan. Stenvers schrijft: Noch in de menschelijke pathologie, noch in de experimenteele physiologie mogen pijnreacties gehouden worden voor pijngevoelens. Ieder is het daarover eens en toch vervalt bijna ieder weer in dezelfde fout.

⁴⁾ E. Hesse. Zur Biologischen Wertbestimmung der Analgetica und ihrer Kombinationen. Archiv. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 158, 1930, p. 233.

⁵⁾ E. Hesse, G. Roesler und F. Bühler. Zweite Mitteilung. Archiv. f. exp. Path. und Pharm. 1930, Bd. 158, p. 247.

⁶⁾ K. Pohle und W. Spieckermann, Vergleichende Untersuchungen über die analgetische Breite verschiedener Antipyretica bei Kombinationen mit Schlafmitteln. Archiv. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 162, 1931, p. 162.

⁷⁾ E. Starkenstein, Zur Methodik der Prüfung schmerzstillender Mittel im Tierversuch. Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. 165, 1932, p. 325.

E d d y ⁸⁾ gebruikt de kat als proefdier en maakt een fraai toestel, waarmede een nauwkeurig doseerbare druk kan worden uitgeoefend op de laatste 2 inches van den staart.

H i l d e b r a n d t ⁹⁾ onthaart den rug van een Guineesch biggetje en wekt daar pijn op door een warmwaterprikkel.

E i c h h o l t z en K u l l m a n n ¹⁰⁾ werken weer met konijnen en volgen de techniek van R é g n i e r ¹¹⁾.

Deze prikkelde de cornea van een konijn met een fijn haar, als reactie treedt sluiten van het oog op. Bij zwakke anaesthesie treedt dit sluiten eerst na herhaald prikkelen op, het aantal noodige prikkels is evenredig met den graad van de anaesthesie; is er geen reactie bij 100 prikkels, dan wordt deze compleet genoemd.

S m i t h ¹²⁾ zoekt het al hooger en neemt een aap als proef-object. Hij deelt mede, dat het moeilijk na te gaan is of een dier pijngevoelens heeft, maar neemt een scherpe diepe inspiratie toch maar als pijnuiting aan. Een cercocebus wordt in een kooi geplaatst en armen en beenen worden gefixeerd teneinde bewegingen te voorkomen. Installaties zijn aangebracht om één arm electrisch te kunnen prikkelen, één arm mechanisch met een naald, het geschoren deel van een been thermisch door een koperen cylinder met ijs, terwijl tenslotte op den staart een knijpparaat volgens E d d y is geplaatst. Met een spirometer wordt de ademhaling geregistreerd. Pols en temperatuur worden gecontroleerd. Een plaatje verduidelijkt de aangename houding, waarin de aap zich bevindt. Zooals ik reeds mededeelde, wordt een scherpe diepe inspiratie als pijnuiting beschouwd, eerst bij sterkere prikkels treedt een poging tot terugtrekken op, bij nog sterkere, schreeuwen.

⁸⁾ N. B. E d d y, Studies on morphine, codeine and their derivatives. Journ. pharmac. and exper. Therapy. Vol. 45, 1932 p. 339.

⁹⁾ F. H i l d e b r a n d t, Die Prüfung der Analgetica im Tierexperiment mittels einer neuen Methode. Archiv f. exper. Path. und Pharm. Bd. 174, 1934, p. 405.

¹⁰⁾ F. E i c h h o l t z und F. K u l l m a n n, Über die analgetische Wirkung von Veronal, Coffein, Salicylsäure, Pyramidon, Chinin und deren Mischungen. Archiv f. exper. Path. und Pharm. Bd. 184, 1937, p. 612.

¹¹⁾ J. R é g n i e r, Essai de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la corneé par les anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques de la cocaïne, de la novocaïne et de la stovaïne. Compt. rend. Acad. sciences T. 177, p. 558, 1923.

¹²⁾ P. K. S m i t h, The relation of acetanilid and other drugs to analgesia in monkeys. J. Pharm. and exper. Therapy. Vol. 62, 1938, p. 467.

Bij toediening per os van 100 mgr. acetanilide per K.G. lichaamsgewicht treedt geringe temperatuurverlaging en geringe toename van de frequentie van pols en ademhaling op, terwijl de pijndrempel wordt verhoogd, maximaal na 1—1½ uur. Coffeïne heeft een tegengestelde werking, de combinatie van beide geneesmiddelen mist de pijndrempelverhoging van acetanilide. Morphinesulfaat in de doseering van 10 mgr. per K.G. geeft een sterkere drempelverhoging dan acetanilide.

Verdere literatuuropgaven zal ik maar achterwege laten, de waarde dezer dierproeven is gering; hoe onontbeerlijk ook het dierexperiment is ter bepaling van de toxische werking van chemische verbindingen (hier dient men zich van den mensch als proefdier te onthouden), voor het vraagstuk, dat ons bezig houdt, doen we beter, den homo sapiens als proefobject te kiezen.

Vele onderzoeken in die richting zijn reeds verricht, ik zal wederom volstaan met er enkele te vermelden. In de eerste plaats heeft men de pijn opgewekt door prikkeling van de huid. Von Frey¹³⁾ is de man, die als de voornaamste onderzoeker op het gebied der huidsensibiliteit geldt. Hij prikkelt de huid mechanisch met varkensharen en doornen van carduus acanthoides, de huid moet teer zijn en niet te veel haren hebben. Geschikt zijn ooglid, huid boven het sleutelbeen en boven de distale helft van den m. biceps brachii. Thermische prikkeling geschiedt door het concentreren van lichtstralen met behulp van een lens of hollen spiegel. Chemische prikkeling heeft plaats door toepassing van bijv. een druppel ijsazijn op de huid. Tenslotte wordt de huid electricch geprikkeld door de kathode bij een openingsinductieslag. Van deze prikkelingswijzen kunnen er drie gebruikt worden voor pijndrempelproeven en wel de mechanische, thermische en electriche.

Mechanische prikkels worden bijv. toegepast door Mullin en Luckhardt¹⁴⁾, volgens de haarmethode van Von Frey; terwijl de proefpersoon de oogen gesloten houdt, wordt eerst vastgesteld, dat de pijndrempel op een bepaald huidgedeelte gedurende langeren tijd op dezelfde hoogte blijft en de methode dus bruikbaar is voor het nagaan van de werking van geneesmiddelen. Zoo wordt vastgesteld, dat acetanilide, aspirine (2—3 gram), cobragif, luminal en broomnatrium geen invloed op den tast- en

¹³⁾ M. von Frey, Versuche über schmerzerregende Reize. Zeitschrift für Biologie 1922, Bd. 76, p. 1.

¹⁴⁾ F. J. Mullin and A. B. Luckhardt, Effects of certain drugs on cutaneous tactile and painsensitivity. Archives internationales de Pharmacodynamie et de thérapie, 1937, vol. 55, p. 112.

pijndrempel hebben. Alcohol, codeïnesulfaat, morphinesulfaat en trichloormethyleen geven verhooging van den pijndrempel, doch hebben geen invloed op de tactiele gevoeligheid. Na afloop van de geneesmiddelwerking is er vaak een kort tijdperk van overgevoeligheid.

Thermische prikkels worden aangewend door Hardy, Wolff en Goodell¹⁵⁾. De drempelwaarde voor pijn wordt bij den mensch bepaald door concentratie van het licht van een 1000 W. lamp op $3\frac{1}{2}$ cm² van het zwartgemaakte voorhoofd gedurende 3 seconden (zie figuur 1); de sterkte van den stroom, die de lamp doorloopt, wordt opgevoerd, tot de proefpersoon aan het einde der 3 seconden pijn aangeeft. Het voorhoofd is zwart gemaakt om totale absorptie van de stralen te krijgen. Tusschen opeenvolgende bestralingen van 3 seconden wordt 30—60 seconden rust ingeschakeld. Is de pijndrempel bereikt, dan wordt de sterkte der straling vastgesteld met een radiometer, die op de plaats, waar het voorhoofd zich bevond, wordt opgesteld, deze sterkte wordt uitgedrukt in gr. cal. cm.² sec. Het pijngevoel is duidelijk te onderscheiden van het warmtegevoel, er blijkt een onafhankelijkheid van de grootte der bestraalde huidoppervlakte te bestaan, dus er is geen summatie van pijnprikkels. Zweeten, tocht, te koude omgeving, huidlaesies en door zon verbrande huid, geven storingen in het onderzoek.

Hardy c.s. vinden bij denzelfden proefpersoon praktisch steeds denzelfden pijndrempel, de maximale variatie bedraagt 12 %, de standaardafwijking is 2 %. Ze vinden geen verschil op verschillende momenten van den dag en ook geen invloed van gemoedstoestanden, vermoeidheid en menstruatie.

Dat pijn en warmte gescheiden sensaties zijn blijkt wel uit het feit, dat na toediening van 1.8 gram acid. acetylosalicylicum (aspirine) de pijndrempel met 35 % wordt verhoogd, de drempelwaarde van warmteprikkels met 55 % wordt verlaagd.

¹⁵⁾ J. D. Hardy, H. G. Wolff and H. Goodell, Studies on pain. A new method for measuring painthreshold: Observation on spatial summation of pain: Journal of clinical Investigation, 1940, vol. 19, p. 649.

Measurement of the effect of morphine, codeine and other opiates on the painthreshold and an analysis of their relation to the pain experience, vol. 19, p. 659.

Measurement of the effect on the painthreshold of acetylsalicylic acid, acetanilid, acetophenitidin, aminopyrine, ethylalcohol, trichlorethylene, a barbiturate, quinine, ergotamine tartrate and coffeine: an analysis of their relation to the pain experience, vol. 20, 1941, p. 63.

Pijn in eenig deel van het lichaam verhoogt den pijndrempel in de rest van het lichaam, zelfs tot 35 % (ook bij „pijn” door hevig lawaai).

De verhouding van de prikkelsterkten, die sensatie en pijn geven, is bij licht als $1 : 10^6$, bij warmte $1 : 10^3$. De dubbele

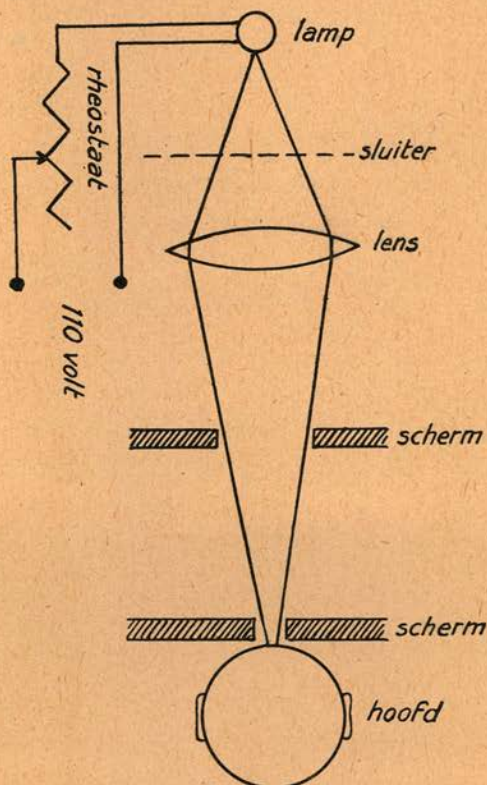


Fig. 1

warmtepijnprykkels geven reeds weefselbeschadiging, zoodat het organisme dus pas laat alarm slaat.

Hardy c.s. hebben nu in experimenten, die ze op elkander namen, nagegaan welke invloed op den pijndrempel wordt uitgeoefend door verschillende stoffen en combinaties daarvan.

Morphinesulfaat, als injectie toegediend, geeft een stijging van de drempelwaarde binnen 10 minuten, de sterkste werking treedt op na 90 minuten, de duur van de werking wisselt met de dose-

ring van 3—7 uur. De maximale drempelwaardestijging is 100 % bij 30 mgr. morphine, weefselbeschadiging zonder waarschuwing door pijn is nu mogelijk. Toediening van een grootere hoeveelheid morphine geeft bewusteloosheid. De werking der morphine op de gemoedsstemming duurt veel langer dan de pijndrempelverhoging, de euphorie treedt reeds na 5 minuten op. Na de euphorie volgt apathie, die 24—72 uur duurt. Bij hoogere doses veelal nausea en vomitteeren.

Codeïnephosphaat, injectie, 60 mgr. geeft 50 % pijndrempelverhoging, dilaudid 3 mgr. intramusculair, meer dan 100 % verhoging; pantopon, 20 mgr. intramusculair 35 %; morphine 8 mgr. + scopolamine 0.4 mgr. geven minder verhoging dan 8 mgr. morphine alleen, de combinatie is misschien aan te raden voor de slaap- of relaxiewerking.

Wordt bij den proefpersoon pijn opgewekt, bijv. in den arm door een tot 200 mgr. druk opgeblazen manchet, dan treedt na een injectie van 15 mgr. morphine geen pijndrempelverhoging op, de overige morphineverschijnselen worden minder geremd. Misschien kan dit verklaard worden door de verhoogde sympathische activiteit, o.m. adrenalineuitstorting, die door pijn veroorzaakt wordt. Spuit men n.l. 2 uur voor de morphineinjectie, 1 cc. 1/1000 adrenaline Park-Davis in, dan blijft de verhoging van de pijndrempelwaarde uit, terwijl de andere morphineverschijnselen ook achter blijven. Op het tijdstip der morphineinjectie is de invloed der adrenaline op bloeddruk en hartslag reeds verdwenen, wel is de proefpersoon nog opgewonden. De adrenaline heeft waarschijnlijk op het pijncentrum gewerkt.

De werking van morphine is vooral te danken aan de dissociatie tusschen waarneming van pijn en de gevoelens en afweerreacties (van gladde spieren, klieren en dwarsgestreepte spieren), die op de pijn volgen, zooals dit ook voorkomt bij gevecht en sport, onder invloed van suggestie en hypnose, bij religieuze, mystische en sexueele opwindings.

Opiaten hebben dus drie werkingen:

- 1e. Verhoging pijndrempel.
- 2e. Dissociatie tusschen pijnperceptie en pijnreacties (de patiënt voelt wel de pijn, maar staat er onverschillig tegenover).
- 3e. Opwekken lethargie en slaap.

Na deze proeven met opiaten doen Hardy c.s. een reeks proeven met analgetica. Deze worden per os gegeven, daarom

zijn het begin der actie, percentage pijndrempelverhooving en duur der actie variabel.

Acidum acetylosalicylicum (aspirine): de pijndrempelverhooving neemt toe, bij stijging der giften van 60 tot 300 mgr., tot maximaal 35 % in ongeveer 1½—2 uur, de duur der werking neemt toe van 1½ tot 5½ uur bij stijgende giften van 60 tot 900 mgr. De werking begint na 10—15 minuten. Volgens deze proeven is de beste toepassing in de praktijk alle twee uur 300 mgr., de pijndrempel wordt dan gelijkmatiger hoog gehouden dan bijv. bij giften van 600 mgr. om de drie uur. Aspirine heeft een geringe sedatieve werking; bij continue toediening treden geringe concentratiestoornissen op. Zooals we reeds mededeelden, zakt de drempelwaarde voor warmte, daarom wordt bij dit experiment de afstand tusschen warmte- en pijngewaarwording vergroot.

Bij reeds aanwezige pijn treedt een kleinere pijndrempelwaardeverhooving op, welke ook korter van duur is.

Geeft men 300 mgr. aspirine per os en 30 minuten later 30 mgr. codeïnephosphaat subcutaan, dan wordt de pijndrempelwaarde 35 % verhoogd, dus niet hooger dan door de aspirine of codeïne alleen. Wel treedt de sedatieve werking der codeïne op, waardoor de proefpersoon de pijn wel waarneemt, zonder dat de gebruikelijke reacties optreden.

Ik zal niet alle proefresultaten met andere analgetica opsommen, maar me verder tot enkele beperken.

Aethylalcohol wordt gegeven per os, 30 cc. 95 % op 250 cc. water. Euphorie, later gevolgd door depressie, treedt op, binnen 3 minuten is er reeds onverschilligheid tegen pijn als bij morphine. De pijndrempelwaarde wordt 40 % verhoogd, bestaande pijn heeft hierop geen invloed.

Evipal, een barbituurzuur, geeft bij toediening van 500 mgr. 21 % verhooving. De proefpersoon moet hierbij voortdurend wakker gehouden worden, slaap toch geeft 50 % verhooving.

Quininesulfaat en *coffeïne* geven geen verhooving, de werking van het laatste in hoofdpijnpoeders moet toegeschreven worden aan den invloed op de hersenvaten.

Combinaties van geneesmiddelen geven geen grootere verhooving dan die van het meest werkzame bestanddeel, wel treedt er summatie op van sedatieve en hypnotische werkingen.

Op deze fraaie onderzoeken van H a r d y c.s. zijn natuurlijk wel aanmerkingen te maken. De drie onderzoekers treden tevens als proefpersonen op, hetgeen zijn gevaren meebrengt, hoewel

natuurlijk voorzorgen werden genomen tegen beïnvloeding der resultaten. Het is echter buitengewoon moeilijk dit geheel te voorkomen.

Ook is het niet mogelijk de genomen proeven zonder meer gelijk te stellen met waarnemingen bij patiënten. Veroorzaakt men bij een proefpersoon bijv. pijn, dan weet het slachtoffer, dat die pijn niets te beteekenen heeft en straks weer prompt zal eindigen. De angst, die een werkelijken patiënt met heftige pijn bezielt, is hier afwezig en dit kan aanleiding geven tot geheel andere resultaten bij de proefpersonen dan bij patiënten.

Ik kom thans tot de 3e wijze van prikkeling, de *electriche*. Ook deze is weer veel toegepast voor het bepalen van de pijn-drempelwaarde en den invloed daarop door geneesmiddelen uitgeoefend. Enkele van deze onderzoekingen zal ik bespreken.

M a c h t, H e r m a n e n L e v y ¹⁶⁾ prikkelen bepaalde huid-gedeelten, bijv. huid tusschen duim en wijsvinger aan rugzijde van de hand, neuspunt enz., met 2 electroden op 2 mm. afstand van elkaar. Met inkt wordt de plaats van prikkeling aangegeven. De inductiestroom wordt versterkt tot pijn optreedt. De waarde der pijn-drempel blijft over langeren tijd onveranderd. De voorwaarden, waaronder de prikkelingsproeven moeten worden gedaan, zijn vele en niet alle gemakkelijk, bijv. de huidoppervlakte moet constant vochtig zijn, de druk der electroden moet steeds dezelfde zijn, evenzeer de richting van applicatie. Bovendien wijzen de schrijvers terecht op den subjectieven factor, die aanwezig is en die vele controleproeven noodzakelijk maakt.

De invloed van verschillende alcaloïden op den pijn-drempel wordt daarna vergeleken wat sterkte en duur betreft. Na 10 mgr. morphinesulfaat wordt éénmaal hypersensibiliteit waargenomen.

M ö h r k e ¹⁷⁾ dompelt een vinger van den proefpersoon in water en laat er een gelijkstroom doorgaan. Is deze sterk genoeg, dan treedt er eerst „trillen” op door prikkeling van de tastzinorganen, daarna pas pijn. Door aflezing op de milliampèremeter wordt de pijn-drempel in een getal uitgedrukt. Vastgesteld wordt, dat deze verhoogd is na toediening van morphine en andere nar-

¹⁶⁾ D. S. Macht, N. B. Herman and Ch. S. Levy, A quantitative study of the analgesia produced by opiumalkaloids, individually and in combination with each other, in normal man. Journ. of Pharmacology and exper. therapeutics. vol. 8, p. 1, 1916.

¹⁷⁾ W. Möhrke, Über die Wirkung einiger Arzneimitteln auf die Schmerzempfindung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 90, 1921, p. 180.

cotica. Na 5 à 6 morphineinjecties treedt reeds gewenning op en wordt de pijndrempel minder verhoogd dan eerst.

Hale en Grabfield¹⁸⁾ werken op dezelfde wijze als M ö h r k e, echter met faradischen stroom, een techniek die al vroeger door Martin was toegepast. De variaties in individueele proeven zijn vaak zoo groot, dat gemiddelden van een groot aantal proeven moeten worden genomen. Ze nemen dagelijksche variaties in de pijndrempelwaarde waar. Indien de proefpersoon rookt, treedt na antipyrinetoediening slechts 5 % verhooging op in plaats van 30 %.

En thans komen we voor de lezers van dit tijdschrift iets dichter bij huis. Vele onderzoekers hebben in de laatste jaren de pijndrempelwaarde voor electriche prikkels op één of meer tanden bepaald en den invloed daarop van verschillende medicamenten nagegaan. Dat die invloed er is, is den eersten onderzoekers op dit gebied niet ontgaan, maar pogingen om dit quantitatief weer te geven, dateeren van later tijd.

Heinroth¹⁹⁾ bepaalt den pijndrempelwaarde van 2 snijtanden voor den secundairen inductiestroom van het Du Bois-Reymondsche sledeapparaat. In 2 metingen geschiedt dit en de schrijver klaagt er over, dat na de 2e prikkeling reeds vaak pulpairritatie optreedt. Blijkbaar prikkelt hij dus flink, waarmede ook wel zijn klacht samenhangt, dat verschillende proefpersonen te zenuwachtig of te overgevoelig zijn.

Is nu de pijndrempel voor 2 tanden vastgesteld, dan wordt een geneesmiddel toegediend en de pijndrempel bij herhaling bepaald. Van het groote aantal proeven zal ik enkele vermelden:

Morphine geeft sterke verhooging van den pijndrempel, die tot 5 uur kan duren.

Pantofon, 20 mgr. per os, geeft veel geringere verhooging, maximaal na 30 minuten, gevolgd door een even sterke verlaging.

Geen werking hebben hydrochloraschininae, 200 mgr. per os, phosphacodeïne, 50 mgr. per os, eukodal, 10 mgr. per os, (dit middel wordt klinisch gelijk gesteld aan morphine), dicodid, 10 mgr. per os.

¹⁸⁾ W. Hale and G. P. Grabfield, The action of certain depressant drugs on the sensory threshold for faradic stimulation in human subjects and the effect of tobaccosmoking on this action. Journ. of Pharmac. and exper. therapeutics, vol. 21, p. 77, 1923.

¹⁹⁾ H. Heinroth, Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa. Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 116, p. 245, 1926.

Evenmin prikkelende stoffen als coffeïne en nitras strychnini, 1.5 mgr. per os.

Alcohol geeft in kleine giften een verlaging van den pijn-drempel, in groote een verhooging.

Antipyrine en salicylzuur zijn in geringe mate werkzaam.

Koude geeft verhooging, warmte verlaging van den pijn-drempel.

Bij mandibulairanaesthesie treedt ook een verminderende gevoeligheid van de 1e incisief aan de niet ingespoten zijde op.

Hesse en Reichelt²⁰⁾ werken op soortgelijke wijze. De te onderzoeken tand moet met speeksel bevochtigd zijn. Van hun resultaten noem ik alleen, dat $\frac{1}{2}$ —1 gr. aspirine, per os genomen, geen invloed heeft op den pijn-drempel.

Freund²¹⁾ heeft een aantal fouten in de techniek van zijn voorgangers ontdekt. Hoewel ook hij overtuigd is van de constantheid van de pijn-drempelwaarde der pulpa voor electrischen stroom, acht hij de bepaling daarvan moeilijk en daardoor onzeker. Hij gaat dan ook de prikkelbaarheid en de veranderingen daarin bij vele tandelementen van vele proefpersonen na en neemt hiervan het gemiddelde.

De door Freund toegepaste methode is de volgende: bij 5—6 proefpersonen wordt de gevoeligheid voor faradischen stroom bepaald van de 12 fronttanden. De indifferente electrode wordt in de hand gehouden, de prikkelelectrode bestaat in een gebogen glazen buis, waarin de geleidingsdraad is gelegen. Deze eindigt in een met keukenzoutoplossing gedrenkte wat, die tot juist uit de, aan het einde verwijde, buis steekt. De tanden worden met gaas gedroogd en de watelectrode midden op het snijvlak der tanden geplaatst. Het van het apparaat afgelezen getal, dat de stroomsterkte aangeeft, is voor iederen tand met geringe afwijkingen constant, voor verschillende tanden zeer verschillend.

Na inname van een pijnstillend middel wordt de prikkelbaar-

²⁰⁾ E. Hesse und H. Reichelt, Zur Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. Archiv f. exper. Path. und Pharm. Bd. 169, p. 453, 1933.

²¹⁾ H. Freund, Zur Pharmakologie der Schmerzstillung. Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 180, p. 209, 1926.

H. Freund, Over de werking van mengsels van geneesmiddelen. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1941, p. 955 en 1193.

Zie ook: Brocapharm, mededeelingen op medisch en pharmaceutisch gebied. N. 2, Juli 1942, p. 10. Het nieuwe pijnstillende middel Pharmalgine.

heid verlaagd en wel voor de verschillende tanden in ongeveer dezelfde mate.

Wegens de moeilijkheid alle omstandigheden gelijk te houden, doet hij dus waarnemingen bij de 12 fronttanden van verschillende proefpersonen tegelijk en neemt dan een algemeen gemiddelde.

Na inname van het medicament volgt ieder kwartier een nieuwe opname der pulpaprikkelbaarheid.

F r e u n d gebruikt een sledeapparaat, waarbij opgelet moet worden, dat de rolafstand en de frequentie steeds gelijk blijven, de weerstand wordt in den secundairen stroom geschakeld. Bij 0 is de geheele weerstand ingeschakeld, de stroomsterkte neemt met het afgelezen getal toe. De weerstanden worden geijkt, zoodat dan de voltage kan worden opgegeven.

Mogelijke fouten blijven nog over; de nauwkeurigheid van proefpersoon en onderzoeker moet groot zijn, de apparatuur blijft nog voor verbetering vatbaar. Aangenomen wordt, dat de weerstand in het lichaam tusschen indifferente electrode en tand constant blijft.

F r e u n d acht bewezen, dat deze methode zeer bruikbaar is voor het vaststellen van de centrale analgetische werking van geneesmiddelen.

Van de resultaten der proefnemingen (behalve van F r e u n d, ook van de Münstersche school) noem ik: luminal en adaline verhoogden den pijndrempel duidelijk, andere slaapmiddelen, zoolwel schors- als stammiddelen, hebben in kleine doses slechts geringen invloed.

Van een viertal antipyretica bij giften van 1 gr. per os, was de volgorde in werking: aspirine, antipyrine, gardan, phenacetine.

Combinaties van slaapmiddelen en antipyretica geven verrassingen. 0.3 gr. pyramidon + 0.1 gr. luminal geven een pijndrempelverhoging, die slechts halfmaal zoo groot is als die van pyramidon of luminal alleen. De twee gelijkgerichte werkingen heffen elkander dus op.

0.4 gr. veramon bestaat uit 0.3 gr. pyramidon en 0.1 gr. veronal. De werking is ook hier weer geringer dan van het pyramidon alleen.

Bij een gift van 0.1 gr. pyramidon en 0.25 gr. veronal treedt een stijging van de pijngevoeligheid der pulpae op. Deze negatieve werking kan F r e u n d niet verklaren. Is er misschien iets in de lichaamsstroomweerstand, bijv. door verschuiving van de waterverdeeling, veranderd, vraagt hij.

De combinatie van 0.25 gr. veronal + 0.5 gr. aspirine geeft een iets sterkere werking dan van aspirine alleen.

In het algemeen wordt de analgetische werking der anti-pyretica door barbituurzuren dus niet versterkt, maar verzwakt, er bestaat een antagonisme.

Combinaties van analgetica met andere hypnotica, zooals adaline, abasine, neodorm en novonal, geven ten deele additie der werkingen, soms zelfs een potentieering volgens B ü r g i.

Dit laatste is ook het geval bij saridon. Het coffeine, dat in dit laatste voorkomt, heeft een duidelijke werking.

De geneesmiddelenindustrie heeft de methode van F r e u n d natuurlijk onmiddellijk aangegrepen tot het verkrijgen en aanprijzen van nieuwe combinaties.

Het is niet gemakkelijk uit alle beschreven experimenten eenige algemeene conclusies te trekken. Voortdurend blijken de resultaten totaal te verschillen. Morphine geeft steeds pijndrempelverhooging, alleen S c h r ö d e r heeft enkele negatieve uitkomsten, zooals we later zullen zien. Aspirine geeft bij de mechanische prikkelmethode (Mullin en Luckhardt) geen verhooging, volgens de thermische (Hardy c.s.) wel, volgens de electriche (F r e u n d) evenzoo. Zelf kreeg ik eens een negatief resultaat.

Zoo kunnen we de geneesmiddelreeks nagaan en steeds stuiten we op tegenstrijdige resultaten.

Eenig gegeven voor de praktijk aan het ziekbed is er dan ook niet uit voortgekomen. Dit kan ons niet bevreemden, bij alle experimenten is nagegaan, welke werking medicamenten op de primaire pijn hebben, terwijl de echte secundaire pijn buiten beschouwing is gebleven. We zullen bij iederen patiënt moeten uitzoeken, welk middel het beste de pijnen verdooft. Geholpen moet er worden. L e r i c h e ²²⁾ zegt: er is slechts één pijn gemakkelijk te dragen, de pijn van anderen.

Slechts een minderheid beschouwt de pijn als een toetssteen, waaraan het diepste en eigenlijke van den mensch wordt beproefd ²³⁾.

Het waren de publicaties van F r è u n d, die mijn aandacht op het hierboven behandelde onderwerp vestigden en die me ook de geschiedenis van het electriche pulpa-onderzoek nog eens deden nagaan.

We zijn altijd gewoon geweest de hïstorie der electriche

²²⁾ P. L e r i c h e, La chirurgie de la douleur, Paris 1927, p. 28.

²³⁾ B u y t e n d i j k, l.c., p. 150.

prikkelbaarheid der tandpulpa aan te vangen met Fuyt ²⁴⁾ in 1902, Schröder ²⁵⁾ schrijft later, dat hij in denzelfden tijd ook reeds proeven in die richting had genomen, maar helaas niet gepubliceerd, het aloude liedje der prioriteit.

In een boek van Lipschitz ²⁶⁾ echter wordt Marschall ²⁷⁾ als eerste onderzoeker op dit gebied genoemd. Inderdaad kan men bij Marschall eigenlijk al bijna alles vinden, wat later weer opnieuw ontdekt is en wel, dat de pulpa gevoelig is voor galvanischen en faradischen stroom, dat er bij een doode pulpa geen pijnreactie optreedt en bij beginnende pulpitis een verhoogde gevoeligheid aanwezig is.

Bovendien gebruikt Marschall den galvanischen stroom als therapeuticum bij hyperaemia pulvae. De positieve pool wordt op den tand geplaatst, de negatieve in den hals en de stroom een half uur toegepast met een stroomsterkte van ongeveer 1/2 m.A. Bij periodontitis plaatst hij de positieve pool boven den apex op de gingiva. Hij deelt gevallen mede, waarin hij bij deze behandeling resp. de pulpairritatie en de pijnlijke periodontitis tot rust bracht.

Fuyt deed dan in 1902 een voorloopige mededeeling, maar publiceerde daarna, voor zoover mij bekend, niets meer over deze zaak. Witthaus demonstreerde de Fuytsche methode in 1902 in München op de 41e Jahresversammlung des Zentralvereins deutscher Zahnärzte. Fuyt maakte gebruik van den primairen inductiestroom, door min of meer verwijderen van een koperen buis om de ijzeren kern wordt de inductiestroom versterkt.

Onafhankelijk van Fuyt namen in denzelfden tijd Hafner ²⁸⁾ proeven met gelijkstroom en Schröder met secun-

²⁴⁾ W. J. C. Fuyt, Over de toepassing van zwakke inductiestromen ter opsporing van sommige ziekten der tandpulpa. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1902, I, p. 146.

²⁵⁾ H. Schröder, Der Induktionsstrom als Diagnostikum in der Zahnärztlichen Praxis. Correspondenzblatt für Zahnärzte, 1905, p. 68.

H. Schröder, Der Induktionsstrom als Diagnostikum in der Zahnärztlichen Praxis. Deutsche Zahnheilkunde in Vorträge, 1907, H. 2.

²⁶⁾ M. Lipschitz, Diagnostik und Therapie der Pulpkrankheiten. Berlin 1920, p. 11.

²⁷⁾ J. S. Marschall, Electricity as a therapeutic agent in the treatment of hyperaemia and congestion of the pulp and peridental membrane. Dental Cosmos 1891, p. 969.

²⁸⁾ A. Hafner Schuster, Diagnose von Pulpkrankheiten mittels Elektrizität. Schweizerische Vierteljahrschrift für Zahnheilkunde, 1902, no. 4 (geciteerd uit Schröder).

dairen inductiestroom. Met dezen secundairen stroom is een langzamere en gelijkmatiger versterking van den electricischen prikkel mogelijk dan bij den primairen. Voor den constanten stroom biedt het glazuur te veel weerstand, zoodat deze alleen bij openen en sluiten door den zelfinductiestroom wordt overwonnen. S c h r ö d e r merkt op, dat 's avonds bij nerveuze en vermoeide menschen de pulpaprikkelbaarheid grooter wordt.

Evenzoo bij de menstruatie, dit is tegen te gaan door toediening van tinct. chinae.

Bij pulpitis treedt een grootere gevoeligheid op, toenemend naarmate de pulpitis voortschrijdt tot een totale, bij ulceruze, purulente en gangraeneuze pulpitis is er een verminderde gevoeligheid.

S c h r ö d e r onderscheidt sensibiliteits- en pijnpunt van de pulpa, de afstand tusschen deze beide punten is bij gezonden en krachtigen grooter dan bij zieken en nerveuzen, bij alcoholici en morfinisten vallen ze bijna samen. Herhaald prikkelen op het sensibiliteitspunt geeft geen verandering van de pulpagevoeligheid, één krachtige prikkel op het pijnpunt kan echter al een langer durende „Verstimmung” der pulpa geven.

Morphine, 15 mgr. per os, geeft na 20 minuten verminderde sensibiliteit, die $1\frac{1}{2}$ —2 uur duurt, chloralhydraat, 1 gr. per os, reeds na 3—4 minuten met een duur van 10—15 minuten.

Morphine geeft echter bij velen een stijging der gevoeligheid, die weer lang kan aanhouden, na $\frac{1}{2}$ gr. veronal en 1 gr. neuronal ook vaak stijging. Menschen, die deze middelen veelvuldig gebruiken, zijn zeer gevoelig (m.i. misschien niet door de medicamenten, maar door den toestand van den patiënt, die hem tot die middelen drijft).

Chronische alcoholisten hebben overgevoelige pulpae, 40—60 gram cognac is zonder invloed op de prikkelbaarheid, zowel bij gezonden als bij alcoholici.

S c h r ö d e r beveelt voor gebruik in de tandheeskundige praktijk chloralhydraat en tannas chininae aan.

Bij al deze belangrijke proefresultaten, die geheel aan de aandacht der pharmacologen zijn ontsnapt, gaat S c h r ö d e r de prikkelbaarheid van beide boven centrale incisieven na. Hierbij viel hem op, dat I_{1ss} gevoeliger is dan I_{1sd} , daar hij de handelelectrode in de linkerhand liet houden. Dit verschil wordt grooter na inname van een narcoticum, hetgeen S c h r ö d e r niet kan verklaren.

Voor de tandheeskundige praktijk van belang zijn nog de waarnemingen van S c h r ö d e r, dat doode tanden, waarin een

geleidende vulling aanwezig is, reactie op stroom kunnen geven door prikkeling van het periodontium. Hetzelfde komt bij gezond glazuur voor, indien het periodontium acuut ontstoken is, zooals nog al eens na een trauma voorkomt.

Van verdere onderzoekers op dit gebied noem ik nog v o n A n d e r L a n ²⁹⁾, die beide electrodes op den tand aanbrengt, labiaal en palatinaal, H e s s e ³⁰⁾, die in tegenstelling met S c h r ö d e r aangeeft, dat een doode tand nooit reageert. F r o h m a n n ³¹⁾ spreekt liever van prikkeldrempel in plaats van sensibiliteitspunt. S c h r ö d e r gaat hiermede accoord.

D u y v e n s z ³²⁾ vindt bij zijn proeven, dat tanden met gezond glazuur en levende pulpa reageeren op stroom van bepaalde sterkte, door ziekten en menstruatie wordt hier wel invloed op uitgeoefend. Na behandeling met arsenicum en inspuiting van een anaestheticum vermindert de prikkelbaarheid.

Door al deze onderzoekingen is wel komen vast te staan, dat het electricisch onderzoek der tandpulpae alleen van waarde is om uit te maken of de pulpa leeft of niet. Voor een herkennen en onderscheiden van pulpitis is de methode te onzeker ³³⁾. Evenals de chemische methode van P r e i s w e r k en de thermometrische van W a l k h o f f is ze geheel verlaten.

We hebben dus gezien, dat vele onderzoekers meenen te hebben vastgesteld, dat de electricische prikkelbaarheid der tandpulpa van een bepaald element steeds gelijk blijft, anderen daarentegen

²⁹⁾ O. v. A n d e r L a n, Die Anwendung des elektrischen Stromes zur Diagnose verschiedener Pulpaerkrankungen. Oesterr.-ung. Vierteljahrschrift f. Zahnh. 1907, p. 194.

³⁰⁾ G. H e s s e, Über der Nachweis des Lebenszustandes der Pulpa unversehrt aussehender Zähne durch den elektrischen Strom. Deutsche Monatschr. f. Zahnh. 1907, p. 141.

³¹⁾ D. F r o h m a n n, Moderne diagnostische Methoden für die Erkrankungen der Pulpa und ihrer Ausgänge. Deutsche Monatschr. f. Zahnh. 1907, p. 153.

³²⁾ F r a n s D u y v e n s z, The faradic current as a means of diagnosis in dental practice. Archives of the Roentgen Ray and allied phenomena. May 1909.

³³⁾ Hiermede in strijd zijn de ervaringen van C. O s s e n b e r g, die kleine verschillen in electricische prikkelbaarheid van corresponderende kiezen links en rechts al voldoende acht om tot pulpaafwijkingen te besluiten. Een bevestiging van zijn diagnose is de rottingslucht aan den geëxtraheerden wortel! (Militärarzt und Dentale Herdinfektion, Zahnärztliche Rundschau 1943, p. 371).

van wijziging der pijndrempelwaarde in den loop van den dag, bij ziekte, menstruatie enz., spreken.

Het leek me van belang dit nog eens na te gaan en hoewel, zooals ik later zal uiteenzetten, mijn techniek niet zonder fouten is, kunnen de verkregen resultaten niet zonder meer daaraan geweten worden.

In de proeftechniek van *F r e u n d* heb ik eenige verbeteringen aangebracht; als iemand, die gewend is den mond tot operatie-

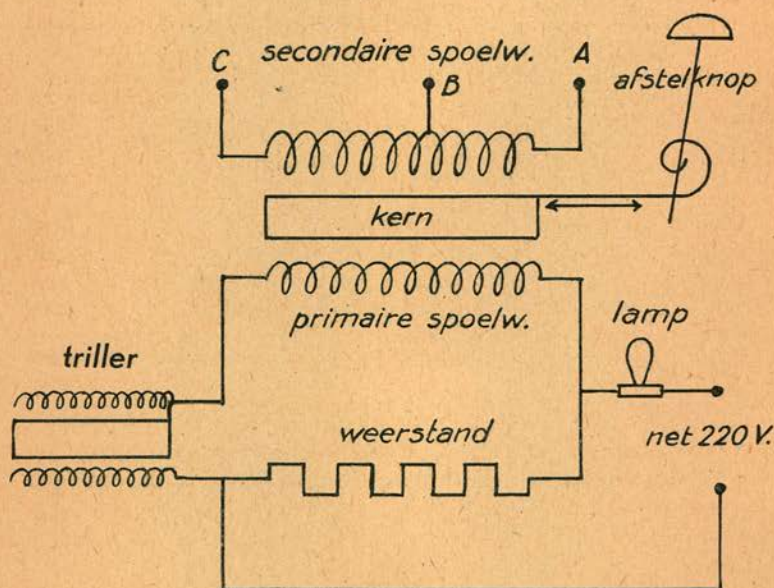


Fig. 2

terrein te hebben en tanden te kunnen bekijken, meen ik ook een voorsprong te hebben op het meerendeel der pharmacologen.

Uit het feit, dat *F r e u n d* het noodig vindt voor iedere proef het gemiddelde der resultaten bij zes proefpersonen te nemen, terwijl bij iederen proefpersoon het gemiddelde van de waarnemingen bij 12 fronttanden wordt bepaald, blijkt al wel, dat er vele afwijkende uitkomsten weggenivelleerd moeten worden.

Wat nu de proeftechniek aangaat.

Een eerste vereischte is een faradisatieapparaat, dat steeds gelijk werkt. Het door mij gebruikte is als volgt gebouwd: (zie fig. 2).

Primair. Het apparaat is direct aangesloten op 220 Volt, 40—

60 perioden met in serie geschakelde gloeilamp en draadweerstand, in welke keten tevens is opgenomen een triller voor het regelmatig onderbreken van de wisselspanning. De keten wordt gesloten door de speelwikkelingen van den inductieklos.

Inductieklos. Hierin bevindt zich een metalen kern, welke verschuifbaar is met den afstelknop. De sterkte van den secundairen stroom is afhankelijk van het aantal secundaire wikkelingen van den inductieklos en den stand van de kern ten opzichte van de wikkelingen.

Dit toestel werd geijkt met een origineel Wartburg precisie-meetaapparaat. De gevonden waarden zijn:

Tusschen contacten <i>a</i> en <i>c</i>		Tusschen contacten <i>a</i> en <i>b</i>	
stand afstelknop	voltage	stand afstelknop	voltage
0	0.05	0	0.006
1	0.09	1	0.02
2	0.2	2	0.04
3	0.3	3	0.06
4	0.4	4	0.07
5	0.5	5	0.08
6	0.6	6	0.09
7	0.8	7	0.15
8	1	8	0.3
9	1.2	9	0.4
10	1.5	10	0.5

Een groote waarde aan deze berekende voltages kan ik niet geven. Bij proefpersonen blijkt toch, dat bij den stand $\frac{1}{2}$ bij aflezing tusschen de contacten *a* en *c* de electricische prikkelwerking sterker is dan bij den stand 10 bij aflezing tusschen de contacten *a* en *b*.

Deze voltages heb ik daarom verder buiten beschouwing gelaten en bij gebrek aan beter de sterkte der electricische prikkels weergegeven door den nummerstand.

Als prikkelelectrode wordt gebruikt een electrode volgens F u y t, de wattenprop wordt gedrenkt in physiologische zoutoplossing, de indifferente electrode wordt steeds in de rechterhand gehouden.

Bij het onderzoek worden de tanden gedroogd en droog gehouden, de electrode geplaatst midden incisaal.

Het faradiseerapparaat wordt in werking gesteld en eerst bij den zwaksten stroom alle zes bovinelementen aangetipt. De stroom wordt daarna, indien noodig, versterkt. Als prikkel-drempelwaarde wordt afgelezen de stand, waarbij de proefpersoon de eerste sensatie waarneemt. Te wachten tot pijn volgt, zooals

F r e u n d wil, is af te keuren, niet zoozeer om de „Verstimmung” die op kan treden, als wel om onjuiste aangiften van de proefpersonen te vermijden.

Is nu van de boventanden de prikkeldrempelwaarde bepaald, dan volgt hetzelfde bij de ondertanden.

In een reeks van proeven bij verschillende proefpersonen werd nagegaan of de prikkelbaarheid der tanden van constante grootte is, zooals o.a. F r e u n d aangeeft. Hier volgen eenige protocollen (de getallen geven den stand van den afstelknop tusschen contacten *a* en *c* weer, de vet gedrukte getallen die tusschen *a* en *b*).

A. Proefpersoon T. J. 23 jaar.

1. 13 April '42, 9½ uur	2	7	3½	1½	5	1	20	gem. 2.13
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	1½	$\frac{1}{2}$	3½	
2. 13 April '42, 5 uur	$\frac{1}{2}$	6½	2½	$\frac{1}{2}$	8	$\frac{1}{2}$	18½	gem. 2—
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	1½	$\frac{1}{2}$	3½	
3. 15 Mei '42, 9½ uur	$\frac{1}{2}$	2½	5	$\frac{1}{2}$	5½	$\frac{1}{2}$	14½	gem. 1.50
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2½	
	9	9	8			9		

B. Proefpersoon J. de J. 16 jaar.

1. 8 April '42, 12 uur	3½	1½	1½	$\frac{1}{2}$	1	3½	11½	gem. 1.91
	3½	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	3½	3	11½	
2. 13 April '42, 12 uur	2½	4	2½	3½	5	7	24½	gem. 3—
	3	1½	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	4	11½	

C. Proefpersoon J. K. 26 jaar.

1. 2 Mei '42, 9½ uur	4½	1½	2½	1	1	8	18½	gem. 2.45
	×	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	6	8½	
2. 6 Mei '42, 9½ uur	4½	1	5½	2½	2	7½	23	gem. 3.36
	×	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	1	9	14	

D. Proefpersoon R. v. W. 18 jaar.

1. 9 April '42, 14½ uur	7	8½	3½	1	7	7	34	gem. 3.70
	$\frac{1}{2}$	6	2½	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	10½	
2. 16 April '42, 15½ uur	3	5	2	1½	6½	6	24	gem. 2.33
	$\frac{1}{2}$	1	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	4	

E. Proefpersoon H. v. H. 16 jaar.

1. 23 Juni '42, 14 uur	5½	4	4	4	1	3½	22	gem. 2.12
	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	3½	
2. 26 Juni '42, 14 uur	4	1½	1½	1½	1	1½	11	gem. 1.20
	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	3½	
				10	10			
				10				

Uit deze proeven blijkt, dat ondertanden in het algemeen op zwakkere prikkels reageeren dan boventanden en dat er tusschen de gelijknamige tanden links en rechts groote verschillen bestaan, die slechts een enkele maal verklaard kunnen worden doór een duidelijke afslijping van het glazuur bij het gevoeligste der elementen.

Verder en dit is vooral belangrijk, dat deze gevoeligheid der tanden zeer wisselt en wel op een zeer onregelmatige wijze. Een wisselen in gevoeligheid is niet vreemd, bij ons dagelijksch werken meenen we bij patiënten wel waar te nemen, dat ze den eenen dag gevoeliger zijn dan den anderen, maar men zou die wisselingen dan gelijkmatig over alle tanden verwachten en daarvan zijn vele afwijkingen.

Bij A₁ bijv. ziet men I_{1sd} 3½, I_{2sd} 7, bij A₃, I_{1sd} 5, I_{2sd} 2½, is dus eerst I_{1sd} gevoeliger voor stroom dan I_{2sd}, later is dit juist andersom.

Tusschen B₁ en B₂ ziet men de boventanden sterk afnemen in gevoeligheid, terwijl de ondertanden even gevoelig blijven, het omgekeerde bij E₁ en E₂.

Door mij werden nog eenige proeven genomen ten einde de vermindering van prikkelbaarheid na gebruik van analgetica na te gaan.

α Proefpersoon T. J. 23 jaar. 10 uur ½ gr. eethermine 34).

1. 12 October '42, 10 uur	$\frac{1}{2}$	5½	1½	9	1	$\frac{1}{2}$	9½	gem. 1.09
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2½	
	10	8	4			8		
10.20 uur	1½	10	4	$\frac{1}{2}$	8	1½	25½	gem. 3.13
	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	×	6	1	9	
			9					
	9.40 ½ gr. eethermine.							
2. 11 December '42, 9.40 uur	1	6½	3½	1	10	7½	29½	gem. 3.04
	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	1½	$\frac{1}{2}$	4	
		9	8			7		
10 uur	1½	10	1½	1 (niet bij 10)	(niet bij 10)		34	gem. 3.86
	3½	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	3½	$\frac{1}{2}$	8½	
	10.30 ½ gr. eethermine.							
3. 12 December '42, 10.30 uur	$\frac{1}{2}$	8	1	$\frac{1}{2}$	9	9	28	gem. 3.04
	3	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	1	$\frac{1}{2}$	5½	
		10	7			7		

34) Acidum acetylosalicylicum.

10.50 uur	$\frac{1}{2}$	$5\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	5	$\frac{1}{2}$		
			10	9		9		
	6	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	×	1	$\frac{1}{2}$	$12\frac{1}{2}$	gem. 1.90
		10	7			7	$8\frac{1}{2}$	

β Proefpersoon J. J. 20 jaar.

10.15 1 tablet almedine³⁵⁾

1. 12 December '42, 10.15 uur

			10	9		10		
	$4\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	12	gem. 3.04
	$2\frac{1}{2}$	10	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$5\frac{1}{2}$	$5\frac{1}{2}$	$24\frac{1}{2}$	
			8	8				

10.45 uur

	$6\frac{1}{2}$	10	5	3	$7\frac{1}{2}$	5	37	gem. 6.16
	7	(niet bij 10)	$2\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	(niet bij 10)	7	37	
				8$\frac{1}{2}$				

11.15 uur

	$4\frac{1}{2}$	$7\frac{1}{2}$	5	$4\frac{1}{2}$	6	5	$32\frac{1}{2}$	gem. 6.04
	$9\frac{1}{2}$	(niet bij 10)	1	$\frac{1}{2}$	$9\frac{1}{2}$	$9\frac{1}{2}$	40	
				8				

11.45 uur

	$4\frac{1}{2}$	8	5	$\frac{1}{2}$	7	$4\frac{1}{2}$	$29\frac{1}{2}$	gem. 5.87
	(niet bij 10)	(niet bij 10)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	(niet bij 10)	(niet bij 10)	41	
				9				

2. 4 Januari '43,

9.30 uur

1 tablet almedine

			6	6				
9.30 uur	6	$1\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	11	gem. 2.37
	5	3	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{2}$	4	$17\frac{1}{2}$	
			6	7				

10 uur

			10	10				
	$4\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{2}$	1	12	gem. 3.70
	9	7	1	$\frac{1}{2}$	9	6	$32\frac{1}{2}$	
				8				

10.30 uur

			10					
	4	$4\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	$4\frac{1}{2}$	1	$15\frac{1}{2}$	gem. 4.12
	9 (niet bij 10)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	9	5	34	
			10	8				

11 uur

			7	7	10			
	$5\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$	14	gem. 3.70
	$7\frac{1}{2}$	$9\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$7\frac{1}{2}$	5	$30\frac{1}{2}$	
			8	8				

³⁵⁾ 1 tablet almedine bevat vitamine B₁ 0.150 mgr., citras coffeini 50 mgr., phenacetine 200 mgr. en acidum acetylosalicylicum 200 mgr.

In eenige proeven werd nagegaan de invloed van een mandibulaire injectie. Hierbij komt duidelijk uit, wat ieder bekend is, dat de anaesthesie der frontanden hierbij maar matig is.

Proefpersoon J. de J. 18 jaar.

28 December '42, 10 uur links 1 cc. novocain corbasil 2% mandibulair.

	1	1	1	×	$4\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
		6	4	6		
10.15 uur	$1\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	×	$4\frac{1}{2}$	8
	8	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	9	(niet bij 10)
		6	7	7		

Misschien is naast den plaatselijken invloed der novocaïne-injectie ook een algemeene werking waarneembaar, waardoor de gevoeligheid van alle elementen geringer wordt.

Uit mijn proeven met analgetica blijkt weder het onregelmatige en niet te voorspellen verloop van de gevoeligheid der tandzenuwen, bij sommige tanden neemt de prikkelbaarheid sterk af, bij den buurman blijft deze daarentegen nagenoeg gelijk, bijv. bij proef α_1 , I_{2ss} prikkelbaar bij 1 en 8, I_{1ss} bij $\frac{1}{2}$ en $\frac{1}{2}$ na inname van $\frac{1}{2}$ gr. euthermine, bij β_2 blijft de bovenkaak nagenoeg even gevoelig een half uur na inname van 1 tablet almedine, terwijl de onderkaak aanmerkelijk minder gevoelig wordt.

Bij α_3 zien we zelfs, dat de bovenkaak in gevoeligheid toeneemt na gebruik van een analgeticum.

Uit mijn onderzoek lijkt te volgen, dat de prikkelbaarheid der tanden aan sterke en onberekenbare wisselingen onderhevig is en daarom onbruikbaar voor een quantitatief onderzoek van de werking van analgetica.

Is de techniek van mijn onderzoek echter zonder fouten? Ik meen van niet. Door mij zijn nog pogingen aangewend verbetering in mijn apparatuur te brengen, onder de huidige omstandigheden is dit echter niet mogelijk.

Ik zal me daarom moeten bepalen tot het aangeven van eenige desiderata, mogelijk kan dan een collega, die zich voor de quaestie interesseert in een physiologisch of pharmacologisch laboratorium of in het tandheelkundig instituut een dergelijk meer volmaakt onderzoek verrichten.

In de eerste plaats hebben we dan het faradisatieapparaat. Een kleine verandering in de frequentie van den onderbreker geeft

wijziging in de sterkte der electriche prikkeling, deze veranderingen zijn in mijn apparatuur niet uit te sluiten. We moeten dus een geheel ander toestel hebben.

Ir. Cohen Stuart heeft een dergelijk apparaat geconstrueerd. Het was voor mijn onderzoek echter nog niet bruikbaar.

Dan komt nog de moeilijkheid in welke eenheden we dien electriche prikkel kunnen uitdrukken, in volts, ampères? Of moet men het spierzenuwpraeparaat van den kikker als biologische rheoscoop nemen?

Martin³⁶⁾ schreef een boek over de maat van den openings- en sluitingsinductieslag; op vele wijzen zijn sledeapparaten geijkt, o.a. door Kochmann en Heinroth³⁷⁾.

Zeer exact werken zou mogelijk zijn met het apparaat, dat gebruikt wordt ter bepaling van de chronaxie³⁸⁾ van weefsels. De ontlading van een daarbij gebruikten condensator is gelijk te stellen met het sluiten van een constanten stroom en is in een absolute maat vast te leggen. Hamer³⁹⁾ behandelde deze quaestie in dit tijdschrift.

Von Werz⁴⁰⁾ beschrijft de techniek van de chronaxie-bepaling van de sensibele tandbeenelementen.

Als prikkelelectrode is die van Schröder te verkiezen boven de door mij gebruikte van Fuyt. Ze was echter niet meer te verkrijgen en het gelukte me niet ze hier te laten maken.

Wat zeker even gewichtig is als een goede apparatuur is een goede proefpersoon. Deze moet zoo betrouwbaar mogelijk zijn in zijn opgaven, daarmede staat of valt het onderzoek. Bij mijn proeven kwam het eenige malen voor, dat het proefkonijn al gevoelens aankondigde voor ze er waren, daar de sensatie niet prettig werd gevonden. Daarom lijkt het me ook onjuist, dat Freund het pijnpunt bepaalt, ik nam genoeg met de eerste lichte sensatie. We mogen toch aannemen, dat de pulpa geen

³⁶⁾ E. G. Martin, The measurement of induction shocks. New York 1912.

³⁷⁾ M. Kochmann und H. Heinroth, Eichung von Schlittenapparaten. Zeitschr. f. exp. Medizin. Bd. 52, p. 603, 1926.

³⁸⁾ Zie o.a. Nederlandsch leerboek der physiologie, deel I, 1937. Wetten der prikkelbaarheid, door H. D. Bouman, p. 122.

J. L. Hut, De sensibele chronaxie, diss. Groningen 1936.

³⁹⁾ René Hamer, Opstellen over electrodiagnostiek en electrotherapie in de tandheelkunde. Tijdschr. v. tandheek. 1925, p. 7.

⁴⁰⁾ R. von Werz, Über die Chronaxie der sensiblen Nervenendigungen im Zahnbein. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 167 p. 191, 1932.

tastzenuwen bevat ⁴¹⁾, zoodat de eerste sensatie reeds op een prikkeling der pijnzenuwen berust (dit blijkt o.a. uit het onderzoek van von Werz).

Het best geschikt lijken me gezonde studenten met gezonde fronttanden zonder caviteiten en vullingen, waarbij dan nog moet worden nagegaan, of rooken niet storend op de proeven werkt.

Bij het onderzoek moeten de tanden worden drooggelegd, al of niet onder cofferdam en speekselzuiger gebruikt. De tandelectrode moet steeds op precies dezelfde plek van de labiale of incisale vlakke worden geplaatst; waarschijnlijk is de eerste manier, die Schröder ook toepaste, de meest juiste.

De vochtige indifferente electrode moet ook steeds nauwkeurig op dezelfde plaats en op dezelfde wijze worden geplaatst.

Onder het oog moet ook worden gezien of de lichaamsweerstand tegen den stroom aan veranderingen onderhevig is, een contrôle-onderzoek met electrodes volgens v. Wunschheim ⁴²⁾ kan dat misschien uitmaken.

De onderzoeker zal nauwgezet en geduldig al deze voorwaarden moeten vervullen. Ook een eenvoudig lijkend onderzoek valt in de praktijk niet mede.

⁴¹⁾ Het klassieke lichaamsdeel met pijnzenuwen, doch zonder tastzenuwen, is de glans penis. Men leze daarover H. Head and W. H. R. Rivers, A human experiment in nerve division. Brain, vol. 31, p. 323, 1908.

Omgekeerd is de zône van Kieso (wangslimvlies tusschen m.m. zygomaticus, triangularis en risorius) analgetisch, doch bezit tast- en temperatuurzin.

Interessant zou het zijn eens een patiënt te kunnen onderzoeken, die volgens Sjöquist geopereerd is voor trigeminusneuralgie. Hierbij wordt de spinale trigeminusbaan doorsneden en blijft de tastzin behouden (O. Sjöquist, Studies on pain conduction in the trigeminal nerve. Acta psychiatrica et neurologica. Suppl. 17, 1938).

⁴²⁾ Lipschitz, l.c., p. 14.

DE SULFANILAMIDEN

DOOR

P. H. BUISMAN,
TANDARTS

De sulfanilamiden vormen een groep geneesmiddelen van zeer recenten oorsprong; in de pharmaco-therapeutische literatuur van een achttal jaren terug zal men tevergeefs trachten iets omtrent deze stoffen te weten te komen. Sinds de succesvolle toepassing in de algemeene geneeskunde, als specifieke bestrijdingsmiddelen van bepaalde infectieziekten, zeer in het bijzonder pneumonie, meningitis en gonorrhoe, beginnen zij thans ook een weg te vinden naar de locale toepassing in de tandheelkunde. Dit is een reden om in ons Tijdschrift er een oogenblik aandacht voor te vragen, te meer daar zij ook elders in onzen kring nog geen bespreking hebben gevonden.

De sulfanilamiden behooren tot de chemo-therapeutica, stoffen dus die zich in het organisme bij voorkeur verbinden met speciale ziekteverwekkers. Alvorens hierop nader in te gaan is het tot goed begrip wellicht niet overbodig de werking van een algemeen desinfectans nog even naar voren te brengen. Is een antisepticum eën middel dat de ontwikkeling van bacteriën verhindert, een desinfectans wordt gekenmerkt door de eigenschap microorganismen te doodden. Het spreekt vanzelf dat door passende verdunning een desinfectans tot een antisepticum kan worden gemaakt; aan den anderen kant brengen bepaalde stoffen het krachtens hun algemeenen invloed op bacteriën niet verder dan tot de groep der antiseptica.

De wijze waarop de desinfectantia hun doodende werking op microorganismen in levend weefsel uitoefenen is eenerzijds van zuiver scheikundigen aard: chemische aantasting van het levende eiwit, waardoor dit zijn functie niet meer kan verrichten; daarnaast kan een middel leiden tot verstoring van de fermentatieve processen in het bacteriënlichaam. Bovendien komt nog in aan-

merking het vermogen om door oxydatie of reductie voor het leven van de bacterie belangrijke stoffen te vernietigen.

Bij de werking van een desinfectans in vivo moet er uiteraard rekening mee gehouden worden dat eenzelfde actie als op de bacteriën ook plaats heeft op het milieu, waarin zij voorkomen en zoo is aan de toepassing van nature reeds een grens gesteld door de neiging dezer chemische stoffen om niet alleen met de bacteriën doch tevens in de weefselementen en -vochten soortgelijke scheikundige omzettingen teweeg te brengen. Hierdoor wordt het desinfectans, dat voor de bacteriën bestemd is, voor een belangrijk deel onwerkzaam gemaakt, terwijl bovendien het gevaar bestaat dat de natuurlijke verweermiddelen van het organisme, bestemd om den strijd met de indringers aan te binden, er door beschadigd worden. Samenvattend kan men vaststellen, dat de vanouds gebruikelijke desinfectiemiddelen, zoowel de anorganische als de organische, in hun scheikundige en andere werking op de levende cel weinig of geen voorkeur vertoonen of het een bacterie dan wel een celement uit het bacterie omringende milieu betreft.

Nu is er, zooals bekend, een groep van stoffen, welke in plaats van de genoemde indifferentie een merkwaardige voorkeur vertoont, vooral in groote verdunning, wanneer dus de grens der algemeene en universeele werkzaamheid (bij een zekere concentratie) naar beneden wordt overschreden. Bepaalde anilineverbindingen hebben n.l. elk voor zich een sterke affiniteit tot bepaalde bacteriegroepen. Deze electieve werking openbaart zich in het bijzonder bij uiterste verdunning waarbij dan de groei van een bepaalde bacterie nog belemmerd wordt.

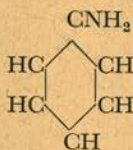
Nu zijn het niet uitsluitend de kleurstoffen, die deze eigenschap bezitten; ook enkele andere organische en anorganische verbindingen vertoonen deze voorkeur voor bepaalde ziekteverwekkers. Herinnerd moge o.a. worden aan de chinine als specificum tegen de malaria, aan kwikpreparaten en joodkali bij de behandeling van lues; voorts aan arseenverbindingen (Salvarsan) tegen spirochaeten-aandoeningen.

Uit de kleurstoffenreeks nu is een nieuwe groep geneesmiddelen voortgekomen, welker electieve werking in het bijzonder gericht is op de streptococcen en in de therapie der betreffende infectieziekten snel een belangrijke rol is gaan spelen. Aanknoopingspunt voor den wetenschappelijken ontwikkelingsgang was de roode aniline kleurstof Prontosil, waarmede het D o m a g k in 1932 gelukte een kunstmatige streptococceninfectie bij proefdieren te genezen. Een paar jaar later konden Fransche onderzoekers (F o u r n e a u

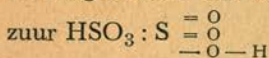
en zijn medewerkers) vaststellen, dat met sulfanilamide, de werkzame kern van het chemisch meer ingewikkelde Prontosil-molecuul, gelijke resultaten konden worden verkregen.

Dit sulfanilamide is chemisch een betrekkelijk eenvoudige stof op welker structuur voor een goed begrip nader zal worden ingegaan. Aan het scheikundig memorje van den lezer behoeven daarbij geen al te zware eischen gesteld te worden.

Aniline is een benzol ($C_6 H_6$), waarin één waterstofatoom vervangen is door een amino- (of amido) groep, NH_2 , zoodat de formule luidt $C_6 H_5 NH_2$. Schematisch voorgesteld ziet aniline er dus als volgt uit :



In dezen benzolring is nu op de 4e plaats vanaf de aminogroep (vandaar het voorvoegsel „para” in de nadere aanduiding der chemische structuur, die aanstonds volgt) één waterstofatoom vervangen door een verbinding van het (hypothetische) sulfon-



In de betreffende verbinding van dit zuur is de OH-groep vervangen door een tweede amido-groep NH_2 , zoodat de schematische voorstelling van het sulfanilamide-molecuul er aldus uitziet :



Houdt men de geaddeerde groepen in het oog, dan is de nadere chemische omschrijving: para-aminobenzolsulfonamide zonder meer duidelijk.

Sinds de eerste gunstige en verrassende resultaten is de chemisch-pharmaceutische industrie er op uit getogen om nieuwe verbindingen van sulfanilamide te zoeken en te bereiden. Deze in grooten getale gelanceerde praeparaten zijn in veel gevallen samenstellingen met b.v. andere geneesmiddelen en beoogen een

verhoogde werking tegen zeer bepaalde infecties, b.v. gonococcon pneumococcon en ook staphylococcon. In dit verband zij slechts vermeld het Dagenan, een verbinding van pyridine ¹⁾ met sulfanilamide, dat o.m. buitengewoon werkzaam is tegen pneumococcon.

Dagenan

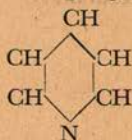
De verbindingen hebben veelal ten doel de werking van het in wezen giftige sulfanilamide te vertragen en de onaangename bijwerkingen zooveel mogelijk te ondervangen. Deze zijn, vooral bij toediening van grootere hoeveelheden over langer tijdsverloop, niet te onderschatten en kunnen van velerlei aard zijn, waarop in het bestek van dit opstel niet verder kan worden ingegaan.

De toediening geschiedt per os, rectaal, intraveneus, intralumbaal en intramusculair, al naar het geval, het middel en de omstandigheden.

Vraagt men naar de eigenlijke werkingwijze der sulfanilamide en zijn verbindingen, dan opent zich een hoogst interessant hoofdstuk uit het stelselmatig wetenschappelijk onderzoek op dit gebied der infectiebestrijding. Gelijk reeds werd opgemerkt hebben de kleurstoffen een electieve werking, maar onderzoekingen toonden aan, dat de sulfanilamiden de bacteriën in het geheel niet kunnen doden, alleen hun vermeerdering kunnen remmen. Zij zijn dus niet bactericide, doch bacteriostatisch. Dit, wat men zou kunnen noemen beperkte vermogen is echter voldoende om de afweerkrachten van het organisme den strijd tegen de bacteriën te doen winnen.

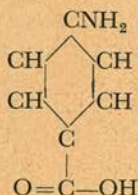
De verklaring dezer bacteriostatische werking werd vooraf gegaan door de waarneming, dat bepaalde biologische stoffen, zooals pepton (in gebruik voor voedingsbodems), gistextract en extracten van bacteriën, de therapeutische werkzaamheid der sulfanilamiden opheffen. Ook novocaïne vertoont deze neutraliserende werking. Woods wist in 1940 aan te toonen, dat de in deze extracten werkzame onbekende stof in eigenschappen over-

¹⁾ Een benzol, waarin een CH-groep vervangen is door een stikstof-atoom:

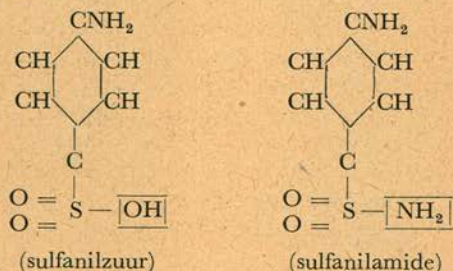


Pyridine is te beschouwen als de kern van een reeks (plantaardige) alcaloïden, hevige vergiften, welke ten deele krachtige geneesmiddelen zijn (nicotine, atropine, morphine, kinine, strychnine, curanine).

een kwam met para-amino benzoëzuur, $C_6H_4NH_2$ COOH, weergegeven in de structuur formule.



De verwantschap nu van deze stof met sulfanilamide wordt duidelijker wanneer men het koolstofatoom in de carboxylgroep zich vervangen denkt door een atoom zwavel (en een atoom zuurstof) waardoor men te maken heeft met sulfanilzuur, waaruit sulfanilamide ontstaat door substitutie van de OH-groep door de amide-groep NH_2 :



De verklaring, die voor de werking der sulfanilamiden op bacteriën (streptococcon) is opgesteld komt hierop neer, dat para-aminobenzoëzuur een onmisbaar bestanddeel is voor den groei der bacterie. Een scheikundig daaraan verwante stof, zooals sulfanilamide, zal door haar overeenkomst in het bacterielichaam kunnen binnendringen en het p-aminobenzoëzuur ten deele verdringen zonder de biologische functie over te nemen, hetgeen den groei tegenhoudt. Uit andere onderzoekingen is intusschen verder gebleken dat het p-amidobenzoëzuur identiek is met vitamine-H. De chemotherapeutische werking in het algemeen en die der sulfanilamiden in het bijzonder zou dan verklaard kunnen worden door het onwerkzaam maken van een voor bepaalde bacteriën noodzakelijke groeistof in het cellichaam. Men heeft hier dan te maken met geneesmiddelen, die als antivitaminen kunnen worden betiteld.

Natuurlijk geldt ook voor de sulfanilamiden, wat in het begin ten aanzien van de desinfectantia werd opgemerkt, n.l. dat de

chemotherapeutische werking mede afhankelijk is van het milieu, hetwelk de werkzaamheid van het middel kan belemmeren of ook bevorderen.

Nadat de sulfanilamiden aanvankelijk uitsluitend door toediening per os of op andere wijze aangewend werden om via de bloedbaan de infectie te bestrijden, is in de laatste jaren ook de plaatselijke toepassing in de chirurgie en voor wondbehandeling in gebruik gekomen. De voordeelen daarvan zijn: in de eerste plaats hogere concentratie ter plaatse waar de infectie zetelt, terwijl voorts de bijwerking uitgeschakeld is. Bovendien veroorzaakt sulfanilamide (in tegenstelling met verschillende desinfectantia) geen eiwit-stolling, noch haemolyse, terwijl ook volgens D o m a g k de belangrijke functie der leukocyten niet belemmerd wordt.

Voor al in Zwitserland wordt sulfanilamide als lokaal chemotherapeuticum bij ongevalsverwondingen toegepast in poedervorm waarbij het binnen de twee eerste uren na de verwonding wordt geapliceerd, voordat de bacteriën gelegenheid hebben zich te vermeerderen en in het weefsel binnen te dringen. Ook bij operaties (appendectomie) wordt het gebruikt in oplossing voor het betten van de wond.

In de tandheilkunde waren het Amerikaansche schrijvers, die het gebruik aanbevelen voor de behandeling van alveolitis („dry socket”). Blijkens publicaties in de Schweiz. Monatsschrift für Zahnheilkunde ¹⁾, waaraan de verdere gegevens ontleend zijn, leidt het gebruik van sulfanilamide tot gunstige resultaten bij plaatselijke toepassing. Deze betreft in de eerste plaats acute aandoeningen van het mondslijmvlies, *dentitio difficilis*, *gingivitides*, al bericht een der auteurs, *Rosenthal*, tevens van zeer gunstige resultaten bij toediening per os in gevallen van phlegmoon, *ostitis* en andere niet meer gelocaliseerde acute infecties.

Richter daarenboven doet verslag van zijn ervaringen met betrekking tot granulomen, waarbij enkel van de diffusie van het middel gebruik gemaakt wordt. Nadat de kanalen van hun gangraeneuzen inhoud bevrijd zijn, worden zij met een oplossing van het middel uitgespoeld. *Napijn* trad niet op, terwijl de schrijver heeft waargenomen, dat periodontische pijn na de eerste uitspoeling als bij tooverslag verdwijnt.

Volledigheidshalve moet hierbij worden vermeld dat bovengenoemde ervaringen verkregen zijn met een Zwitserssch praepa-

¹⁾ o.a. Februari 1943: *S. Richter* en *A. Rosenthal*.

raat, Cibazol, aminobenzolsulfonamidothiazol ¹⁾, dat ook onder de merknamen Chemosept en Eleudron in den handel is gebracht. Dit laatste is niet zoo verwonderlijk, aangezien meerdere fabrieken gelijksoortige verbindingen leveren en deze een eigen naam meegeven op hun weg naar de geneeskundige praktijk. Haast alle sulfanilamide-verbindingen hebben dit met de zooeven genoemde gemeen, sulfanilamide zelf niet uitgezonderd, dat zelf niet minder dan 23 andere benamingen heeft!

Omtrent Cibazol kan hierbij nog worden medegedeeld, dat volgens M i n k e n h o f ²⁾ dit middel, wellicht op den duur alle andere sulfanilamideverbindingen zal verdringen daar het naast de verschillende streptococcensoorten ook staphylococcen onschadelijk maakt en minder bijwerkingen geeft.

Wanneer wij ons ten slotte rekenschap geven van het feit, dat de gebruikelijke desinfectantia, zelfs in veel sterkere verdunningen dan die in zwang zijn bij de conserveerende behandeling, ernstige schade aan het levende weefsel toebrengen, dan zijn de voordeelen van de chemotherapie ook voor tandheelkundige toepassingen in het oog vallend. Een nadere kennismaking met sulfanilamide zal zeker aanbeveling verdienen.

¹⁾ De uitgang: thiazol duidt de additie van een samengestelde zwavelverbinding aan.

²⁾ Pharmacotherapeutisch Vademecum, 8e druk, 1942.

PROTHETISCHE PARTIKELTJES

V

DE OUDE PROTHESE

„In den regel maak ik een prothese over, als ik merk, dat er iets aan hapert, al weet ik soms niet precies wat de fout is.”

Een enfant terrible is een kind, dat uit naïviteit een onaangename waarheid zegt. Een der jongste leden van den kring, dien ik het correspondentie-clubje noem, verdient blijkens zijn hierboven geciteerde uitlating, dien naam ten volle. En wel, omdat hij zoo scherp een zwakke kant belicht, niet alleen van hemzelf, maar van zoo velen; misschien van de meerderheid dergenen, die protheses maken. Omdat zij niet weten wáár hun fout kan schuilen, zijn zij in sterke mate afhankelijk van het subjectieve oordeel van den patiënt. Diens afkeuring van het bestaande apparaat brengt hen tot het maken van een tweede, misschien een derde, in de hoop, dat dit wel beter zal „gelukken”. Deze wijze van doen behoort in de systematische prothetiek niet meer thuis. Evenmin als op welk gebied der geneeskunst ook, mag hier een therapie worden ingeleid zonder dat een exacte diagnose hiervoor de basis schiep. Bovendien is het opnieuw maken lang niet altijd noodig; in vele gevallen wordt daarmee den patiënt allerminst een dienst bewezen; het zal dan verkieslijker zijn van de bestaande prothese, die althans de deugd van eraan gewend zijn kan bezitten, de fout op te sporen en te verbeteren.

Om verschillende redenen is het gewenscht hierbij uit te gaan van de anamnese. Bij den ontevreden patiënt is het stellen van vragen meestal overbodig. Hij is voldoende geneigd tot het vertellen van zijn teleurstellingen. Het geduldig aanhooren is in dubbel opzicht aan te bevelen. Eensdeels omdat men uit het relaas inderdaad wat kan leeren, anderzijds om den patiënt te overtuigen, dat wij alle belangstelling hebben voor zijn moeilijkheden. De regelmatig terugkerende klachten kan men gemakkelijk in ru-

brieken onderbrengen. Zij betreffen primair de functie van de prothese, het kauwen, het spreken, het uiterlijk, of zij zijn van secundaire aard en hebben betrekking op een teveel of te weinig aan speeksel, een „branderig” gevoel, braakneiging, slikbezwaren, bijten op tong of wang, gestoorde smaakzin enz.

Soms klaagt de patiënt over meerdere gebreken tegelijk; soms weet hij met de prothese volstrekt niets te beginnen. De oorzaak van de ontevredenheid is nu te zoeken in de prothese maar misschien ook in den patiënt. Erkend moet worden, dat nogal eens de neiging bestaat tot het laatste, waarbij als therapie tegen alle mogelijke bezwaren „wennen” wordt voorgeschreven. Hoewel het mogelijk is, dat de patiënt weinig aanpassingsvermogen bezit en niet kan of niet wil medewerken om de prothese tot haar recht te doen komen, mag dit toch pas worden aangenomen als bij het geheele onderzoek werkelijk geen aanwijzing werd gevonden voor de gegrondheid van zijn bezwaren.

De klacht over niet kunnen kauwen komt hiervan verweg het vaakst voor en daarom zullen we deze wat nader bezien. Een vooraf ingesteld mondonderzoek stelt ons in staat te beoordeelen of de vorm der kaken en de aard van hun bekleeding voldoende houvast veroorloven of dat zij een tekort hierin althans verklaren. Werden in dit opzicht geen bijzonderheden vastgesteld, dan moet dus in de prothese een gebrek worden gevonden.

Waarom kan de patiënt niet kauwen? Omdat de prothese los zit, of omdat zij pijn doet, of om beide redenen tegelijk? De eerste berust op een tekort aan houvast, de tweede op een defect in den steun en de combinatie op beiden. Het ligt voor de hand, dat we naar een dezer oorzaken gaan zoeken. 't Is merkwaardig, dat de patiënt om een gebrek aan houvast aan te duiden zoo typeerende termen gebruikt. Van een bovenprothese heet het vaak: „ze valt mij zoo maar op de tong” en van een onderprothese: „ze draait mij dwars in den mond”, of „zij wipt voortdurend op”. Verschillend effect moet verschillende oorzaken hebben. Wij zullen dus de kwalen van het boven- en van het onderstuk goed uiteen houden. Bovendien bekijken we de eigenlijke basis en den rand van het stuk afzonderlijk.

Houvast kan, wordt ons geleerd, berusten op adhaesie van de plaat, en/of ventielwerking aan den rand. Een zoo goed mogelijk contact over een maximaal kaakoppervlak, zooals voor adhaesie dienstig is bestaat niet als de afdruk werd misvormd of te klein werd genomen. Bij gebruik van stents kan een niet voldoende stevige lepel van het een de oorzaak zijn; het niet erin opnemen van de tuberositates en haar reeds enkele millimeters voor de A-

lijn doen eindigen, van het ander. Door de laatste slordigheid loopt meteen het houvast door atmosferischen druk gevaar, omdat langs den ontstanen rand ventielwerking bezwaarlijk wordt verkregen, maar deze kan óók gebrekkig zijn, als overigens de grenzen der plaat juist werden gekozen. De rand heeft een „lek”. De manier om de plaats van dit lek te vinden beschreef ik vroeger. (T. v. T. Juni 1942). Gebrekkig contact en dus gebrek aan adhaesie, eveneens ten gevolge van een verkeerde afdrucktechniek, ontstaat ook als men geen gelijkmatige drukverdeeling bereikte, waardoor de plaat op een harde plek in het palatum schommelt, of door kussens van veerend weefsel werd weggestooten. Te hooge randen, in het bijzonder buccaal bij de spieraanhechtingen, kunnen dezelfde dislocatie bewerken. Te lage randen zijn soms oorzaak, dat in het geheel geen ventielwerking te bespeuren is.

Het niet op de plaats blijven van de onderprothese berust veelal op onjuisten bouw. Men liet na naar buccaal voldoende uit te breiden en de ramus ascendens met de plaat te omvatten, waardoor het draaien moet worden voorkomen. Maar bovenal is een foutief modelleeren van het linguale vlak oorzaak, dat de tong in staat is de prothese van haar basis op te nemen. De linguale zijden van iedere onderprothese moeten naar den mondbodem toe convergeeren; de linguale en de buccale zijden moeten samen hetzelfde doen in de richting van het kauwvlak. Omtrent de randen van de onderprothese geldt hetzelfde als wat hieromtrent van de bovenprothese wordt gezegd.

Behalve de klachten over het loszitten der prothese ontmoeten wij die over *pijn* bij het kauwen. Weer kan de schuld liggen bij de boven- of bij de benedenprothese, en weer beschouwen wij de eigenlijke basis en den rand van het stuk afzonderlijk. In het totaal vallen de klachten dus in vier rubrieken. Bij de eerste, pijn door de basis van de bovenprothese hebben wij ons te overtuigen of geen anatomische of pathologische omstandigheden schuld treft. Als zodanig komen in aanmerking: een torus palatinus, scherpe alveolairkam, spiculae, geretineerde tandresten en ontstekingsprocessen. Op werkfouten berusten een ruw oppervlak van de plaat, klemmen van de processus, wel of niet verbonden met schuur- en scheurwerking. Over het eerste vijftal behoeven wij geen woorden te verliezen. Deze misstanden had men moeten opheffen voor tot het afdrucken werd overgegaan. Een ruw plaatoppervlak is vaak het resultaat van een slechten gipsafdruk. Het ontstaat vrij regelmatig als taai speeksel tusschen afdruggips en palatum werd opgesloten en ook als de afdruk te vroeg, d.i. nog nat uit den mond werd verwijderd. In het laatste geval vindt men bij den patiënt

lele
2

een slijmvliesoppervlak, dat nauwkeurig bij het ruwe plaatoppervlak past. Hier werd echter dit niet via afdruk en model gevormd naar het palatum, maar vervormde het weefsel zich naar de plaat, die volgens een slechten afdruk werd gemaakt. Klemmen van de plaat wel of niet vergezeld van schuur- en scheurwerking treft men uitsluitend bij een diep palatum aan. De verklaring voor dit verschijnsel vindt men in mijn opstel over afdruknemen, t.a.p.

Dat te hooge en vooral scherp uitlopende randen pijn kunnen veroorzaken spreekt wel vanzelf. De vooral vroeger gebruikelijke wijze van afwerken, waarbij de rand messcherp uitliep is volkomen uit den boeze; iedere rand moet afgerond zijn en minstens een dikte van 2 m.m. hebben.

Voor de onderprothese kan men hetzelfde rijtje afwerken, dat wij voor het bovenstuk bespraken. Wij behoeven dus niet in herhaling te vervallen maar vestigen liever de aandacht op een paar speciale punten. Van iedere tien onderprotheses, die ik te zien kom, is van acht de basis te klein; véél te klein soms.

De verbredening van het steunvlak zoeke men echter vooral buccaal. Bij een poging dit ook naar linguaal te doen en de linea mylohyoidea hier binnen te doen vallen zij men voorzichtig. Deze kan zóó scherp worden, dat zelfs spontane laesie van het bekleedende weefsel niet is uitgesloten.

Diffuse, door den patiënt slecht of niet te localiseeren pijn kan te wijten zijn aan druk op de nervus mandibularis, als door sterke resorptie het foramen mentale op den kaakrand kwam te liggen. Digitaal en zoo noodig röntgenologisch onderzoek moet hieromtrent licht verschaffen.

De randen der onderprothese moeten nog aanmerkelijk dikker zijn dan die van het bovenstuk en volkomen gepolijst worden.

Ook zonder bijzondere oorzaken kan het voorkomen dat de basis van een onderprothese bij het kauwen pijn blijft doen. Een zeer ongeschikt middel om hierin verbetering te brengen is de bekleeding van de basis met zacht blijvende rubber. Gewoonlijk wordt de toestand eerder erger dan beter. De kleinste horizontale bewegingen van de prothese zijn pijnlijk omdat de zachte rubberlaag het glijden bemoeilijkt en het weefsel tracht mee te nemen. De oplossing moet dan ook op een andere wijze worden gezocht en wel door vergrooing van het steunvlak en verkleining van het kauwvlak. Dit verkleinen bereikt men dan door uiterst smalle kiezen te nemen. Den druk per m.m.² op het weefsel reduceert men aldus tot een minimum.

Veel vaker nog dan een gebrekkige basis van de prothese, zijn

fouten in occlusie en articulatie schuld van bezwaren bij het kauwen, om het even of deze op los raken of op pijn berusten. Ook een onberispelijk geconstrueerde basis, die aanvankelijk uitstekend houvast en steun vertoont, is niet in staat fouten in occlusie en articulatie te compenseren. Integendeel zullen deze na korter of langer tijd de beste houvast te niet doen. Meestentijds zijn zij terug te voeren tot werkfouten en wel bij het bepalen van de beet, bij het opstellen of bij het stoppen en persen, terwijl correct inslijpen achterwege bleef.

Het is intusschen niet de bedoeling van dit artikel alle gebreken van A tot Z, die een prothese kan vertoonen, systematisch te bespreken. Ik heb slechts willen aantonen, dat zij allen in een schema ondergebracht kunnen worden en aan de hand hiervan voor elk concreet geval systematisch kunnen worden opgespoord.

Ter nader illustratie volgt hieronder het deel van het schema, waarop bovenstaande beschouwingen betrekking hebben, en dat aldus toegelicht wel duidelijk zal zijn.

SCHEMA VAN FOUTEN IN EEN PROTHESE (Gedeeltelijk)

A. Bezwaren bij het kauwen.

I. Prothese zit los. (= onvoldoende houvast).

a. Bovenprothese,

α basis,

1. past niet, (vertrokken afdruk)
2. rijdt, (torus palatinus)
3. veert terug (kussens)
4. te klein oppervlak (A-lijn; tuberositas)

β rand,

1. te hoog, (spieraanhechtingen)
2. te laag, (geen ventiel)
3. sluit niet (lek bij processus, wang, A-lijn).

b. Onderprothese,

α basis,

1. past niet,
2. te klein oppervlak,
3. linguaal te nauw,
4. buccaal niet uitgebreid,
5. omvat niet de ramus ascendens,

β rand,

1. te hoog, (buccaal spieraanhechtingen, linguaal mondbodem)
2. te laag,
3. sluit niet,

II. Prothese doet pijn. (= onvoldoende steun).

a. Bovenprothese,

 α basis,

1. scherpe kam,
2. spiculae,
3. geretineerde resten,
4. V klemming,
5. schuren,
6. ruw,

 β rand,

1. te hoog,
2. scherp uitlopend,

b. Benedenprothese,

 α basis,

1. te klein steunoppervlak,
2. te breede molaren,
3. scherpe kam,
4. spiculae,
5. geretineerde resten,
6. foramen mentale,
7. ruw oppervlak,

 β rand,

1. te hoog,
2. scherp uitlopend,

III. Prothese valt los en doet pijn. (onjuiste occlusie).

a. Foute beet,

in horizontalen zin,

1. te ver naar mesiaal, (resorptie)
2. te ver naar distaal, (fout bepaald)
3. naar links of rechts,
4. grotere afwijking,

in verticalen zin,

1. te hoog,
2. te laag,

b. elementen te ver buiten de processus,

c. haken van de cuspidaten,

d. stooten van de tweede molaren,

e. overbeet te scherp,

f. geen centrale belasting,

g. benedenprothese glijdt naar voren.

Het is mijn stellige overtuiging, dat het opzoeken van een fout in een bestaande prothese aan de hand van een tabel als boven-

staande mogelijk is. Over de middelen ter correctie moet dan afzonderlijk worden gesproken. Enkele ervan volgen nog in deze reeks. Door nauwkeurige toepassing ervan zal meerdere malen het overmaken van een prothese kunnen worden voorkomen. Maar beter nog, door in eigen denken systeem te brengen, krijgt men inzicht over het hoe en waarom. En met de raadselachtige mislukte gevallen zal het grootendeels uit zijn.

Utrecht.

B. R. BAKKER