

# WAAROM ZOEKT MEN NAAR NIEUWE LOCALE ANAESTHETICA EN WELKE STOFFEN EN MENGSELS ZIJN BRUIKBAAR? \*)

DOOR DR. K. VAN DONGEN

Voor een goed begrip van de huidige stand van het vraagstuk der plaatselijke gevoelloosmaking is een kort historisch overzicht van de ontwikkeling der locale anaesthetica gewenst.

Toen gebleken was<sup>2</sup> dat het kauwen van coca-bladeren aanleiding gaf tot gevoelloosheid van tong en mondslijmvliezen, kwam men er toe, de uit de coca gewonnen cocaïne als lokaal anaestheticum te gebruiken. Het middel voldeed namelijk aan twee van de eisen, die men aan deze soort stoffen mag stellen: ten eerste veroorzaakte het de gevoelloosheid van zenuweinden en -stammen, en ten tweede bleef het door zijn vaatvernuwende werking lang ter plaatse. Ook bleek het een voortreffelijk oppervlakte-anaestheticum te zijn.

De nadelen traden echter al spoedig aan het licht. Tenslotte wordt iedere ingespoten stof door de bloedcapillairen geresorbeerd en het waren de toxische eigenschappen van cocaïne, die soms nog uren later bij een niet gering aantal patiënten verschillende ongewenste resorptieve verschijnselen opriepen, zoals onrust, verhoogde reflexen, hallucinaties, krampen e.d. Deze verschijnselen traden soms zeer plotseling, zonder enige voorbode, op. Het is dus niet te verwonderen, dat men ging speuren naar middelen, die de genoemde onaangename bijwerkingen niet vertoonden. Dit gold nog te meer, omdat gebleken was, dat men cocaïne niet kon steriliseren, zonder dat deze stof werd ontleed.

Allengs werd het de onderzoekers duidelijk, dat slechts een betrekkelijk gering deel van het cocaïne-molecule nodig was om een gevoelloosmakende werking te verkrijgen; de chemische industrie slaagde er in, de structuur van het molecule te wijzigen en zo ontstonden verschillende derivaten, waarvan procaïne (novocaïne) de bekendste is. Dit middel toonde zich na resorptie veel minder giftig; het bleek een goede lokaal-anaesthetische werking te bezitten (hoewel het als oppervlakte-anaestheticum vèr bij cocaïne ten achter staat). Een nadeel was echter dat het niet, gelijk cocaïne, een *vaatvernuwende* invloed uitoefende, doch dat het integendeel *vaatverwijdend* werkte. Om nu toch practische toepassing mogelijk te maken, voegde men in 1905 adrenaline als vaatvernauwer toe. Weliswaar werd de gevoelloosmakende werking door deze toevoeging versterkt, doch men ontdekte tevens, dat een zeker aantal patiënten (ongeveer 20%) klachten vertoonde, die van andere aard waren dan die,

\*) Voordracht, gehouden tijdens de voorjaarsvergadering van de Vereniging van Nederlandsche Tandartsen, op 17 April 1953.

welke door cocaïne werden teweeg gebracht. Merkwaardigerwijze waren het vooral de neus-keel-artsen en de mond- en tandartsen, die deze nadelen zagen. Waarom? Omdat inspuitingen in de neus-, keel- en mond-slijmvliezen, die een buitengewoon rijke vaatvoorziening met veel onderlinge verbindingen bezitten, dientengevolge een snelheid van resorptie veroorzaken, welke weinig onderdoet voor die van een intraveneuze injectie, terwijl middelen om deze resorptie te vertragen (door afsnoering e.d.), in dit gebied niet kunnen worden toegepast. Daar een te grote gevoeligheid voor procaïne (in tegenstelling tot cocaïne) zelden voorkomt, is het duidelijk, dat de bezwaren van deze combinatie op rekening komen van de adrenaline en niet van de procaïne.

Adrenaline vernauwt de periphere vaten en verhoogt daardoor de bloeddruk. Het hart moet dientengevolge een grotere weerstand overwinnen. Bovendien vernauwt het middel bij de mens de kransvaten van het hart, zodat dit orgaan slechter wordt doorbloed. In de derde plaats wordt onder invloed van de sympathicus en door directe werking het hart tot grotere frequentie en grotere contractiliteit aangezet. Ten overvloede komt het — bij gebruik van grotere doses — tot een verhoogde prikkelbaarheid van de zg. tertiaire centra in het hart, als gevolg waarvan onregelmatigheden ontstaan, zoals extrasystolie en hartjagen (tachycardie), tot fladderen en woelen toe. In extreme gevallen kan dit zelfs tot hartstilstand leiden.

De giftigheid van adrenaline wordt nog te veel *onderschat*. De werking van het middel is zeer snel en krachtig, doch gaat door omzetting ook snel weer voorbij: niet ten onrechte zegt men dan ook dat het werkt als een zweepslag.

Wordt adrenaline geresorbeerd, dan zullen de bloeddrukregulatoren in de aortaboog en de sinus caroticus trachten, de normale bloeddrukhoogte te herstellen; dit geschiedt onder invloed van prikkeling van de vagus. Als gevolg van de omstandigheid dat meestal een onphysiologisch hoge dosis wordt gebruikt, behoeft deze reflex niet toereikend te zijn en daarop volgt de boven aangegeven prikkeling van de sympathicus.

Wordt de eerste inspuiting na korte tijd gevolgd door een tweede, dan zal een daarvoor gevoelige patiënt door de eerste injectie al aan de sympathicus-prikkeling toe zijn, terwijl de werking van de tweede tot prikkeling van de vagus leidt. Het is nu juist de combinatie van de vagus- en sympathicus-prikkeling, die de bovengenoemde onregelmatigheden in de hartwerking teweegbrengt, zoals uit waarnemingen bij patiënten en uit experimenten genoegzaam bekend is.

Uit het bovenstaande zal het duidelijk zijn dat achtereenvolgens deze verschijnselen optreden: duizeligheid, koud zweet, een langzame, hame-rende pols en bleekheid, daarna een zeer frequente, kleine pols, flauw vallen en onregelmatigheden in de hartwerking. Deze reeks treedt natuurlijk niet bij iedere patiënt volledig op, doch men zij op zijn hoede! Het is reeds voldoende wanneer men de patiënt nauwkeurig observeert en de pols controleert.

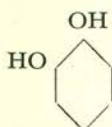
Welke patiënten zijn nu gevoelig voor adrenaline? Men kan de volgende vijf groepen onderscheiden:



1. Een groep van mensen bij wie — ook bij nauwkeurig onderzoek — geen organische afwijkingen zijn te vinden, doch die eenvoudig zeer gevoelig zijn voor sympathische prikkels;
2. Patiënten met organische hartgebreken; daar de reservekracht van het hart bij dezen veel geringer is, leidt de zweepslag-reactie van de adrenaline tot een gevaarlijke mate van uitputting daarna;
3. Patiënten met verhoogde bloeddruk, door welke oorzaak dan ook (kans op krampen, bloedingen etc.);
4. Patiënten met arteriosclerose (kans op aanvallen van angina pectoris);
5. Patiënten met verhoogde schildklierfunctie (deze vertonen tevens vaak verhoogde bloeddruk, frequente pols en onregelmatige hartwerking en zijn daarbij zeer gevoelig voor sympathicus-prikkels);

Al deze toestanden komen, gelijk vanzelf spreekt, in verschillende graden voor; ook de reactie op de adrenaline-zweepslag zal dus quantitatief verschillend uitvallen. Deze patiënten vertellen veelal niet anders, dan dat zij zo slecht tegen „verdoving” kunnen, dat betekent dus in dit geval tegen *adrenaline*. Het spreekt dus vanzelf dat het opnemen van een *nauwkeurige anamnese* een gebiedende *noodzaak* is; dit kan de tandarts voor vele onaangenaamheden behoeden!

Uit het bovenstaande is zonder nadere uitleg duidelijk, dat men op verschillende wijzen getracht heeft, de nadelen, verbonden aan de combinatie procaine-adrenaline, te ondervangen. Daar laatstgenoemde stof verantwoordelijk is voor de onaangename bijwerkingen, heeft men uiteraard in de eerste plaats getracht, procaine alléén te gebruiken en dus de adrenaline weg te laten. Men verkrijgt dan echter slechts een kortstondige anaesthesie en men moet zich dus ook tot een kortdurende behandeling beperken, wil men niet gedwongen zijn, meermalen te injiceren. Daarnaast heeft men dan ook getracht, de adrenaline te vervangen door geschiktere stoffen. Men had namelijk ontdekt dat de onaangename bijwerkingen gebonden zijn aan de structuur van het adrenaline-molecule, waarin een benzolkern voorkomt, die twee OH-groepen bevat:



Laat men nu één van deze beide OH-groepen weg, dan heeft men een stof, genaamd *sympatol*. De werking ervan (in 50-voudige dosis) is in principe als die van adrenaline, doch zeer veel milder, langzamer (geen zweepslag-reactie, zodat aanpassing mogelijk wordt) en langduriger, terwijl het geen onregelmatigheden van het hart veroorzaakt en zelfs bestaande onregelmatigheden doet verdwijnen. De combinatie procaine-sympatol (het Nederlandse praeparaat *sympraline*) nu geeft een anaesthesie van ongeveer 20 minuten. Men past haar dus toe bij patiënten, die op grond van hun slechte algemene toestand gewoonlijk tòch geen langduriger behandeling verdragen. Een andere mogelijkheid is, dat men wèl adrenaline gebruikt, doch in veel geringere dosis (ongeveer  $\frac{1}{8}$  tot  $\frac{1}{4}$

van de gebruikelijke hoeveelheid). Het nadeel hiervan is dat men weliswaar geen klachten veroorzaakt doch dat de werking onvoldoende is. Men kan dit nadeel echter weer ondervangen door de rest (dus  $\frac{3}{4}$  tot  $\frac{7}{8}$ ) aan te vullen met de 50-voudige dosis sympatol, die eventuele hart-onregelmatigheden onderdrukt. Dit is het Nederlandse praeparaat *neosymptraline*. Dit middel kan men zonder bezwaar toepassen bij patiënten met een minder ernstige algemene toestand. Men kan er een zeker 30 minuten durende anaesthesie mee bereiken, terwijl herhaalde inspuiting niet tot nadelige gevolgen leidt.

Wat betreft *corbasil* kan worden opgemerkt, dat dit middel evenals adrenaline een benzolkern met twee OH-groepen bevat (zie boven). Wel werkt het iets gematigder dan adrenaline, doch de bezwaren zijn in principe dezelfde en het eventuele gunstige effect is in hoofdzaak van psychische aard.

Verbindingen zonder één dezer OH-groepen zijn voor ons doel zonder betekenis.

Bij het zoeken naar geschikte vervangmiddelen voor de combinatie procaine-adrenaline heeft men ook de omgekeerde weg gevolgd en dus niet in de eerste plaats getracht de adrenaline te vervangen, doch de (vaatverwijdende!) procaine zelf, door een middel dat eventueel geen adrenaline nodig heeft. Talloze stoffen zijn beproefd, die op één uitzondering na slechts beperkte quantitatieve verschillen met procaine te zien gaven. Deze uitzondering is het praeparaat *xylocaïne*, dat in 1935 door Zweedse onderzoekers werd samengesteld. Het kan zowel met als zonder adrenaline worden gebruikt. Men bedenke dat het in combinatie met adrenaline soms zeer heftige reacties kan oproepen. Doch ook zonder adrenaline is xylocaïne een goed anaestheticum (eveneens een goed oppervlakte-anaestheticum). De giftigheid ervan is ongeveer gelijk aan die van procaine, doch omdat er veel minder van behoeft te worden gebruikt, zal het in het algemeen ook veel minder verschijnselen vertonen. Voordelen zijn, dat de gevoelloosheid sneller optreedt, en voorts dat deze dieper, uitgebreider en langduriger is dan die van procaine. Bij de beschreven groepen van gevoelige patiënten werkt het zonder adrenaline goed, alleen over de groep van patiënten met verhoogde schildklierwerking zijn mij nog geen gegevens bekend; de prognose hierbij is echter gunstig. Het laat zich aanzien, dat in moeilijke gevallen de xylocaïne (Nederlands praeparaat: astracaïne) de andere stoffen op den duur zal verdringen. Een definitief oordeel is echter nog niet mogelijk daar xylocaïne nog te kort in gebruik is en de ervaring zich bijgevolg nog slechts over luttele jaren uitstrekt, terwijl procaine al bijna vijftig jaar wordt toegepast.

Algemene veneuze anaesthesie is zowel met procaine als met xylocaïne mogelijk. Beide middelen geven goede resultaten.

In verband met de bovenvermelde onaangename bijwerkingen is het dienstig, eraan te herinneren, dat iedere vorm van angst of pijn op zichzelf reeds aanleiding kunnen geven tot afscheiding van adrenaline uit de bijnieren en bijgevolg dus tot verhoging van de bloeddruk. Deze kan zó aanzienlijk zijn dat zij alléén reeds de nodige verschijnselen veroorzaakt.



Zo is het dus niet te verwonderen dat sommige patiënten uit dien hoofde al een groot deel van de beschreven symptomen gaan vertonen zonder dat nog van een injectie sprake is. Men bedenke daarbij dat de uiterlijke verschijnselen van angst en pijn niet mogen worden verward met de mate, waarin deze bij de patiënt in werkelijkheid aanwezig zijn. Een doeltreffende psychotherapie, een goede verstandhouding tussen patiënt en tandarts en het nodige vertrouwen kunnen in deze gevallen heilzaam werken. Ook hier spreekt de psychosomatische geneeskunde haar woord mee.

Tenslotte nog een enkel woord over een andere toepassingsmogelijkheid van procaïne zonder adrenaline. Men kan de vaatverwijdende eigenschappen ervan nl. benutten bij de bestrijding van die napijnen, die het gevolg zijn van vaatspasmen (krampen), welke bij ieder trauma (ook van operatieve aard), zomede bij thrombose en embolieën kunnen optreden. Deze napijnen zijn goed te verklaren uit de anaemie (gebrekige zuurstoftoevoer) van het betrokken weefselgebied. Waar in zulke gevallen de gebruikelijke pijnstillende middelen falen of een zeer onvoldoende uitwerking hebben, kan men met inspuitingen van procaïne (zonder adrenaline) zeer gunstige resultaten bereiken. Men kan ook procaïne-amide per os aanwenden.

Merkwaardig en nog onverklaard is daarbij het feit, dat de napijnen veel langer wegblijven dan overeenkomt met de aanwezigheid van procaïne in het weefsel. (Leriche c.s.).

*(Discussie op pag. 600 van deze aflevering)*