

LOCALE ANAESTHETICA EN ADRENALINE *)

DOOR DR. K. VAN DONGEN

In een vorige publicatie (Tijdschr. Tandh. 60 : 524, 1953) gaf ik een overzicht van de gunstige en ongunstige eigenschappen der voornaamste middelen, die worden gebruikt voor plaatselijke gevoelloosmaking, voornamelijk cocaïne, procaïne (of novocaïne) en xylocaïne.

Daarbij kwam ter sprake dat, indien adrenaline wordt toegevoegd, onaangename verschijnselen kunnen optreden, die aan adrenaline zijn toe te schrijven en die te voorschijn komen bij normale personen met grote gevoeligheid voor orthosympathische prikkels, bij patiënten met hart- en vaatziekten, verhoogde bloeddruk, verhoogde schildklierwerking en soortgelijke aandoeningen.

Het bleek van voordeel, dat xylocaïne een krachtiger, langduriger, uitgebreider en dieper doordringende werking heeft dan procaïne, zodat het meestal zonder adrenaline kan worden aangewend. Want — zo was onze opvatting — cocaïne en procaïne verhogen de werking van adrenaline en omgekeerd. Aldus was het mogelijk dat procaïne de adrenaline-werking op hart en vaten (bloeddruk) verhoogde en onaangename verschijnselen gaf. Was dit met xylocaïne ook het geval? Bij een gedachtenwisseling hierover en in persoonlijke gesprekken bleek mij, dat practici in sommige gevallen klaagden over uitermate heftige reacties, als xylocaïne met adrenaline werd ingespoten; deze verschijnselen geleken zeer veel op die van een overdosering van adrenaline.

Aangezien ik op verschillende vragen geen of althans geen afdoende antwoord kon geven (wij kennen de xylocaïne pas een luttel aantal jaren en zijn nog lang niet voldoende ingelicht omtrent vele bijzonderheden van haar werking) heb ik getracht, dit onderwerp proefondervindelijk te bewerken ten einde tot een vastere gedachtengang te komen.

Ik heb de vorige maal enigszins boud betoogd, dat procaïne en adrenaline elkaars werking versterken; zo dachten wij inderdaad en zo staat het beschreven in de farmacologische leerboeken van Bijlsma, Sollman, Meijer, en Hazard. In andere werken, zoals die van Stokvis, Zunz, Cushny, Goodman en Gilman wordt er evenwel over gezwegen. De meeste schrijvers, die deze potentieëring vermelden, vestigen de aandacht op het onderzoek van Hatcher en Eggleston¹⁾ uit 1916, in wier publicatie dit feit staat beschreven en afgebeeld. Verder wordt er niet veel over geschreven en men bepaalt er zich toe, naar dit artikel te verwijzen. Zoals wel meer gebeurt in de wetenschap: men praat elkaar eenvoudig na, terwijl het ontbreken van verdere bewijzen juist tot voorzichtigheid zou moeten

*) Voordracht, gehouden tijdens de Najaarsvergadering van de Vereeniging v. Nederl. Tandartsen, 21 Nov. 1953.

manen. De potentiëring van cocaïne en adrenaline trekt niemand in twijfel; zekerheidshalve heb ik daarom zowel van cocaïne als van procaïne en xylocaïne de werking op de bloeddruk nagegaan, zomede wat aan deze werking werd veranderd door de toevoeging van adrenaline. Goldberg²⁾ betoogt dat xylocaïne de bloeddruk verlaagt; hij vermeldt geen potentiëring. Wiedling³⁾ ontkent deze potentiëring en vermeldt hierbij nog de tegenstelling met procaïne-adrenaline. Meer gegevens van xylocaïne zijn mij hierover tot heden niet bekend.

In het eigen onderzoek werd eerst geëxperimenteerd met gedecapiteerde katten, d.w.z. praeparaten, waarbij de kop is verwijderd; het zijn dus zg. ruggemergsdieren, zonder centra voor bloeddruk, ademhaling etc. Men kan hierop voornamelijk de periphere werking nagaan. Cocaïne veroorzaakt in deze gevallen bij de eerste inspuiting bloeddrukverhoging; verdere injecties brengen of geen of veel geringere verhoging teweeg. Dit is een verschijnsel dat bij meer geneesmiddelen voorkomt en dat tachyphylaxis wordt genoemd; hierop zal ik nu niet nader ingaan. Hoe meer cocaïne is toegediend, des te hoger wordt de reactie op een bepaalde hoeveelheid adrenaline en de combinatie *cocaïne-adrenaline* geeft een sterker bloeddrukverhoging dan met de som der componenten overeenkomt. Hier is dus sprake van een *echte* potentiëring; in onze proeven bedroeg deze 80—100%.

Procaïne veroorzaakt in lage dosis (7—10 mg/kg) geen verandering in de bloeddruk; bij hogere dosis eerst een voorbijgaande, dan een blijvende *verlaging* van 10—20 mm Hg.

De combinatie *procaïne-adrenaline* gaf in het experiment *nooit* enige *potentiëring* te zien.

Xylocaïne brengt in lage dosis (onder 4—5 mg/kg) geen verandering in de bloeddruk teweeg; in hogere dosis eerst voorbijgaande, dan een blijvende *verlaging* van 10—20 mm Hg.

De combinatie *xylocaïne-adrenaline* gaf *potentiëring* tot 25 à 50%, dus zwakker dan cocaïne. Hoe meer xylocaïne gegeven was, des te sterker was de adrenaline-verhoging.

Vervolgens werden gedecerebreerde katten genomen, d.w.z. praeparaten waarbij het centrale zenuwstelsel vóór de achterste corpora quadrigemina is verwijderd; zij bezitten dus intacte centra in het verlengde merg, zodat de invloed hiervan kan worden nagegaan. Door de werking van cocaïne verkrijgt men soortgelijke reacties als bij de gedecapiteerde dieren, mits de nervi vagi zijn doorgesneden; alleen was de toename nooit hoger dan circa 50%. Waren de *nervi vagi intact*, dan was *geen potentiëring* en geen verhoogde reactie op adrenaline waar te nemen.

Procaïne gaf dezelfde verschijnselen te zien als bij gedecapiteerde dieren, dus ook *geen enkele potentiëring*. Ook xylocaïne veroorzaakte *op generlei wijze* een verhoogde adrenaline-reactie, evenmin trad *potentiëring* der beide stoffen op. Zowel bij procaïne als bij xylocaïne viel geen verschil waar te nemen tussen de dieren wier vagi intact waren en die, waarbij de vagi waren doorgesneden.

Tenslotte werden de invloeden nagegaan bij katten onder evipanarose; hier waren dus de centra in midden- en tussenhersenen aan-

wezig. In dit geval gaf cocaïne geen bloeddrukverhoging; na stijgende doses cocaïne werd geen verhoogde adrenaline-reactie waargenomen; van *potentiëring* der beide stoffen was geen sprake.

Werden de *vagi doorgesneden*, dan traden boven beschreven verhoogde reacties en *potentiëringen* wel op, en wel tot 50%, zoals bij gedecerebreerde dieren.

Procaïne gaf tot 10 mg/kg. geen noemenswaardige bloeddrukveranderingen; in hoger dosis verlagings. Verhoogde adrenaline-reacties waren steeds afwezig, *potentiëring* trad niet op.

Xylocaïne gaf bloeddrukverlaging boven 5 mg/kg; bij stijgende dosis kwam het niet tot verhoogde adrenaline-reactie, evenmin tot *potentiëring*. Noch bij procaïne, noch bij xylocaïne deed het er iets toe of de nervi vagi al dan niet waren doorgesneden.

Onderstaande tabel geeft een samenvattend overzicht van de resultaten der proeven wat betreft *potentiëring*.

	Cocaïne + adrenaline	Procaïne + adrenaline	Xylocaïne + adrenaline
Gedecapiteerd	++	—	+
Gedecerebreerd			
a. Vagi doorgesneden	+	—	—
b. Vagi intact	—	—	—
Evipan-narcose			
a. Vagi doorgesneden	+	—	—
b. Vagi intact	—	—	—

Welke gevolgtrekkingen mogen wij nu uit deze resultaten maken?

1. Dat cocaïne en adrenaline alleen dan *potentiëring* te zien geven, als de nervi vagi niet meer intact zijn. Zijn zij onbeschadigd, dan krijgen de bloeddruk-regulerende centra uit de periferie voldoende impulsen om de normale contra-regulatie te kunnen handhaven via sinus caroticus en aortaboog naar verlengde merg en hersenstam.
2. Dat van *potentiërende werking* van procaïne-adrenaline in geen enkele proef iets te zien was. Ik wees u al op de verschillen in opgaven over dit onderwerp in de farmacologische literatuur. Het wordt dus hoog tijd om onze meningen hieromtrent te corrigeren en te herzien. De nog zo veelvuldig aan te treffen regels over *potentiëring* van procaïne en adrenaline behoren m.i. uit volgende drukken van de desbetreffende leerboeken te verdwijnen.
3. Dat van een *potentiëring* van xylocaïne en adrenaline *alleen* sprake is bij de gedecapiteerde kat en dat deze dan 25—50% bedraagt van die van cocaïne-adrenaline. Hier is de aanwezigheid van de centra in het verlengde merg voldoende om de contra-regulatie te handhaven.

De hierboven beschreven feiten verklaren dus in genen dele de heftige reacties, die bij sommige patiënten optreden; in ieder geval berusten deze niet op een potentiërende werking van xylocaïne op adrenaline. De verklaring zal moeten worden gezocht in dezelfde richting als ik u een vorige maal heb beschreven voor dergelijke reacties bij bepaalde groepen patiënten na inspuiting van procaïne-adrenaline. Een verhoogde gevoeligheid kan nl. bestaan bij normale personen met zeer hoge orthosympathische reacties (dus ook voor adrenaline); bij patiënten met organische hartgebreken, bloedvaatziekten (o.a. arteriosklerose), verhoogde bloeddruk door welke oorzaak dan ook teweeg gebracht; verhoogde schildklierwerking, met bijbehorend verhoogd stofwisselingsniveau, versnelde hartwerkzaamheid, met neiging tot onregelmatigheden van het hart, verhoogde bloeddruk e.d., zomede bij met deze verwante ziektebeelden, waarbij de bloeddruk-regelende reflexen, die via de vagus verlopen, onvoldoende zijn.

In verband hiermede kan nog worden opgemerkt, dat de onaangename reacties na procaïne-adrenaline en xylocaïne-adrenaline bijna uitsluitend voorkomen na inspuitingen in het gebied van mond en keel, echter vrijwel nooit op andere plaatsen van het lichaam. Adrenaline alleen geeft b.v. na inspuiting tegen asthma bronchiale of allergische afwijkingen zelden onaangename reacties, en dan nog minder heftig dan bij inspuiting in mond of keel. De verschillen moeten te zoeken zijn in de zeer grote vaatrijkdom in laatstgenoemde gebieden en de zeer talrijke anastomoses. Wellicht reageren deze vaatgebieden minder op adrenaline met vernauwing; dit loopt bovendien voor verschillende vaatgebieden uiteen, afhankelijk van de autonome innervatie. Op een versterkte reactie op adrenaline door procaïne of xylocaïne kan men zich niet meer beroepen. Of zouden locale anaesthetica in het algemeen bij bepaalde patiënten grotere gevoeligheid voor adrenaline te voorschijn roepen, volgens een nog geheel onbekend mechanisme? Ook dit vraagstuk is dus niet geheel opgelost. Maar welk probleem in de wetenschap is dat wèl?

De verhoogde *anaesthetische* werking van cocaïne, procaïne en xylocaïne door adrenaline is wel een vaststaand feit en wordt veroorzaakt door de vaatcontractie, die de adrenaline teweeg brengt. Met deze verhoogde anaesthesie moeten bovengenoemde gevoelige patiënten echter de stoornissen van hart en circulatie op de koop toe nemen.

Het zeer nauwkeurig waarnemen van deze soort patiënten en het opnemen van een behoorlijke anamnese kan de tandarts hier voor vele, hoogst onaangename ervaringen behoeden. Het zal met de xylocaïne wel gaan zoals met alle nieuwe geneesmiddelen; de eerste tijd verneemt men overwegend juichtonen, daarna volgen de teleurstellingen en van sommige zijden zelfs felle critiek. Laten wij dan bedenken, dat geen enkel middel een panacee is en dat het steeds weer 10 tot 15 jaar duurt, voordat een nieuw middel in de practijk tot in onderdelen van zijn werking bekend is (en soms, gelijk bij salvarsaan-prepareaten nog langer); laten wij zorgen, niet te worden beïnvloed door de moderne haast, (waaraan helaas menige pharmaceutische industrie meedoet), want biologische vraagstukken worden daarmee nooit opgelost, wèl met geduldige waar-

nemen en opbouwend critische bewerking van het materiaal. Xylocaïne zal dan m.i. een middel van waarde zijn tegenover vele waardeloze. Men bedenke evenwel dat ieder middel zijn eigen aanwijzingsgebied heeft en dit moet voor xylocaïne nog nauwkeurig worden vastgesteld. Ik twijfel niet, dat dit in de komende jaren zal gebeuren. Heeft niet de beroemde Claude Bernard gezegd: „c'est par l'alliance féconde de la clinique et de la médecine expérimentale que nous verrons se réaliser les progrès si vivement désirés par tous les amis de la médecine positive?”

Literatuur

1. R. A. Hatcher, C. Eggleston: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1916-8-385.
2. L. Goldberg: Svensk Tandläkare Tidskrift 1947-40-819 (Engels).
Acta Pharmacol. Toxicol. 1952-8-117
3. Wiedling S.: Der Anaesthesist 1952-1-119.