

ENKELE MODERNE ANESTHETICA
VOOR DE TANDHEELKUNDE

*Uit de afdeling Mondheelkunde
van de Universiteit te Bergen, Noorwegen.
Hoofd: Prof. Dr. A. Nordenram.*

A. NORDENRAM
G. SYDNES

Sinds de introductie van de lokale anesthesie in de tandheelkunde zijn er pogingen gedaan nieuwe en verbeterde anestetica te ontwikkelen. De synthetisering van lidocaïne was een belangrijke voortuitgang (Xylocaïne®) (Löfgren en Lundquist, 1946). Daarna zijn nog andere in bepaalde opzichten betere anestetica als mepivacaïne (Scandicaïne®) en prilocaïne (Citanest®) op de markt gebracht. Gezegd mag worden dat men tegenwoordig over zeer goede lokale anestetica beschikt. Een aantal gegevens en ervaringen met preparaten die onlangs ontwikkeld zijn, worden in dit artikel in het kort uiteengezet.

Toxicologie en farmacologie

De toxiciteit van een preparaat is van doorslaggevende betekenis bij de klinische toepassing. De toxiciteit van bovengenoemde anesthesie-oplossingen wordt vermeld in tabel 1. De gegevens wijzen uit dat alle preparaten, intraveneus toegediend, een lagere LD₅₀-waarde hebben (gemiddelde letale dosis) dan procaïne. Dit betekent dat zij een hogere acute toxiciteit bezitten. De snelheid waarmee wordt ingespoten en het type dier dat gebruikt wordt voor de proef zal evenwel het resultaat beïnvloeden, zoals aangegeven in tabel 2.

Tabel 2.

Acute toxiciteit na intraveneuze injectie van mepivacaïne en prilocaïne bij verschillende soorten dieren; invloed van snelheid waarmee wordt ingespoten (Ulfendahl, 1964).

Dier	Preparaat	Injectietijd	LD ₅₀ ±ε	N
Muis	Mepivacaïne	2 sec.	32±0,7	180
	Prilocaïne	2 sec.	33±0,7	140
	Mepivacaïne	20 sec.	39±0,9	60
	Prilocaïne	20 sec.	49±1,5	80
Konijn	Mepivacaïne 3%	30 sec.	27±2,0	45
	Prilocaïne 3% w.	30 sec.	30±1,1	40
	adrenaline 1:300.000			

Tegenover de iets hogere toxiciteit van de nieuwe anestetica staat echter een veel betere anestheserende werking vergeleken met procaïne. De chronische toxiciteit is over het algemeen zeer laag. Ulfendahl (1957) heeft aangetoond dat mepivacaïne, gedurende 25 dagen dagelijks subcutaan toegediend bij konijnen in een dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht, geen klinische complicaties veroorzaakt. Ook werden noch macroscopisch noch microscopisch pathologische afwijkingen

Tabel 1.

Acute toxiciteit bij muizen na intraveneuze injectie. Vergelijking tussen LD₅₀-waarden.

	Prilocaïne	Lidocaïne	Mepivacaïne	Procaïne
Ulfendahl (1957)		33,2±0,2 (0,4%) (N=48)	39,9±0,3 (0,4%) (N=60)	53,5±0,4 (0,4%) (N=54)
Abramson (1958)		26,5±1,8 (1,0%) (N=60)	42,9±3,3 (1,0%) (N=40)	
Henn (1960)		30,3±1,7 (0,1-0,8%) (N=192)	40,3±3,2 (0,1-0,8%) (N=192)	58,6±5,4 (0,2-1,6%) (N=48)
Brattsand (1967)	33±0,7 (N=140)			

gevonden; zelfs de lokale weefseltoxiciteit van deze preparaten is zeer laag.

Wel levert de snelle metabolische afbraak van prilocaïne een probleem op, dat nieuw is voor anesthetica: na hoge doses is methaemoglobine gevonden, hetgeen cyanose veroorzaakte. Om inzicht te krijgen in de werkwijze in het metabolisme van de lokale anesthetica zijn onderzoeksmethoden, waarbij wordt gebruik gemaakt van isotopen, onmisbaar. Een dergelijk onderzoek over mepivacaïne werd verricht door Kristerson e.a. (1965) en Hansson e.a. (1965).

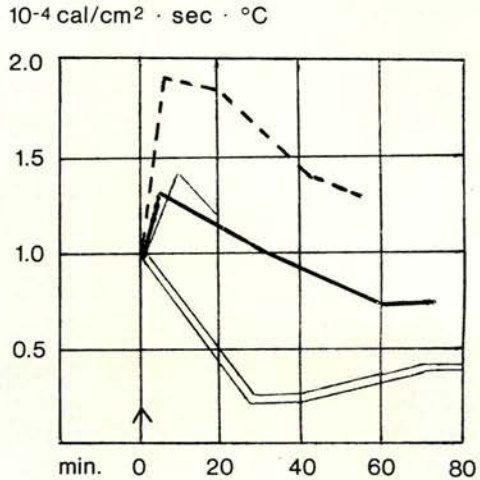
Vasomotorische eigenschappen

Het lokale hyperemisch resp. anemisch effect van de verschillende preparaten is van groot belang. De Rochemont en Hensel (1960) toonden aan met behulp van thermografie (tabel 3) dat subcutane injecties van mepivacaïne de thermische conductiviteit verlaagt: dit wijst op een vasoconstrictie. Waarschijnlijk is dit de reden waarom mepivacaïne ook zonder vasoconstrictor goed werkt.

Farmaca, die de nervus sympathicus prikkelen, zoals adrenaline en noradrenaline, worden meestal aan lokale anesthetica toegevoegd om de klinische werking te verbeteren of om bepaalde eigenschappen te wijzigen. De toxiciteit wordt daardoor echter verhoogd en het gevaar voor complicaties wordt groter (Henn, 1960) (tabel 4). Bovendien zijn deze middelen gecontra-indiceerd wanneer de patiënt antidepressiva inneemt, zoals MAO-inhibitoren of unipramine-derivaten, vaak als „tricyclische thymoleptica” aangeduid (Svedmyr, 1966, 1968). Ook zijn sympathicus-prikkelende farmaca onverenigbaar met het bij narcose gebruikte halothane. Speciaal aan het gebruik van noradrenaline zijn

Tabel 3.

Het lokale hyperemisch resp. anemisch effect van subcutane injecties: — fysiologische zoutoplossing. — lidocaïne 2% — — — procaïne 2% en — mepivacaïne 2% (De Rochemont en Hensel, 1960).



grote risico's verbonden omdat het een negenmaal verhoogde werking vertoont in combinatie met tricyclische thymoleptica, intraveneus geïnjecteerd. Daar adrenaline – bijvoorbeeld Scandicaïne®-Adrenaline® F2% (adrenaline 1 : 1.000.000) – slechts een driemaal verhoogde werking vertoont, is dit preparaat te prefereren boven preparaten met noradrenaline, indien een langer durende werking of ischemie gewenst is.

Nog niet zo lang geleden zijn de vasomotorisch actieve componenten van het type vasopressine onderzocht; zij zijn minder toxisch dan de catecholaminen. De onderzochte preparaten zijn fenylalaine²-lysine⁸-

Tabel 4.
Acute toxiciteit na intraveneuze injectie bij muizen met verschillende lokale anesthetica (Henn, 1960). Invloed van vasoconstrictoren (1 : 100 000).

Mepivacaïne	Lidocaïne	Procaïne	Mepivacaïne met adrenaline	Lidocaïne met adrenaline	Procaïne met adrenaline
40,3 ± 3,2 (0,1-0,8%)	30,3 ± 1,7 (0,1-0,8%)	58,6 ± 5,4 (0,2-1,6%)	20,3 ± 1,4 (0,05-0,4%)	9,0 ± 3,8 (0,05-0,4%)	12,6 ± 6,2 (0,05-0,4%)
N=192	N=192	N=48	N=36	N=36	N=36

vasopressine (Octapressin®) en ornithine⁸-vasopressine. Dit laatste heeft eigenschappen die vergelijkbaar zijn met adrenaline (Nordenram en Sydnæs, 1970; Nordenram e.a., 1970), het eerste heeft een iets minder sterke werking (Fischer e.a., 1965; Berling, 1966).

Klinische toepassing

Voor de klinische toepassing van lokale anestetica zijn de volgende factoren van belang: de latentietijd voor het in werking treden van de analgesie, het percentage geslaagde anesthesieën, en de tijdsduur der analgesie van de tand en van de weke delen.

1. *Latentietijd voor het in werking treden.*

Deze is zeer kort, namelijk 1 tot 2 minuten (tabel 5), zodat vrijwel onmiddellijk met de behandeling kan worden begonnen.

2. *Percentage geslaagde anesthesieën.*

Het percentage gevallen, waarin volledige analgesie wordt bereikt, is voor al deze preparaten zeer hoog: meer dan 90 % (tabel 6).

3. *Tijdsduur der analgesie van het element.*

Men tracht de laatste tijd een „selectieve” anesthesie te bereiken, dit wil zeggen dat de tijdsduur van de gevoelloosheid wordt aangepast aan de tijdsduur van de behandeling. Tabel 7 geeft de tijdsduur aan van de analgesie die door verschillende preparaten wordt bewerkstelligd.

4. *Tijdsduur der analgesie van de weke delen.*

Deze is in het algemeen gelijk aan die van het element, maar houdt soms wat langer aan. De vasomotorische componenten van het type vasopressine schijnen de langste gevoelloosheid van de weke delen te veroorzaken.

Bij de klinische toepassing speelt ook de hoeveelheid geïnjecteerde anesthesie-oplossing een rol. De ervaring leert dat een hoeveelheid van 1 tot 4 ml in de meeste gevallen voldoende lang werkt – behalve voor grotere chirurgische ingrepen. Het is beslist af te raden, hogere doses te injecteren „voor alle zekerheid”, in verband met de toxiciteit van de preparaten.

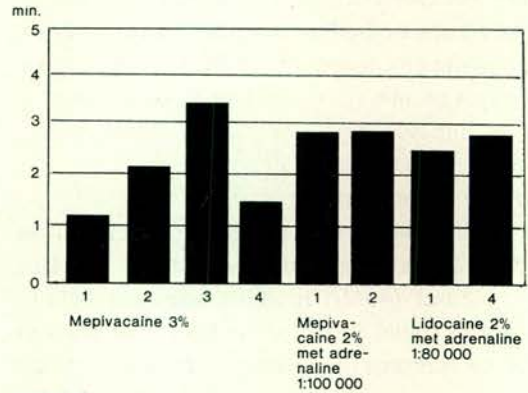
De anemie die bij de toediening van lokale anestetica optreedt is bij chirurgische ingrepen van belang. Deze hangt gedeeltelijk af van de vasoconstrictie die door het anestheticum zelf wordt veroorzaakt, maar toch in hoofdzaak van de toegevoegde vasoconstrictor, zoals al eerder werd opgemerkt. Alleen mepivacaïne heeft in dit opzicht enig effect van betekenis.

Het is te hopen dat in de naaste toekomst de weliswaar effectieve, maar toxische componenten die de

Tabel 5.

Latentietijd bij infiltratie-anesthesie voor verschillende anestetica.

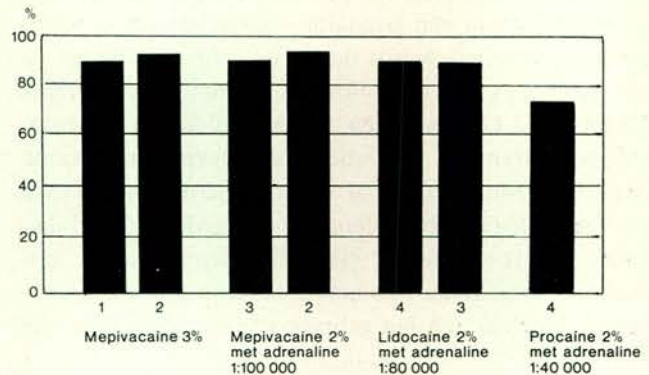
1. Berling, 1958.
2. Cowan, 1965.
3. Isaksson et al., 1968.
4. Poggioli, 1959.



Tabel 6.

Percentage geslaagde anesthesieën (infiltratie).

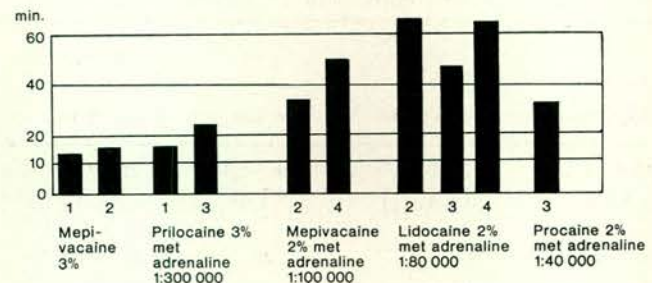
1. Isaksson et al., 1968.
2. Berling, 1958.
3. Björby en Osvald, 1959.
4. Berling en Björn, 1960.



Tabel 7.

Tijdsduur der analgesie van het element voor verschillende lokale anestetica.

1. Isaksson et al., 1968.
2. Berling, 1958.
3. Berling en Björn, 1960.
4. Poggioli, 1959.



sympathicus prikkelen, zullen worden vervangen door andere, bijvoorbeeld vasopressine. Dit zou het risico van complicaties verminderen.

De voorgaande gegevens tonen aan dat met de betreffende lokale anestetica, ondanks de iets hogere toxiciteit dan die van procaïne, een veel betere analgesie te verkrijgen is en dat daardoor de klinische toepassing veel veiliger is. Op de juiste wijze geïnjecteerd veroorzaken zij bijna altijd een volledige gevoelloosheid.

Bijwerkingen

Ernstige toxische bijwerkingen tengevolge van de toediening van deze preparaten zijn slechts hoogst zelden waargenomen. Men mag aannemen dat deze bijwerkingen veelal moeten worden toegeschreven aan de vasoconstrictor. Ook allergische reacties komen zeer zelden voor.

Meer dan andere informatie betreffende de toxicologie is misschien, van klinisch standpunt bezien, de minimum dosis van belang die bijwerkingen veroorzaakt. Foldes (1965) diende lokale anestetica zeer langzaam intraveneus toe, per infuus, aan proefpersonen, in een dosering die ongeveer overeenkomt met de resorptie na geleidingsanesthesie – voor mepivacaïne en lidocaïne 0,5 mg/min. per kg lichaamsgewicht, voor procaïne 1 mg/min. per kg lichaamsgewicht. Hij vond dat mepivacaïne in een viermaal zo grote dosis kon worden toegediend dan lidocaïne en in een tweemaal zo grote hoeveelheid als procaïne, voor de eerste bijwerkingen optraden.

Het is zeer gewenst dat in iedere praktijk middelen aanwezig zijn om bij ernstige complicaties onmiddellijk en effectief te kunnen ingrijpen. Een handige „emergency kit” toont afb. 1.

Samenvatting:

Een korte uiteenzetting wordt gegeven van enkele moderne lokale anestetica voor de tandheekunde (lidocaïne, mepivacaïne en prilocaïne) die zeer werkzaam zijn gebleken. Zij zijn betrekkelijk weinig toxisch en voldoen zeer goed bij klinische toepassing. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de in dit artikel besproken resultaten van uitgebreid wetenschappelijk onderzoek.

Summary:

Title: Some modern anaesthetics with good effect in dentistry.

The authors give a short presentation of some modern local anaesthetics (lidocaine, mepivacaine and prilocaine) which have proved to be very effective in selective dental anaesthesia. They



Afb. 1

combine a comparatively low toxicity with outstanding clinical qualities.

The clinical observations are in accordance with the extensive experimental research behind the data presented.

Literatuur:

1. Abrahamson, L. (1958): D:r 399/58. Statens Inst. f. Folkhälsan.
2. Berling, C. (1958): Carbocaine in local anaesthesia in the oral cavity. *Odont. Revy* 9: 254.
3. Berling, C., Björn, H. (1960): L-67. A new local anaesthetic of anilide type. *Svensk Tandl. Tidskr.* 7. okt.
4. Berling, C. (1969): Octapressin as a vasoconstrictor in dental plexus anaesthesia. *Odont. Revy* 17: 369.
5. Björby, Å, Osvald, O. (1959): Carbocaine, ett nytt lokalanestetikum. *Odont. T.* 66: 365.
6. Brattsand, R. (1967): Bestämning av lokalanalgetikas toxikologiska egenskaper i djurförsök och experiment på homo. *Nordisk Medicin* 78: 1554.
7. Cowan, A. (1965): Comparison of two ultrashort duration anaesthetic agents. *J. Dent. Res.* 44: 13.
8. Fischer, S. J., Gehrig, J., Green, H. (1965): Non-catecholamine vasopressor (PLV-2) for use as adjuncts to local anaesthesia. *J. Amer. Dent. Ass.* 70: 1189.
9. Foldes, F. et al. (1965): The intravenous toxicity of local anaesthetic agents in man. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 6: 328.
10. Hansson, E., Hoffman, P., Kristerson, L. (1965): Fate of mepivacaine in the body. II Excretion and biotransformation. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 22: 213.
11. Henn, F. (1960): Determination of the toxicological and pharmacological properties of Carbocaine, lidocaine and procaine by means of simultaneous experiments. *Acta Anaesth. Scand.* 4: 125.

12. Isaksson, B., Persson, G., Åstrand, P. (1968): A comparative study of Carbocaine dental, Carbocaine-Adrenaline and Citanest-exadrin. *Odont. T.* 74: 181.
13. Kristerson, L., Hoffman, P., Hansson, E. (1965): Fate of mepivacaine in the body: I Wholebody autoradiographic studies in the distribution of ¹⁴C-labelled mepivacaine in mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 22: 205.
14. Löfgren, N., Lundquist, B. (1946): Studies on local anaesthetics. II. *Svensk Kem. Tidskr.* 58: 206.
15. Nordenram, Å., Sydnes, G. (1970): Ornithine⁸-vasopressin, a new vasoconstrictor for local anaesthesia in dentistry. A comparative study with adrenaline. To be published in *Svensk Tandl. Tidskr.*
16. Nordenram, Å., Feldmann, G., Kristerson, L., Sydnes, G. (1970): Ornithine⁸-vasopressin as a vasoconstrictor to local anaesthesia in oral surgery. To be published.
17. Poggioli (1959): Etude clinique et périmentale de la Carbocaine en tant qu'anesthésique dentaire. Personal communication.
18. Rochemont, W. de, Hensel, H. (1960): Messung der Hautdurchblutung am Menschen bei Einwirkung verschiedener Lokalanaesthetica. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* 239: 464.
19. Svedmyr, N. (1966): Studies on the relationships between some metabolic effects of thyroid hormones and catecholamines in animals and man. *Acta Physiol. Scand.* 68 Suppl. 274.
20. Svedmyr, N. (1968): The influence of a tricyclic antidepressive agent (protriptyline) on some of the circulatory effects of noradrenaline and adrenaline in man. *Life Sciences* 7: 77.
21. Sydnes, G. (1970): A new emergency kit for use in dental practice. To be published.
22. Ulfendahl, H. R. (1957): Some pharmacological and toxicological properties of a new local anaesthetic Carbocain. *Acta Anaesth. Scand.* 1: 81.
23. Ulfendahl, H. R. (1964): Toxicological study of Carbocaine and Citanest. Personal communication.

Adres: Prof. Dr. Åke Nordenram,
Universitetet i Bergen,
Årstadvn. 17,
5000 Bergen, Noorwegen.

DE GEZONDHEIDSTOESTAND VAN DE GINGIVA IN GEBIEDEN MET EN ZONDER GEFLUORIDEERD LEIDINGWATER

B. HOUWINK
W. O. R. DE JAGER

De invoering van drinkwaterfluoridering in Tiel heeft er toe geleid, dat in die stad het optreden van tandbederf sterk is verminderd. Kwant, Houwink, Backer Dirks en Bauer (1969) toonden aan, dat 15-jarige kinderen, die vanaf de conceptie gefluorideerd water kregen, 75 % minder proximale dentine laesies hadden dan kinderen in de vergelijkbare stad Culemborg, waar het water weinig fluoride bevatte.

Mede op grond van deze goede ervaringen en het ontbreken van ongunstige bijwerkingen in Tiel besloot de regering in 1960 invoering van fluoridering in het gehele land aan te bevelen. Daar inmiddels één vijfde van de Nederlandse bevolking water met een optimaal fluoridegehalte gebruikt en dit aantal nog wel zal toenemen, is het van belang na te gaan of fluoride – direct of indirect – ook de gezondheidstoestand van het tand-

vlees beïnvloedt. Voor het verkrijgen van een antwoord op deze vraag werd een vergelijkend onderzoek uitgevoerd bij twee groepen kinderen in Culemborg (0.1 mg F⁻/l) en in Tiel (1.0 mg F⁻/l, sinds 1953).

Voor epidemiologisch gingiva-onderzoek staan verscheidene klinische methoden ter beschikking. Een overzicht daarvan, met bijdragen van Russell, Massler, Ramfjord, Loe, Ship en anderen, werd gepubliceerd in de *Journal of Periodontology* in 1967. In een voorstudie bleek dat geen van deze methoden geheel aan de voor een vergelijkend onderzoek te stellen eisen voldeed. Besloten werd de methode, die door Parfitt (1957) werd ontwikkeld uit die van Schour en Massler (1947), na aanpassing op enkele punten, te gebruiken.

Nadelen van een klinische methode zijn, dat „blind”

*Uit de Werkgroep Tand- en Mondziekten
van de Gezondheidsorganisatie T.N.O.
te Utrecht.*