

## BIJZONDERE ONDERWERPEN

### LOKALE ANAESTHETICA

#### Inleiding

Lokale anaesthetica zijn stoffen gebruikt ter voorkoming van pijn of voor pijnstilling. Ze worden in de regel perifeer toegediend, zodat de functies van het centrale zenuwstelsel ongemoeid blijven, althans bij adequaat gebruik. Indien ze in te hoge concentratie de hersenen bereiken, geven ze aanleiding tot ernstige vergiftigingsverschijnselen met convulsies en depressie van de vitale centra. In principe worden bij appliceren van voldoende hoge concentraties rondom zenuwen alle vormen van prikkelgeleiding daarin, dus niet alleen die van pijnprikkels, geblokkeerd. Behoudens wellicht de blokkade van bepaalde vezels van het autonome zenuwstelsel vormt dit echter geen bezwaar. Een voordeel vormt ook de eenvoudige wijze van aanbrengen en de grote veiligheid van deze middelen indien men enkele eenvoudige voorzorgen in acht neemt. De vraag rijst of men zich wel voldoende bewust is van de verschillende voordelen van de hier besproken vorm van anesthesie waarvan de mogelijkheden veelal niet ten volle uitgebuit worden.

#### Werking

Aangezien lokale anaesthetica hun aangrijpingspunt vinden op de zenuwvezelmembraan is het voor een goed begrip van hun werkingsmechanisme nodig de structuur daarvan nader te bezien. De zenuwvezels (axonen) in het menselijk lichaam zijn, met uitzondering van de postganglionaire vezels in de sympathicus, omgeven door een myelineschede (Schwanse schede) welke op bepaalde afstanden onderbroken wordt door de zgn. knopen van Ranvier. Zowel de voortgeleiding van de impuls als de blokkade daarvan door lokale anaesthetica geschiedt overwegend in deze knopen van Ranvier waar de axonmembraan vrijwel blootligt. De impulsgeleiding heeft hierdoor sprongsgewijs plaats, waardoor een hogere voortplantingssnelheid wordt verkregen, veel hoger o.a. dan bij de niet-gemyeliniseerde vezels mogelijk is. Om de impulsgeleiding in een bundel van gemyeliniseerde zenuwvezels te blokkeren dient het lokale anaestheticum dan ook ten minste over een afstand van 6 millimeter (de afstand tussen twee opeenvolgende knopen) te zijn aangebracht. De perifere zenuwen zijn samengesteld uit zenuwvezels, samengevoegd tot kleine bundels, welke op hun beurt weer zijn samengevoegd tot grotere bundels enz., waarbij de verschillende bundels omgeven zijn door een eigen bindweefselschede. De dikte van de zenuwvezels en de snelheid van prikkelgeleiding daarin verschillen al naar gelang de functie van de betrokken vezels. Tabel I vat de belangrijkste typen van vezels, hun diameter en de snelheid van prikkelgeleiding, alsmede de specifieke functie ervan samen. De vezeltypen met de kleinste diameter zijn het gevoeligst voor lokale anaesthetica. De verschillen in vezeldikte komen goeddeels voor rekening van verschillen in dikte van de myelineschede om het axon, het eigenlijke functionele gedeelte van de zenuwvezel.

Bij blootstellen van een zenuw aan deze stoffen vallen de verschillende functies dan ook steeds in een specifieke

Tabel I.

type vezel	door- snede ( $\mu$ )	prikkel- geleidings- snelheid (m/sec)	functie
A $\alpha$	13-22	70-120	motorisch, spierproprioceptie
A $\beta$	8-13	40- 70	tast, kinesthesie
A $\gamma$	4- 8	15- 40	gevoel, druk
A $\delta$	1- 4	5- 15	pijn, warmte, koude
B	1- 3	3- 14	preganglionair autonoom
C	0,2- 1	0,2- 2	postganglionair sympathisch

Gegevens vnl. van Grundfest; uit: A. C. Guyton: Textbook of medical physiology (Saunders, Philadelphia).

volgorde uit. Eerst wordt de prikkelgeleiding in de sympathische zenuwvezels geblokkeerd met als consequentie een lokale vaatverwijding en een daarmee gepaard gaand gevoel van warmte en een vermindering van de zweetsecretie. Daarna vallen ongeveer gelijktijdig de temperatuur- en de pijnzin uit, gevolgd door de tast- en aanrakingszin en tenslotte vallen de diepe sensibele en de motorische innervatie uit. Bij het uitwerken van het lokale anaestheticum keren de verschillende functies in de omgekeerde volgorde terug. Aan de hand ervan kan men een indruk krijgen omtrent de mate waarin de lokaal anesthesische werking zich ontplooid heeft. In de perifere zenuwen liggen die zenuwbundels die van de verst afgelegen gebieden komen het meest centraal terwijl de vezelbundels aan de buitenzijde van de zenuw van meer nabij gelegen gebieden komen.

Bij appliceren van lokale anaesthetica treedt de ongevoeligheid dan ook het eerst op in de naaste omgeving van de plaats van applicatie en eerst later in de verder afgelegen gebieden, uiteraard alleen voor zover deze door de betrokken zenuw worden verzorgd. De blokkade van de sympathische zenuwvezels geeft een vasodilatatie in het door de betrokken zenuw verzorgde gebied. Hierdoor wordt het lokale anaestheticum betrekkelijk snel van de plaats van toediening afgevoerd. Voor het verkrijgen van een voldoende lange plaatselijke ongevoeligheid is dan ook meestal toevoegen van een vasoconstrictieve stof aan het lokale anaestheticum noodzakelijk. Bij de bespreking van deze groep van stoffen zal dan ook afzonderlijk aandacht besteed worden aan de toe te voegen vasoconstrictieve stoffen.

Een groot aantal farmaca heeft, hoewel niet als lokaal anaestheticum gebruikt, toch een lokaal anesthesische werking. Dit is o.a. het geval met verschillende antihistaminica, een aantal van de aan atropine verwante spasmolytica en een deel van de  $\beta$ -adrenerg blokkerende stoffen. Het betreft dan steeds tertiaire en secundaire aminen. Quaternaire ammoniumbasen zijn vrij van een lokaal anesthesische werking. Gezien de sterke mate van ionisatie en daarmee de geringe vetoplosbaarheid kunnen ze niet door de myelineschede tot de axonen — waarop ze wel werken — doordringen. Dat toch slechts bepaalde stoffen voor toepassing in de lokale anesthesie in aanmerking komen hangt samen met het feit, dat zij buiten de lokaal anesthesische werking vrij dienen te zijn van andere, storende farmacolo-



gische effecten en vooral ook geen plaatselijke irritatie van het weefsel mogen geven.

Een plaatselijke ongevoeligheid kan behalve door middel van lokale anaesthetica ook langs fysische weg worden teweeggebracht. Bij de zgn. bevroezingsanesthesie gebeurt dit door sterke plaatselijke afkoeling, teweeggebracht door snelle verdamping van het vluchtige ethylchloride. Op de huid gespoten veroorzaakt dit een zodanige afkoeling, dat plaatselijke gevoelloosheid intreedt. Hiervan wordt wel gebruik gemaakt bij kleine ingrepen zoals het verwijderen van wratten. In aanmerking genomen de beschikbaarheid van voor dit doel goed bruikbare lokale anaesthetica kan de bevroezingsanesthesie als achterhaald beschouwd worden. Bij het onderzoek naar de lokaal anesthesische werking van farmaca wordt in het laboratorium gebruik gemaakt van de ooglid-reflex (b.v. bij het konijn), opgewekt door prikkeling van de cornea met haren van verschillende dikte waarbij dan de onderdrukking van de reflex door de ingedruppelde te onderzoeken stof in verschillende concentratie wordt nagegaan. Verder maakt men gebruik van de reactie, trekken met de lip, op elektrische prikkeling van de tandpulpa bij het konijn met prikkels van verschillende sterkte, na het omspuiten van de betrokken zenuw met de te onderzoeken stof. Ook kan de plaatselijke verdoving na intracutane injectie of subcutane infiltratie aan de kaalgeschoren huid van de cavia bestudeerd worden door na te gaan of het dier nog reageert op ter plaatse prikken met een speld. De intacte huid is slecht doorlaatbaar voor de verschillende lokale anaesthetica.

#### *Het werkingsmechanisme*

De werking van de lokale anaesthetica berust op een vermindering van de permeabiliteit van de membranen van de buitenwand van de zenuwvezels, de axonen, voor ionen, met name  $\text{Na}^+$ -ionen. Daarbij zou een verdringing van  $\text{Ca}^{++}$ -ionen in de celmembranen door de moleculen van het lokale anaestheticum en daarmee een afdichting en dus een stabilisatie van de membraan in het geding zijn. Door de verschillen in ionenconcentraties binnen en buiten het axon treedt over de celmembranen een potentiaalverval op, de rustpotentiaal (ongeveer  $-80$  mV), met een positieve lading aan de buitenzijde en een negatieve lading aan de binnenzijde van de membraan. Het ladingsverschil is in hoofdzaak terug te voeren tot de ondoorlaatbaarheid van de membraan voor de grote negatieve ionen (eiwit en organische fosfaten) in de cel en de betrekkelijk geringe doorlaatbaarheid van de membraan voor natriumionen in vergelijking met een redelijk goede doorlaatbaarheid voor kaliumionen, gekoppeld met de werking van de zgn. natriumpomp welke met verbruik van energie continu natriumionen vanuit het axon naar de extracellulaire fase pompt. Het resultaat is een lage concentratie van  $\text{Na}^+$  binnen de vezel in vergelijking tot een hoge concentratie daarvan buiten de vezel en een relatief hoge concentratie van  $\text{K}^+$ -ionen binnen de vezel in vergelijking tot een relatief lage concentratie daarvan buiten de vezel. De rustpotentiaal komt vooral voor rekening van de verschillen in de concentratie aan  $\text{K}^+$ -ionen binnen en buiten de vezel. Bij elektrische prikkeling van de vezels of door inwerking van de neurotransmitter acetylcholine aan de postsynaptische zenuwuiteinden neemt de permeabiliteit

voor  $\text{Na}^+$ -ionen aanzienlijk toe zodat deze ionen naar binnen stromen. Dit gaat gepaard met een vermindering van de membraanpotentiaal die op haar beurt, mede als gevolg van de mobilisatie van  $\text{Ca}^{++}$ -ionen in de membraan, de permeabiliteit voor natriumionen nog sterker doet toenemen zodat de influx van deze ionen nog versterkt wordt. Het betreft hier de depolarisatiefase van de actiepotentiaal waarbij zelfs tijdelijk een omkeer van het potentiaalverschil tot  $+40$  mV plaatsvindt. Deze omkeer van de potentiaal bemoeilijkt het verdere instromen van de natriumionen en heeft een herstel van de oorspronkelijke geringe permeabiliteit van de membraan voor natriumionen tot gevolg. De sterke influx van natriumionen gedurende de depolarisatiefase gaat gepaard met een flux van kaliumionen naar buiten. Daarbij neemt ook de permeabiliteit voor kaliumionen toe, hoewel lang niet in die mate als dat voor de natriumionen het geval is. De normalisatie van de permeabiliteit van de membraan voor natriumionen leidt tevens de fase van repolarisatie in; ook deze gaat gepaard met een flux van kaliumionen naar buiten. De hoeveelheid kalium die per actiepotentiaal van binnen naar buiten stroomt blijft dusdanig gering dat het oorspronkelijke concentratieverschil, namelijk  $140$  mEq/liter intracellulair tegen  $\pm 5$  mEq/liter extracellulair, gehandhaafd blijft zodat, na het opheffen van de natriumionen-flux de cel in, de kaliumionen-flux naar buiten weer bepalend is voor de membraanpotentiaal en daarmee voor de repolarisatie. De functie van de natriumpomp is het handhaven van de concentratieverschillen voor natrium- en kaliumionen binnen en buiten het axon op langere termijn zodat, niettegenstaande het passeren van grote aantallen actiepotentialen, de zenuwvezel niet uitgeput wordt.

De plaatselijke depolarisatie van de zenuwvezelmembraan brengt een verhoging van de permeabiliteit in de membraan ook in de aangrenzende gebieden teweeg en leidt zodoende tot een langs de zenuwvezel voortgeleide depolarisatie, de voortgeleide actiepotentiaal.

De werking van de lokale anaesthetica berust in wezen op een stabiliseren van de membraan m.b.t. de permeabiliteit voor, in het bijzonder, natriumionen, dusdanig dat de depolarisatie en zodoende een voortgeleiding van de actiepotentiaal onmogelijk wordt. De veranderingen in de permeabiliteit hangen, zoals gezegd, ten nauwste samen met een mobilisatie van calciumionen in de membraan. De lokale anaesthetica nu zouden de calciumionen ten dele verdringen en de functie daarvan min of meer overnemen met dien verstande dat de moleculen van het lokale anaestheticum bij verandering van de membraanpotentiaal niet gemobiliseerd worden zodat de toeneming in de permeabiliteit voor natriumionen achterwege blijft. Gezien de betrekkelijk grote lipofiele groep in de lokale anaesthetica kan men zich goed voorstellen dat de moleculen ervan zich gemakkelijk in de structuren van de celmembranen zullen inbedden en zodoende een verdichting, stabilisatie, van de membraan en daarmee een weerstand tegen permeabiliteitsveranderingen teweegbrengen.

#### *Cocaïne*

Het uitgangspunt bij de ontwikkeling van de lokale anaesthetica vormt het cocaïne. Cocaïne is een natuurprodukt. De



stof komt voor in de cocabladeren. Deze werden gekauwd door de Zuidamerikaanse Indianen vanwege het stimulerende effect en de onderdrukking van het hongergevoel door de erin aanwezige stoffen. Daarbij trad tevens een ongevoelig worden van de slijmvliezen van de mondholte, o.a. van de tong op. Cocaïne werkt lokaal anesthetisch. De stimulerende werking en de onderdrukking van het hongergevoel berusten op een werking van cocaïne in het centrale zenuwstelsel. Cocaïne bewerkstelligt de afgifte van noradrenaline en remt het terug opnemen van het bij de prikkeloverdracht afgegeven noradrenaline in de presynaptische zenuwuiteinden, met als gevolg een verhoging van de concentratie van noradrenaline rondom deze zenuwuiteinden en zodoende een sterke adrenerge werking. De centrale werking van cocaïne vertoont dan ook een zekere verwantschap met die van de wekaminen (amfetamine en methamfetamine) en met die van de antidepressieve stoffen zoals imipramine. Het is deze werking op het centrale zenuwstelsel van cocaïne die aanleiding geeft tot misbruik en verslaving, hetgeen inhoudt dat de stof, hoewel als lokaal anaestheticum goed werkzaam, minder geschikt is voor de praktijk. De hiervoor beschreven werkingen van cocaïne aan de adrenerge synapsen beperken zich niet tot het centrale zenuwstelsel. Ook in de periferie, dus aan de sympathische zenuwuiteinden, bewerkstelligt cocaïne de afgifte van noradrenaline en versterkt het de werking van het afgegeven noradrenaline door remming van de terugopname daarvan. De consequentie is dan ook dat cocaïne een vasoconstrictieve werking heeft, een werking die ook bekend is van de amfetaminen, die vroeger o.a. gebruikt werden als decongestiva in neusruppels. Voor cocaïne zowel als voor amfetamine-achtige stoffen gelden beperkende wettelijke maatregelen voor wat betreft de distributie en het gebruik. Deze beperkingen zijn nauw verwant aan die gesteld voor andere verslavende stoffen als opium, heroïne, etc.

Een voordeel van cocaïne als lokaal anaestheticum is de vasoconstrictieve werking waardoor bij lokale applicatie een snel verdwijnen van de stof van de plaats van toediening voorkomen wordt en zodoende met één toediening toch een tamelijk langdurige lokale anesthesie verkregen kan worden. Cocaïne behoort tot de sterk werkende lokale anaesthetica en is alleen geschikt voor oppervlakte-anesthesie en wel van slijmvliezen. Een en ander hangt mede samen met de relatief hoge vetoplosbaarheid ervan.

In 1884 werd cocaïne door Koller in de geneeskunde ingevoerd. Al gauw werden echter ernstige intoxicaties beschreven.

#### Synthetische middelen

Het is begrijpelijk dat, vanwege de bezwaren die verbonden zijn aan het gebruik van cocaïne, gezocht is naar vervangmiddelen. Daarbij is men uitgegaan van de chemische structuur van cocaïne: een ester van benzoëzuur en een vrij gecompliceerde amino-alcohol. De synthetische lokale anaesthetica zijn goeddeels eveneens esters van benzoëzuur maar dan met een eenvoudige amino-alcohol dan wel analoge verbindingen die op de plaats van de estergroep een zuuramidegroep dragen. Het prototype is procaine.

De biologische afbraak en daarmee de inactivering van de verschillende lokale anaesthetica berust goeddeels op hydrolyse. Voor de esters zoals procaine en tetracaine zijn de plasma-esterasen (o.a. pseudocholine-esterasen) en voor de amiden zoals lidocaine en prilocaine de amidasen in de lever van belang. De snel gehydrolyseerde stoffen zoals procaine, chloorprocaine, butanilicaine en tolycaine dat gehydrolyseerd wordt aan de in de fenylring ingevoerde estergroep, hebben een relatief lage toxiciteit (tabel II). De werkzaamheid hangt nauw samen met de vetoplosbaarheid van de betrokken verbindingen. Stoffen zoals tetracaine en bupivacaine met een relatief hoge vetoplosbaarheid zijn sterk werkzaam in vergelijking met stoffen zoals procaine en mepivacaine, welke een minder lipofiel karakter hebben. De toxiciteit is gecorreleerd met enerzijds de vetoplosbaarheid en anderzijds de metabole stabiliteit. Vooral de goed vetoplosbare – vlot geresorbeerde en vlot in het C.Z.S. penetrerende – stoffen leveren voor zover ze slechts langzaam afgebroken worden toxische risico's op. Deze stoffen, o.a. butacaine en tetracaine, vinden toepassing in de oppervlakte-anesthesie (0,25-2%) en in lagere concentratie in de geleidingsanesthesie, vooral daar waar een langdurig effect gewenst is. De toedieningsvormen bedoeld voor de oppervlakte-anesthesie, inclusief die van slijmvliezen, dienen herkenbaar te zijn aan een kleur (bij voorkeur blauw) daar injectie ervan ernstige toxische consequenties kan hebben.

De werkzaamheid van de lokale anaesthetica is ook afhankelijk van de pH. De lokale anaesthetica, zwak basische stoffen, zijn in zwak alkalisch milieu goeddeels in de niet-geïoniseerde en daardoor beter vetoplosbare vorm voorhanden. In een dergelijk milieu zijn ze dan ook meestal sterker werkzaam dan in een zwak zuur milieu, zoals in ontstoken weefsels, waarin deze stoffen in sterkere mate geïoniseerd zijn en dan door hun geringere vetoplosbaarheid minder vlot in de zenuwvezels doordringen. Hoewel dus het

Tabel II.

lokaal anaestheticum	infuus i.v. <sup>a</sup>		duur system. stop infuus min	hydrolyse-snelheid in plasma <sup>c</sup> µmol/ml/min	
	duur min	dosis mg/kg/ min			
meprylcaine*)	20,7	1	20,7	3,3- 5,5	11
2-chloor-procaine*)	22,8	1	22,8	3,4- 6,0	4,7
procaine*)	19,2	1	19,2	9,5-15,1	1,14
lidocaine**)	12,8	0,5	6,4	15,3-21,7	geen hydrolyse
mepivacaine**)	19,6	0,5	9,8	23,2-35,4	geen hydrolyse

\*) esters \*\*) amiden

<sup>a,b</sup> gemiddelde van 10 proefpersonen

<sup>c</sup> 'gepooled' plasma

De duur van de systemische werking is sterk afhankelijk van de snelheid van hydrolyse in plasma.



lokale anaestheticum in de niet-geïoniseerde vorm de myelineschede in de zenuwvezelbundels penetreert en de membraan van de zenuwvezels binnendringt, zijn er goede aanwijzingen dat eenmaal op de plaats van werking aangekomen, de moleculen in de geïoniseerde vorm de werking tot stand brengen. De betrokken moleculen moeten het immers opnemen tegen de calciumionen. De lokale anaesthetica zijn dan ook in de regel zwakke basen die bij de pH, zoals die in de weefsels heerst, deels in de geïoniseerde en deels in de niet-geïoniseerde vorm aanwezig zijn.

Zoals eerder gezegd blokkeren de lokale anaesthetica niet alleen de prikkelgeleiding in de sensibele vezels maar o.a. ook in de postganglionaire vezels van het sympathische zenuwstelsel. De consequentie hiervan is een uitvallen van de sympathicotonus o.a. aan de bloedvaten en daarmee een lokale vaatverwijding. In tegenstelling tot cocaïne met zijn vasoconstrictieve werking hebben de synthetische lokale anaesthetica dan ook in de regel een vaatverwijdende werking. Daardoor wordt de afvoer ervan van de plaats van injectie bevorderd en zodoende de werkingsduur bekort. Hoewel verschillende pogingen in het werk zijn gesteld om synthetische lokale anaesthetica te bereiden met een eigen vasoconstrictieve werking, is dat nog niet gelukt. Mepivacaïne zou een, zij het zwakke, eigen vasoconstrictieve werking hebben zodat de noodzaak van toevoegen van vaatvernauwende stoffen daarbij dwingend zou zijn. Een en ander is echter niet overtuigend aangetoond.

#### *Eisen te stellen aan een goed lokaal anaestheticum*

Lokale anaesthetica dienen aan een aantal voorwaarden te voldoen.

1. De werking van het anaestheticum dient volkomen reversibel te zijn; het mag dus geen schade aan het zenuwweefsel veroorzaken. Het mag ook geen irritatie teweegbrengen van de omgevende weefsels.
2. De stof mag ook niet in andere opzichten toxisch zijn, dit o.a. in verband met de mogelijkheid van injectie in een bloedvat. Het is duidelijk dat de blokkade van de prikkelgeleiding als zodanig, in die gevallen dat de stof in hogere concentraties het centrale zenuwstelsel bereikt dan wel het hart (in beide gevallen organen met een voor de functie wezenlijke prikkelgeleiding), moeilijkheden zal geven. Bij het toepassen van lokale anaesthetica dient intravasale toediening dan ook voorkomen te worden. Dit impliceert dat na het inbrengen van de naald, alvorens over te gaan tot het spuiten, geaspireerd dient te worden. Dit geldt te meer daar ook de aanwezige vasoconstrictieve stoffen bij intravasale toediening tot ernstige bijwerkingen kunnen leiden. Men streeft overigens naar lokale anaesthetica die, indien ze eenmaal de bloedbaan bereiken, dus indien ze in de algemene circulatie komen, snel door de enzymen van het plasma dan wel door die van de lever afgebroken en geïnactiveerd worden.  
Op de met de lokaal anesthesische werking samenhangende bijwerkingen en de toepassing daarvan voor andere doeleinden dan voor lokale anesthesie, wordt later nog ingegaan.
3. De als lokaal anaestheticum te gebruiken stoffen moeten

in water oplosbaar zijn (in aanmerking genomen de noodzaak van isotonie ook in een fysiologische NaCl-oplossing), terwijl de pH van de oplossing niet sterk mag afwijken van de weefsel-pH. Ook moet combinatie met geschikte vasoconstrictieve stoffen verdragen worden. De oplossing en in het algemeen de toebereiding (zalf, etc.) van het lokale anaestheticum, vaak gecombineerd met een vasoconstrictieve stof, dient goed houdbaar te zijn, dus bij adequate opslag niet te ontleden. Verder dient het lokale anaestheticum, eventueel in combinatie met de vasoconstrictieve stof, in oplossing stabiel te zijn bij verwarming, dit om vlotte sterilisatie mogelijk te maken.

4. Het lokale anaestheticum moet snel, dus binnen enkele minuten werken. Dit is doorgaans het geval bij de sterker werkzame, redelijk vetoplosbare lokale anaesthetica.
5. Het lokale anaestheticum dient een voldoende langdurige werking te hebben. Daartoe is in de regel toevoeging van een vasoconstrictivum nodig. Een uitzondering vormen de ultra-lang werkende lokale anaesthetica zoals bupivacaïne, waarvan de werking ook zonder gebruik van een vasoconstrictivum 4-5 uur aanhoudt.

#### *Bijwerkingen van de lokale anaesthetica*

De lokale anaesthetica blokkeren, zoals gezegd, de prikkelgeleiding in de zenuwvezels. Het betreft daarbij het interfereren met een basaal en min of meer universeel werkingsmechanisme, n.l. het beïnvloeden van de voortgeleiding van actiepotentialen. Processen verwant aan die, welke ten grondslag liggen aan de prikkelgeleiding in de zenuwvezels, beperken zich niet tot het perifere zenuwstelsel. Ze zijn uiteraard ook van belang in het centrale zenuwstelsel, maar evenzo bij de prikkelgeleiding in het hartspierweefsel en tot op zekere hoogte zelfs daar waar het het gladde en het dwarsgestreepte spierweefsel betreft.

#### *Bijwerkingen op het hart*

Van belang in dit verband is vooral de cardiodepressieve werking van de lokale anaesthetica. Ze verminderen de prikkelgeleiding in en de prikkelbaarheid van de hartspier. In zeer hoge doses verminderen ze ook de contractiekracht van de hartspier. Van deze eerste eigenschappen wordt gebruik gemaakt daar waar men lokaal anesthesisch werkende stoffen, o.a. lidocaïne en het van procaïne afgeleide procaïnamide, intraveneus toedient voor het tegengaan van aritmieën. Procaïne wordt snel door het plasma-esterase gehydrolyseerd; procaïnamide is ongevoelig voor dit esterase en is daardoor langer werkzaam. Hoewel de werking van de lokale anaesthetica op het hart onder omstandigheden van therapeutische betekenis kan zijn, moet de cardiodepressieve werking als ongewenst beschouwd worden, zeker daar waar de hartfunctie, o.a. in geval van een decompensatie, reeds gestoord is. In geval van overdosering, dan wel abusievelijk intraveneuze injectie, kunnen lokale anaesthetica moeilijkheden geven door hun cardiodepressieve werking.

#### *Bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel*

Door de werking van de lokale anaesthetica op het centrale zenuwstelsel kunnen zich verschillende complicaties voor-



doen. Daarbij treden stimulatieverschijnselen op de voorgrond, zoals onrust, tremoren, angsttoestanden en sterk transpireren. In ernstige gevallen kan het tot echte epileptische convulsies en bewustzijnsverlies komen. Intravasale toediening van een lokaal anaestheticum kan uiteindelijk ademstilstand veroorzaken en depressie van het vasomotorisch centrum.

De genoemde bijwerkingen treden niet alleen op bij abusievelijk intravasaal spuiten, maar zijn ook waargenomen in gevallen van overdosering. Deze doen zich vooral voor indien oplossingen van lokale anaesthetica, bedoeld voor oppervlakte-anesthesie — het betreft dan in de regel sterk werkzame lokale anaesthetica in relatief hoge concentraties — abusievelijk gebruikt worden voor injectie. Het is een stelregel dat aan oplossingen bedoeld voor uitwendig gebruik een blauwe kleurstof wordt toegevoegd als waarschuwing. Bij ontbreken van een dergelijke waarschuwing kan dit, mede door het feit dat de verschillende lokale anaesthetica in de naamgeving '...caïne' nauw verwant zijn, makkelijk vergissingen geven met helaas maar al te vaak een fatale afloop. Ook bij het overschrijden van de maximale dosis van de juiste stof bij de verschillende vormen van inspuittingsanesthesie kunnen centrale intoxicatieverschijnselen optreden. De maximale dosis moet dan ook steeds in acht genomen worden. Deze wordt uitgedrukt in mg totaal en is vrijwel onafhankelijk van het lichaamsgewicht of -lengte. Ook de concentratie waarin het wordt gebruikt is daarbij van weinig belang. Het gaat vooral om de totale hoeveelheid gebruikt anaestheticum.

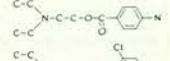
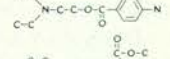
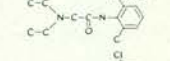
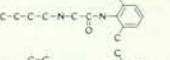
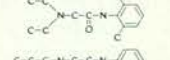
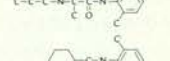
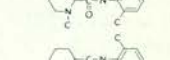
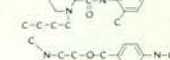
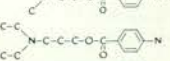
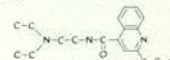
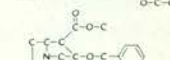
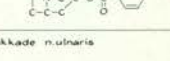
*De vaatverwijdende werking*

Behalve op de werking op het hart en op het centrale zenuwstelsel dient met betrekking tot de lokale anaesthetica nog eens gewezen te worden op de algemene *vaatverwijdende werking* indien de betrokken stoffen in hogere concentraties de circulatie bereiken. Dit is het directe gevolg van een blokkade van de sympathische zenuwvezels. Het samengaan van de vermindering van de hartfunctie en daarmee een daling van het hartminuutvolume met een sterke vaatverwijding zal, zoals begrijpelijk, makkelijk collaberen van de patiënt tot gevolg kunnen hebben, met in extreme gevallen volkomen falen van de circulatie met dodelijk gevolg. Ook het vaak in combinatie met de lokale anaesthetica gebruikte vasoconstrictivum adrenaline kan, door sterke spiervat-verwijdende werking die vooral bij lage plasmaconcentraties op de voorgrond treedt en door het teweegbrengen van tachycardiëen, tot een falen van de circulatie en tot collaps bijdragen. In deze gevallen is gedurende enige tijd horizontaal leggen van de patiënt in de regel een afdoende remedie.

*Allergische overgevoeligheid*

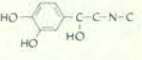
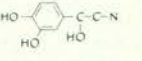
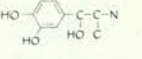
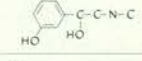
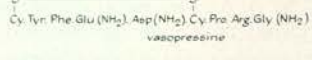
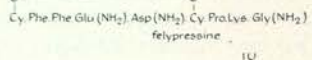
De allergische overgevoeligheidsreacties kunnen zich manifesteren ter plaatse van de toediening, b.v. op de huid in de vorm van eczeem en andere huidreacties, maar ook op afstand, b.v. in de vorm van Quincke's oedeem en het gevaarlijke glottisoedeem. Bij intravasale toediening kan een anafylactische shock, gepaard met sterke bloeddrukdaling en eventueel hart- en ademstilstand het gevolg zijn. Een aantal lokale anaesthetica brengt nog al eens allergische

Tabel III. Lokale anaesthetica.

	afbraak	geleidingsanesth.	inwerkingstijd in min	werkingsduur* in min	
	procaine (Novocain <sup>®</sup> , Ethocain <sup>®</sup> )	snel	2 %	7	20
	chlorprocaine	snel	2 %	2 - 4	15
	tetracaine (Butacain <sup>®</sup> )	snel	3 %	4	30
	butylaminocaïne (Hystacain <sup>®</sup> )	snel	2 % + 1% procaine	2 - 4	40
	lidocaine (Xylocain <sup>®</sup> , Lignocain <sup>®</sup> )	matig snel	1 - 2 %	5	40
	prilocaine (Citaneest <sup>®</sup> )	matig snel	1 - 2 %	3	98
	mepivacaine (Scandicain <sup>®</sup> , Carboicain <sup>®</sup> )	matig snel	1 - 3 %	4	90
	bupivacaine (Marcaine <sup>®</sup> )	matig snel	0,25 - 0,5 %	8	400
	tetracaine (Pantocain <sup>®</sup> )	langzaam	0,25 - 2 % oppervl.anesth.	7	
	butacaine	langzaam	1 - 2 %		
	cinchocaine	langzaam	0,5 - 2 %		
	cocaine	langzaam	2 - 10 %		

\* blokkade n. ulnaris

Tabel IV. Vasoconstrictiva.

	adrenaline	concentratie in oplossing	1: 200.000 - 1:50.000	bijwerking op hart	+++
	noradrenaline		1: 100.000 - 1:50.000		+(.)
	corbadrine		1: 10.000 - 1: 2000		+
	fenylefrine		1: 5000 - 1: 2000		±
 vasopressine (mens en synth. largipressine)				(varkens synth. Arg.:lys)lypressine	
 felypressine					
		IU		antidiuretisch	vasoconstrictief
vasopressine				+++	+++
felypressine	0,03 IU/ml (1:2000.000)			±	+++

*overgevoeligheidsreacties* teweeg. Het betreft hier vooral de estertypen van lokale anaesthetica zoals procaine, leucocaine (Panthesin<sup>®</sup>), benzocaine en butylaminobenzoaat (Butoforme<sup>®</sup>). Beide laatste lokale anaesthetica zijn *esters van para-aminobenzoëzuur* en een alcohol (dus niet een amino-alcohol) en verschillen daarin van de overige lokale



anaesthetica (tabel III en V). Door het veelvuldig contact met procaïne, een bestanddeel van het procaïnepenicilline komt *overgevoeligheid ten aanzien van para-aminobenzoë-zuurderivaten* frequent voor. Men dient wat het procaïnepenicilline betreft onderscheid te maken tussen overgevoeligheid voor de procaïne-component en overgevoeligheid voor het penicilline.

In het verleden werd als lokaal anaestheticum voor oppervlakte-anesthesie, vooral bij pijnlijke aandoeningen in de mond zoals stomatitis aphthosa, en ook bij het doorbreken van de tanden bij baby's, wel het benzocaïne gebruikt. Gezien het bezwaar van de allergische overgevoeligheidsreacties met deze stof verdienen, indien men tot een dergelijk lokaal gebruik van lokale anaesthetica wil overgaan, andere middelen, b.v. lidocaïne, de voorkeur.

#### *Complicaties bij combinaties met andere geneesmiddelen*

Het feit dat de esterverbindingen onder de lokale anaesthetica door plasma-esterasen gehydrolyseerd en daarmee gedetoxificeerd worden, betekent dat patiënten, die overgevoelig zijn voor de spierverslappende stof suxamethonium op grond van genetische deficiënties in deze enzymen, ook een verhoogd risico lopen bij toepassen van genoemde lokale anaesthetica. Anderzijds kan dit soort lokale anaesthetica, indien ze in voldoende hoge concentratie de circulatie bereiken, de werking van suxamethonium verlengen. Dit geldt vooral voor de lokale anaesthetica van het zuuramide-type, b.v. lidocaïne, daar deze zonder zelf door het enzym afgebroken te worden, werken als competitieve remmers van de plasma-esterasen. Ook zal van andere geneesmiddelen met een kortdurende werking vanwege snelle hydrolyse door plasma- en leveresterasen, zoals van het intraveneuze anaestheticum propanidide, de werking verlengd worden bij combinatie met genoemde lokale anaesthetica.

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie is, als gevolg van de verminderde levercirculatie, de afbraak van de verschillende amiden onder de lokale anaesthetica vertraagd en dus de werking verlengd.

Een minder belangrijke complicatie van het gebruik van lokale anaesthetica hangt samen met het feit, dat verschillende van deze stoffen, met name procaïne en butacaïne, derivaten zijn van para-aminobenzoëzuur, hetwelk dan ontstaat bij hydrolyse ervan. De werking van de anti-infectieuze sulfanilamiden berust op een antagoneren van het para-aminobenzoëzuur, dat een vitamine voor de voor sulfanilamiden gevoelige micro-organismen is. Door aanbod van grote hoeveelheden para-aminobenzoëzuur nu, wordt de werking van sulfanilamiden tenietgedaan. Het zal in voorkomende gevallen meestal geen moeite kosten uit te wijken naar een ander lokaal anaestheticum dat bij hydrolyse geen para-aminobenzoëzuur levert, dan wel naar een ander anti-infectieus middel.

De aan het gebruik van lokale anaesthetica verbonden risico's zijn bij deskundig gebruik gering. Daar waar zich moeilijkheden voordoen is vrijwel altijd sprake van fouten bij de toepassing, met name fouten in de dosering, abusievelijk intravasaal injiceren en onvoldoende acht slaan op mogelijke overgevoeligheidsreacties.

#### *Voorzorgsmaatregelen*

Zoals uit het voorgaande duidelijk zal zijn is vóór het injiceren van lokale anaesthetica aspireren met het oog op de veiligheid bijzonder aan te bevelen. Ook met moderne carpules is aspireren goed mogelijk.

Gezien het gevaar, verbonden aan het gebruik van lokale anaesthetica, in het bijzonder daar waar doseringen bedoeld voor lokale applicatie abusievelijk intravasaal toegediend worden, waardoor convulsies kunnen optreden, is het gewenst om bij toediening van lokale anaesthetica voor het geval van nood een injecteerbaar anticonvulsivum bij de hand te hebben. In het verleden werd in de regel gebruik gemaakt van thiopental (Pentothal<sup>R</sup>) (100 mg); thans geniet op grond van het ontbreken van een depressieve werking op het ademhalingscentrum diazepam in voor injecties geschikte vorm (10 mg i.v.) de voorkeur. In die gevallen dat in verband met chirurgische ingrepen onder lokale anesthesie, b.v. in de neus-, keel- en oorheelkunde of in de tandheelkundige praktijk, gebruik gemaakt wordt van een premedicatie, verdient het gebruik van de tranquillizer diazepam overweging, daar deze stof naast een kalmerende werking dank zij de anticonvulsieve werking een zekere bescherming biedt tegen het gevaar van convulsies.

Vooral convulsies opgewekt door lokale anaesthetica reageren goed op diazepam. Een en ander mag uiteraard geen vermindering van de zorgvuldigheid bij toedienen (o.a. aspireren vóór het injiceren) met zich brengen.

Aangezien zowel de convulsies zelf alsook het toegediende diazepam tot ademstilstand kunnen leiden dient de tandarts die gebruik maakt van lokale anaesthetica, ervaring te hebben met de mond-op-mond-beademing en bedreven te zijn in het beademen met ballon en masker die voor gebruik gereed in de behandelkamer aanwezig dienen te zijn.

Wezenlijk is uiteraard ook het gebruik van steriele naalden, spuiten en injectievloeistoffen, o.a. ter voorkoming van serumhepatitis, een ernstige aandoening gebaseerd op een virusinfectie. Daar de incubatieperiode zich over een tijdsduur van 2 tot 5 maanden kan uitstrekken is de relatie tussen de hepatitis en de injectie vaak moeilijk vast te stellen. Op het gevaar van verslepen of uitbreiding van infecties bij de verschillende injectietechnieken, gangbaar in o.a. de tandheelkunde, zal hier niet worden ingegaan.

#### *Vasoconstrictiva*

Als vasoconstrictieve stoffen worden in de regel adrenaline dan wel adrenaline-derivaten toegevoegd. Voor de gewenste vasoconstrictie kan volstaan worden met stoffen die een  $\alpha$ -adrenerge werking hebben.

De belangrijkste voordelen van de toevoeging van vasoconstrictieve stoffen zijn:

1. Een verhoging van de effectiviteit en de werkingsduur van het lokale anaestheticum doordat de geïnjecteerde stof beter ter plaatse blijft.
2. Vertraging van de resorptie van het lokale anaestheticum en daarmee vermindering van het risico van algemene toxische verschijnselen o.a. door een centrale werking (fig. 1). Door de trage resorptie kunnen de afbrekende enzymen in plasma en lever voor een tijdige detoxificatie



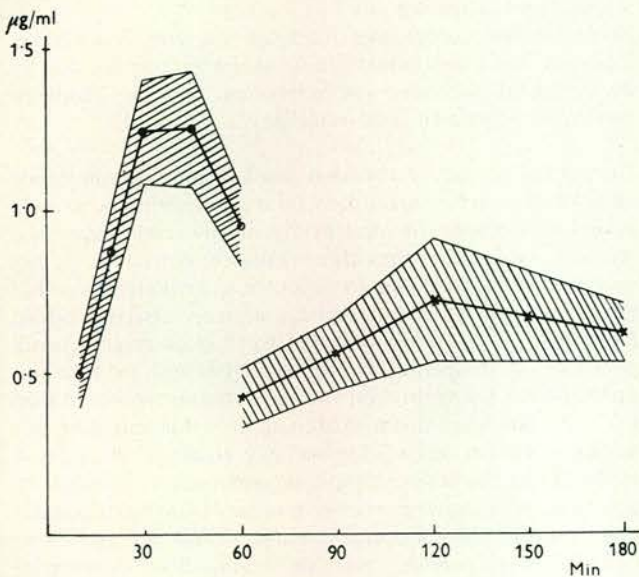


Fig. 1. Gemiddelde bloedconcentratiecurven na toediening van mepivacaïne 360 mg (72 ml van een 0,5%-oplossing), o: mepivacaïne; x: mepivacaïne + adrenaline 5 µg/ml. (Gearceerd gebied: standaardafwijking.) (Naar Dhunér, K.G. e.a., Brit J Anaesth 37, 746, 1965.)

zorg dragen. Dit geldt uiteraard niet bij intravasale injectie.

3. Vermindering van de bloeding in het operatiegebied. Onder omstandigheden kunnen de vasoconstrictieve stoffen ook als zodanig gebruikt worden om diffuse bloeding uit beschadigd weefsel tegen te gaan.

De verschillende vasoconstrictieve stoffen worden o.a. op grond van hun verschillen in werkzaamheid in verschillende concentraties gebruikt. De effectiviteit van het vasoconstrictivum is mede afhankelijk van het gebruikte lokale anaestheticum, namelijk van de vaatverwijdende werking daarvan. Voor adrenaline worden concentraties van 1:100.000 tot 1:200.000 aangeraden. De totale dosering van adrenaline dient een hoeveelheid van 20, resp. 40 ml niet te overschrijden. De letale dosis van adrenaline bij subcutane toediening ligt tussen 4 en 8 mg. Noradrenaline wordt gebruikt in concentraties van 1:50.000. De totale dosis dient de 15 ml niet te overschrijden. Corbadrine wordt gebruikt in doseringen van 1 : 10.000. De totale dosering dient beperkt te blijven tot 10 ml van een oplossing 1:10.000. Fenylefrine, dat beduidend minder werkzaam is dan de hiervoor genoemde stoffen, wordt gebruikt in concentraties van 1:2000. De totale dosering dient de 4 mg niet te overschrijden, hetgeen overeenkomt met 8 ml van een 1:2000 oplossing. Het felypressine wordt gedoseerd in internationale eenheden, analoog aan het vasopressine. 1 µg felypressine komt overeen met 0,06 I.E. en 1 I.E. komt overeen met 18 µg. De gebruikelijke concentratie is 0,03 I.E./ml waarbij voor hartpatiënten als maximale dosering gesteld wordt 0,3 I.E.

#### Bijwerkingen van de vasoconstrictieve stoffen

Adrenaline heeft naast een  $\alpha$ -adrenerge ook een  $\beta$ -adrenerge werking, waarbij in het bijzonder de verhoging van de hartfrequentie en daarmee de versterking van de neiging tot aritmie en de verwijding van de bloedvaten in de dwarsgestreepte spieren en daarmee een neiging tot bloeddrukdaling, genoemd moeten worden. Daarnaast geeft adrenaline ook op grond van de  $\beta$ -adrenerge werking aanleiding tot tremoren en daarmee een gespannen angstgevoel. De gevoeligheid van het hart voor adrenaline wordt verhoogd door gasvormige narcotica zoals cyclopropan en halothaan. Ten einde de werking van de vasoconstrictieve stof op het hart zoveel mogelijk te vermijden wordt in plaats van adrenaline vaak gebruik gemaakt van meer zuivere  $\alpha$ -adrenerge stoffen b.v. fenylefrine. Deze stof heeft geen directe invloed op de hartactie en slechts een matige bloeddrukverhogende werking. Deze kan eventueel aanleiding geven tot een vertraging van de hartactie als reflex. Noradrenaline geeft naar verhouding veel sterkere verhoging van de bloeddruk. Corbadrine neemt een positie in tussen noradrenaline en fenylefrine. Bijzondere risico's met betrekking tot de stimulering van de hartwerking door de catecholaminen leveren de patiënten met hyperthyreoidie. De aanwezigheid van het lokale anaestheticum zal meestal de kans op aritmieën wat verminderen, hetgeen niet wegneemt dat in de praktijk moeilijkheden nogal eens voorkomen. Noradrenaline en verwante stoffen worden in hun werking versterkt door monoamino-oxydaseremmers, wel gebruikt voor de behandeling van hypertensie en door antidepressiva zoals imipramine. De monoamino-oxydaseremmers remmen de afbraak van de genoemde stoffen o.a. in de lever, terwijl imipramine de opname van noradrenaline o.a. in de presynaptische sympathische zenuwuiteinden remt. Een en ander geeft aanleiding tot een verhoging van de concentratie van de betrokken  $\alpha$ -adrenerge stoffen ter plaatse van de adrenerge receptoren en daarmee tot een versterking van het effect.

In het algemeen reageren hypertensie-patiënten waarbij de bloeddruk met behulp van o.a. sympathicolytisch werkende en algemeen vaatverwijdende antihypertensiva verlaagd is, sterker met een bloeddrukstijging op vasoconstrictiva, zoals gebruikt naast lokale anaesthetica. Het komt daarbij tot abrupte sterke bloeddrukstijgingen, die voor deze patiënten met een vaak kwetsbaar vaatstelsel ernstige risico's opleveren, o.a. vanwege de kans op hersenbloeding. De behandelende tandarts dient dus geïnformeerd te zijn omtrent de gezondheidstoestand van de patiënt, met name omtrent zijn hartfunctie en bloeddruk, alsmede omtrent de door hem gebruikte medicamenten, ten einde ongewenste complicaties bij gebruik van lokale anaesthetica en de daar in de regel aan toegevoegde vasoconstrictieve stoffen, te voorkomen.

Oplossingen van catecholaminen zijn slecht houdbaar daar ze gevoelig zijn voor oxydatie waarbij inactivering plaatsvindt en gekleurde ontledingsproducten gevormd worden. In de regel wordt dan ook aan de oplossing een reductiemiddel, b.v. natriumbisulfiet, toegevoegd. Rose tot roodbruine verkleuring van oplossingen van adrenaline en verwante stoffen wijst op ontleding en daarmee op ondeugdelijkheid.



Ter voorkoming van de complicaties, welke kunnen optreden bij het gebruik van adrenaline en verwante vasoconstrictieve stoffen wordt wel gebruik gemaakt van het felypressine (Octapressine<sup>R</sup>), een derivaat van vasopressine (ADH, antidiuretisch hormoon). Laatstgenoemde stof heeft naast een antidiuretische werking in hoge doseringen ook een vasoconstrictieve werking. Felypressine is een derivaat van vasopressine waarbij de vasoconstrictieve werking is behouden, terwijl de antidiuretische werking vrijwel geëlimineerd is (zie tabel IV). De vasoconstrictieve werking en ook de hypertensieve werking zijn zwakker dan die van adrenaline en zijn derivaten, maar houden langer aan. De stof levert geen complicatie bij patiënten met hyperthyroidie of patiënten onder cyclopropan- of halothaannarcose.

Enkele van de meest bekende lokale anaesthetica zullen apart besproken worden (tabel II). Wegens het grote aantal beschikbare middelen verdient het aanbeveling zich tot enkele te beperken en daarmee een goede ervaring op te bouwen.

#### Cocaïne

Cocaïne is een effectief oppervlakte-anaestheticum. Het wordt gebruikt als 5-10%-oplossing. Deze wordt dan, opgezogen in watten of in een depper, op de slijmvliezen aangebracht. Hogere concentraties en langdurig blootstellen van de slijmvliezen kunnen door ischemie lokale weefselbeschadiging (necrose) geven. Hierbij is de vasoconstrictieve werking in het geding. Bij verslaafden, die herhaald cocaïne snuiven, treedt een dergelijke beschadiging aan het neusslijmvlies op. De stof wordt via het neusslijmvlies geresorbeerd. De bij gebruik als oppervlakte-anaestheticum tot resorptie gekomen hoeveelheid cocaïne mag niet hoger zijn dan 10 tot 15 mg, hetgeen inhoudt dat met beperkte hoeveelheden van de oplossing gewerkt moet worden. Wegens het grote aantal vergiftigingsverschijnselen dient het gebruik ervan ontraden te worden.

#### Procaïne (Novocain<sup>R</sup>, Ethocaïne<sup>R</sup>)

Procaïne wordt betrekkelijk slecht geresorbeerd, is weinig werkzaam en is dan ook ongeschikt voor oppervlakte-anesthesie. Voor infiltratie-anesthesie is het wel geschikt, mede door de geringe toxiciteit die samenhangt met de snelle hydrolyse door o.a. het plasma-esterase. Procaïne wordt in de regel gebruikt als een 2%-oplossing waaraan dan als vasoconstrictivum een van de genoemde middelen in de aangegeven concentraties wordt toegevoegd (zie tabel IV).

De dosering mag 30 ml van een 2%-oplossing bedragen, hetgeen overeenkomt met de maximale dosis van 600 mg procaïne. De werkingsduur is kort. Een van de verdere bezwaren van procaïne, en van de lokale anaesthetica afgeleid van para-aminobenzoëzuur in het algemeen, is het veroorzaken van allergische overgevoeligheden, welke gepaard gaan met dermatitis, urticaria en eventueel oedeem van de glottis. Ook de zeldzame gevallen van anafylactische shock door heel kleine hoeveelheden procaïne, welke tot de 'dood aan de naald' leiden, komen bij dit lokale anaestheticum voor. Sinds het gebruik van procaïnepenicilline is de frequentie van overgevoeligheid voor procaïne aanzienlijk

toegenomen, waardoor dit lokale anaestheticum in zijn toepassing danig beperkt is.

**2-Chloorprocaïne (Nesacaine<sup>R</sup>)** is een gehalogeneerd derivaat van procaïne. Het is tweemaal zo werkzaam maar heeft slechts 50% van de centrale toxiciteit van procaïne wegens de snelle hydrolyse in de bloedbaan. Het wordt in 1- en 2%-oplossingen verpakt. Maximale dosis 1000 mg. Het vindt in Nederland overigens uitsluitend toepassing als vervangmiddel voor procaïne in een depotpreparaat van penicilline voor patiënten die overgevoelig zijn voor procaïne (uiteraard *niet* voor patiënten die overgevoelig zijn voor penicilline).

#### Tolycaïne (Baycain<sup>R</sup>)

Dit lokale anaestheticum heeft een snel intredende werking en wordt bij het bereiken van de circulatie zeer snel geïnactiveerd door de plasma-esterasen die de daartoe speciaal ingevoerde estergroep aan de ring splitsen.

#### Lidocaïne (Xylocaïne<sup>R</sup>, Lignocaïne<sup>R</sup>)

Dit lokale anaestheticum vindt vooral toepassing bij infiltratie- en geleidingsanesthesie, o.a. in de tandheelkunde. Het wordt gebruikt als 1- en 2%-oplossing. Van lidocaïne is de maximale dosis 300 mg zonder, en 500 mg met vasoconstrictivum. Dit laatste hangt samen met de dan langzamere resorptie. Een extra waarschuwing geldt hier ervoor te zorgen, dat niet intravasculair geïnjecteerd wordt. Bij grote doses geeft het een gevoel van slaperigheid. Ook als oppervlakte-anaestheticum is lidocaïne geschikt; het wordt dan als 4- of 5%-oplossing, welke *rood* gekleurd is, gebruikt. Men gebruikt voor dit doel ook wel een 5%-zalf, waaraan hyaluronidase is toegevoegd, een enzym dat de intercellulaire kitstof tot oplossing brengt, om de resorptie te verbeteren. De werkingsduur van lidocaïne is ongeveer 2 uur zonder vasoconstrictivum en 3 uur met.

In de cardiologie wordt lidocaïne wel intraveneus toegevend voor de bestrijding van aritmieën.

#### Mepivacaïne (Scandicaine<sup>R</sup>, Carbocaine<sup>R</sup>)

Mepivacaïne is ook een amide-verbinding. Het lijkt in werking veel op lidocaïne. De inwerking is sneller en de werkingsduur is langer; de maximale dosis is dezelfde. Het geeft wat minder lokale vasodilatatie en kan daarom ook zonder vasoconstrictivum worden aangewend. Het wordt voor alle soort infiltratie- en geleidingsblokkades gebruikt en eveneens intraveneus ter bestrijding van aritmieën.

#### Butanilicaïne (Hostacain<sup>R</sup>)

Dit lokale anaestheticum is ongeveer even werkzaam als lidocaïne. Het wordt echter aanzienlijk sneller door de esterases in het plasma en de lever afgebroken, zodat het minder toxisch is. Anderzijds is het daarom ook niet geschikt voor de behandeling van aritmieën. Voor de injectie-anesthesie maakt men gebruik van een 2%-oplossing van deze stof samen met 1% procaïne onder de naam Hostacain<sup>R</sup>. Het preparaat bevat tevens een vasoconstrictivum. De anesthesische werking zet snel (2 tot 4 minuten na injectie) in en duurt ongeveer 40 minuten.



Naast de hier genoemde lokale anaesthetica is nog een grote variatie van preparaten op de markt die voor wat betreft hun werking binnen het raam van de hier besproken stoffen vallen.

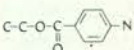
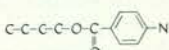
**Prilocaine (Citanest<sup>R</sup>)**

Deze stof is eveneens een amide-verbinding met een sterke, snel intredende werking, welke langer aanhoudt dan die van lidocaïne en mepivacaïne. Ze wordt onder de aanduiding Citanest 30 gebruikt als 3%-oplossing samen met adrenaline 1:300.000, en onder de naam Citanest-octapressine in 3%-oplossing gecombineerd met felypressine, ook aangeduid als octapressine. De systemische toxiciteit is gering. Het geeft slaperigheid evenals lidocaïne. In hoge doses veroorzaakt het methemoglobinemie, waardoor de patiënt een blauwachtige kleur krijgt. Dit is meer alarmerend voor de omgeving dan gevaarlijk. Alleen bij hoge graad kan het het zuurstoftransport belemmeren. Methyleenblauw-injecties (1- en 2%-oplossingen, maximale dosis 700 mg) zijn hierbij een goed antidotum.

**Bupivacaine (Marcaine<sup>R</sup>)**

Dit is een van de nieuwste lokale anaesthetica; het heeft spoedig terrein gewonnen door een snelle, krachtige en aanhoudende werking bij matige toxiciteit en wordt lokaal toegediend goed verdragen. Het is in 0,5%-oplossing even sterk werkzaam als de voorafgenoemde stoffen in een 2%-oplossing. Rond perifere zenuwen gespoten te zamen met adrenaline 1:200.000 geeft het een ongevoeligheid die 8 tot 24 uur duurt. Bij peridurale anesthesie werkt het 6 à 8 uur. Is een langdurige werking vereist, dan geniet dit beslist de voorkeur. De maximale dosis is 250-300 mg. Als periduraal anaestheticum geeft het minder motorische blokkade dan overeenkomstige doses van de andere lokale anaesthetica. Voor semi-ambulante patiënten is dit van voordeel.

Tabel V. Zwak werkende lokale anaesthetica, gebruikt voor oppervlakte-anesthesie.

	benzocaine	5-20% zalf
	butylaminobenzoaat (Butoforme <sup>®</sup> )	1-2% zalf

**Benzocaine**

Dit lokale anaestheticum onderscheidt zich evenals het butylaminobenzoaat van de overige lokale anaesthetica doordat het in de zijketen geen aminogroep draagt (tabel V). Beide stoffen zijn zwak lokaal anesthetisch, hebben niettemin een goede vetoplosbaarheid, zodat ze wel gebruikt worden als oppervlakte-anaestheticum, o.a. op slijmvliezen van mond-, neus- en keelholte, op pijnlijke wonden, bij de behandeling van hemorrhoiden (in zetpillen) en voor de behandeling van jeuk. De toepassingsvormen zijn strooi-poeder en zalf 5-20%, zuigtabletten met 1-100 mg, suppositoria welke 250-500 mg bevatten, en tabletten voor oraal gebruik welke 200-300 mg bevatten en bedoeld zijn voor een verzachtende werking op het maagslijmvlies. Daar genoemde stoffen derivaten van para-aminobenzoëzuur zijn, geven zij betrekkelijk vaak overgevoelighedsreacties. Het gebruik is derhalve te ontraden. De overgevoeligheid is gekruist voor andere lokale anaesthetica die derivaten zijn van para-aminobenzoëzuur.

Adres: Prof. Dr. E. J. Ariëns,  
Prof. Dr. J. F. Crul,  
Geert Grootplein Noord 21,  
Nijmegen.

**EXCERPTA ODONTOLOGICA**

Correspondentie deze rubriek betreffende te richten aan:  
A. C. Lamers, Rijksweg 217, Heumen (Gld.).

**Sectie II Cariësonderzoek**

**854. Distribution and natural history of carious lesions on the roots of teeth.**

D. W. Banting, P. N. Courtright. J Can Dent Assoc 41: 45, 1975.

Onder de overstelpende hoeveelheid literatuur die in de loop der jaren over cariës is verschenen, hebben de beschrijvingen over aantastingen van het wortelcement altijd maar een zeer bescheiden plaats ingenomen. Veelal hebben deze beschrijvingen dan nog betrekking op gebitsonderzoek aan

schedels van personen, die eeuwen geleden hebben geleefd of aan recente primitieve volken. Men kan eruit afleiden, dat bij hen cariës van het worteloppervlak frequenter voorkwam, resp. voorkomt dan glazuurcariës; verder dat het ontstaan van de laesies in het algemeen een eigenschap is van de gevorderde leeftijd en dat de glazuur-cementgrens een predilectieplaats vormt, met name bij de premolaren en molaren. Eén en ander houdt uit de aard van de zaak verband met retractieverschijnselen van de gingiva. Met het hier beschreven onderzoek beoogden de auteurs in eerste instantie de verbreiding en de lokalisatie van wortelcariës na te gaan. Zij bestudeerden daartoe 94 elementen met afzonderlijke aantastingen van de wortelvlakken, geselecteerd uit 3.000 tanden en kiezen, die voornamelijk wegens verregaand parodontaal verval waren geëxtraheerd. Het aantal cementaantastingen dat zij vonden, bedroeg in toto 155, tegen slechts 76 carieuze laesies (zowel gerestaureerd als onbehandeld) in het glazuur. Van deze 155 was