

Algemeen medische informatie

De geschiedenis van de lokale verdoving

Van oudsher heeft men gezocht naar middelen om een plaatselijke gevoelloosheid te creëren. Zo werden ledematen afgesnoerd en koude compressen uitgetoet. Wegens de pijnlijke bijverschijnselen of de geringe effectiviteit gaf men die methoden echter al snel weer op. Toch waren, vooral binnen de tandheelkunde, veilige methoden om pijn te voorkomen bijzonder essentieel, omdat de angst voor pijn veel patiënten weerhield van een gang naar de tandarts. Toen echter halverwege de negentiende eeuw de lachgas- en de etheranesthesie ontwikkeld werden, bleef in ieder geval de Nederlandse tandarts hiervan verstoken, want in 1865 was hier bij wet bepaald dat een medische opleiding vereist was om een verdovend middel te mogen toepassen. De toenmalige tandmeester moest zich beperken tot strikt plaatselijke behandelingen. Hiermee werd hem voorlopig de mogelijkheid ontomen pijn doeltreffend te stillen.

Het eerste echte lokale anaestheticum was cocaïne. Oorspronkelijk was die stof afkomstig uit Peru en Bolivia, waar hij door de inboorlingen werd gebruikt om het uithoudingsvermogen en het gevoel van welbevinden te vergroten. In 1860 werd het in pure vorm geïsoleerd en toen al werd opgemerkt dat een snuffe cocaïne een merkwaardig effect had op de tong. Die raakte verdoofd en bijna gevoelloos.

Freud

Pas in 1884 kwam iemand op het idee dat cocaïne ook klinische mogelijkheden zou kunnen hebben. Dat was de toen nog jonge Sigmund Freud in Wenen. Hij had gelezen dat cocaïne het vermogen van soldaten om te marcheren indrukwekkend verbeterde en omdat hij zich in die periode erg depressief en vermoeid voelde, probeerde hij deze stof maar eens op zichzelf uit. Hij was zo onder de indruk van het resultaat dat hij zich intensief met deze stof ging bezighouden. Hij was vooral geïnteresseerd in het effect van het middel op het centraal zenuwstelsel en paste het toe om een van zijn collega's van een morfineverslaving af te helpen. Daarmee creëerde hij overigens een van de vroegst bekende cocaïneverslaafden van de moderne tijd. In 1884 publiceerde Freud een artikel met de titel 'Über Coca', waarin hij de stof aanpreef als een probaat middel bij allerlei inwendige en psychiatrische ziekten.

Omdat hij zelf alleen geïnteresseerd was in de systemische en neurologische werkzaamheid, gaf Freud een kleine hoeveelheid cocaïne aan zijn collega Karl Koller met de opmerking dat die het middel wellicht kon benutten om de pijn bij inoperabele oogandoeningen te verminderen. Koller probeerde tot 2% verdunde cocaïne eerst uit op het oog van een kikker. Hij zag dat daardoor de cornea-reflex verdween, die normaal gesproken optreedt bij een beroering van de hoornhuid van het oog. Blijkbaar was het oog gevoelloos geworden. Daarna probeerde hij de nieuwe stof ook nog uit op cavia's, konijnen en honden en concludeerde dat iedere reactie op mechanische, thermische en chemische prikkels verdween. In september 1884 gebruikte hij cocaïne voor het eerst bij een patiënt met staar. Enkele maanden later bracht hij zijn ontdekking naar buiten in het *Wiener Medizinischen Wochenschrift*.

Nog datzelfde jaar werd cocaïne als lokaal anaestheticum met succes uitgetoet in de urologie, de gynaecologie, de

keel-, neus- en oorheelkunde en de algemene chirurgie. De Amerikaanse tandarts Hall introduceerde de plaatselijke verdoving met cocaïne in de tandheelkunde. (In het *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde* wordt pas in 1896 (3: 251-5) melding gemaakt van de mogelijkheid het tandvlees te verdoven met cocaïne-injecties.)

Zelf-experimenten

De ontwikkeling van de lokale verdoving voltrok zich razendsnel; al in 1885 toonde de Amerikaanse chirurg Halsted aan dat cocaïne de geleiding langs zenuwen blokkeerde, en legde daarmee de basis voor de geleidingsanesthesie. Tot het eind van dat jaar volgde er een aantal baanbrekende onderzoeken die resulteerden in alle nu nog gebruikte vormen van lokale, regionale en infiltratieve anesthesie. Halsted blokkeerde met succes de plexus brachialis, de N. tibialis, N. pudendus en N. medianus en bracht ook zenuwblokkades tot stand die een tandheelkundige behandeling mogelijk maakten. Helaas raakte de goede man door zelf-experimenten verslaafd aan cocaïne en moest een aantal ontwenningskuren ondergaan. Na zijn herstel opereerde hij nooit meer onder lokale verdoving en was hij verworpen tot een zeer langzaam en bedachtzaam werkend chirurg.

De Amerikaanse neuroloog James Corning experimenteerde ook al in 1885 met spinale anesthesie. Hij spoot eerst bij een hond en daarna bij een vrijwilliger een 2% cocaïne-oplossing tussen de doornuitsteeksel van de onderste thoracale wervels en stelde vast dat dit de onderste extremiteiten gevoelloos maakte. Pas tien jaar later, in 1898, zorgde de Duitse chirurg August Bier, los van Corning, voor een verdere ontwikkeling van de spinale anesthesie. Bier had gezien hoe er een lumbaalpunctie wegens een waterhoofd werd uitgevoerd en kwam zo op het idee via een dergelijke ingreep cocaïne onder in de wervelkolom in te spuiten en daardoor de zenuwen direct te verdoven. In augustus 1898 besloot hij die vorm van verdoving uit te proberen bij een jonge man die wegens open tuberculose een amputatie moest ondergaan van een deel van de voet. De patiënt had een volledige narcose wegens eerdere slechte ervaringen categorisch afgewezen. Bier injecteerde intraduraal 15 mg cocaïne, opgelost in 3 cc vocht, en bereikte daarmee inderdaad een analgesie van de hele onderste lichaamshelft. Binnen acht dagen voerde hij deze procedure bij nog vijf andere patiënten uit. Daarvan klaagden er drie na de operatie over hoofdpijn en twee over misselijkheid. Bier besloot daarop samen met zijn assistent een zelfexperiment te doen. Eerst voerde de assistent een lumbaalpunctie bij Bier uit, maar die poging liep spaak omdat de spuit niet op de punctienaald paste, waardoor er veel ruggemergsvocht verloren ging. Daarop lukte het Bier wel om de assistent te punteren. Hij injecteerde 5 mg cocaïne en bereikte een analgesie tot aan de borst. Na dit succes gingen de twee uitvoerig dineren, dronken wijn en rookten enkele sigaren. Beiden hadden de volgende dag hoofdpijn, die bij Bier zelfs negen dagen aanhield, hoewel er bij hem geen cocaïne was ingespoten. Bier concludeerde dat de hoofdpijn geen bijwerking was van de cocaïne, maar een gevolg van het liquorverlies. De spinale anesthesie van Bier is in de daarop volgende jaren wereldwijd met veel enthousiasme overgenomen en uitgetoet.

Sterfgevallen

Al snel kwamen er echter berichten over 'zware collaps, ademhalingsstoornissen en sterfgevallen'. Op een congres in 1901 zei Bier: 'Er zijn mijns inziens drie manieren om de ingreep werkelijk algemeen toepasbaar te maken. Of door cocaïne te vervangen door een minder giftige stof... Of door de betreffende stof in een grotere verdunning te gebruiken. Of door een methode te vinden die de giftige werking van het anestheserende middel zoveel mogelijk tot het ruggemerg beperkt en van de hersenen afhoudt.' Bier zelf heeft werkelijk met die laatste aanpak geëxperimenteerd door bij patiënten een gummistuwband om de hals te snoeren, zoals te verwachten zonder veel succes. Zijn voorstel om cocaïne door een minder giftige stof te vervangen, zou, zoals we zullen zien, uiteindelijk de enige juiste en haalbare oplossing van het probleem zijn.

De eerste gevallen van cocaïnevergiftiging werden overigens al in 1885 geregistreerd. Die vonden plaats na cocaïne-applicatie in een oog. Bij een dergelijk klein resorptie-oppervlak lijkt een ernstige intoxicatie uiterst onwaarschijnlijk, maar toen werden soms zeer hoge concentraties toegepast, zelfs tot 30% toe. De totale hoeveelheid geapliceerde cocaïne liep dan op naar 4 gram en dat terwijl cocaïne zo giftig is dat er al sterfgevallen zijn voorgekomen na 0,35 gram. Het aantal publicaties over cocaïne-intoxicaties verdubbelde met het jaar. De *Index medicus* vermeldt voor 1885 vier publicaties over dit thema, in 1886 waren dat er al negen en in 1887 zestien. De werkelijke cijfers zullen ongetwijfeld veel hoger hebben gelegen.

Zenuwblokkade

De reden dat een plaatselijk geïnjecteerd anaestheticum tot de dood kan leiden, is inherent aan het werkingsmechanisme. Dit soort middelen blokkeert bepaalde poriën in de celmembranen. Door die poriën stroomt onder normale omstandigheden tijdens prikkeling natrium de cel in, waardoor de membraanpotentiala omkeert. In een zenuw resulteert dat dan in een voortgeleide actiepotentiala en in bijvoorbeeld een spiervezel tot een contractie. Als de poriën door een anaestheticum worden geblokkeerd, gaat de prikkel drempel geleidelijk omhoog, de hoogte van de actiepotentiala neemt af en de impulsgeleiding vertraagt en valt uiteindelijk weg. In principe kan dit zich in iedere zenuwcel en in ieder prikkelbaar orgaan voordoen, dus ook in het hart. Als het anaestheticum weglekt van de plaats waar het ingespoten is, of, nog erger, als het middel per abuis in de bloedbaan terecht komt, kunnen zich dus ernstige bijverschijnselen voordoen. In de hersenen leidt dat aanvankelijk tot prikkelingsverschijnselen (eerst rusteloosheid en een tremor, gevolgd door convulsies), maar uiteindelijk tot uitval van de vitale centra in de hersenstam en zo tot de dood door ademstilstand. Een enkele keer kunnen kleine hoeveelheden anaestheticum een cardiovasculaire collaps veroorzaken, vermoedelijk door een hartstilstand als gevolg van het dempende effect van het verdovend middel op de gangmaker van het hart of wellicht door het plotseling ontstaan van ventrikelfibrilleren. De kans daarop is natuurlijk het grootst na een abusievelijke intravasculaire toediening van het middel. Overgevoeligheidsreacties na lokale anaesthetica kun-

nen natuurlijk ook voorkomen, al zijn die gelukkig heel zeldzaam.

Bloedleegte

Het is dus niet verwonderlijk dat er na de aanvankelijke euforie over de lokale anesthesie met cocaïne een steeds grotere scepsis ontstond. Men deed verwoede pogingen om de benodigde cocaïneconcentratie te verlagen. Zo werden er bij operaties aan vingers en tenen gummiringen om het onderste kootje gelegd, waarna met een 1% cocaïne-oplossing een bevredigende analgesie in de betreffende vinger of teen bereikt kon worden. Bij ingrepen aan de ledematen paste men de zogenoemde Esmarchse bloedleegte toe. Die bestond eruit dat men bijvoorbeeld een been hoog legde en dat vervolgens centripetaal omzwachtelde, waarna men een om het bovenbeen gelegde manchet oppompte tot ver boven de bloeddruk. Daarna werd de zwachtel weggenomen en kon de operatie beginnen. Door deze aanpak werd de cocaïneresorptie vertraagd en kon met een veel lagere dosis cocaïne worden volstaan.

Daarnaast is men al deze jaren, voorlopig vergeefs, blijven zoeken naar minder giftige alternatieven voor cocaïne. Alleen het middel Eukaïne B dat in 1897 op de markt kwam, bereikte enige bekendheid. Het was minder giftig dan cocaïne, maar helaas tegelijk ook minder werkzaam.

Adrenaline

Een echte stap vooruit betekende de invoering van adrenaline in 1901. Deze stof zorgde voor een vaatvernauwing, waardoor het anaestheticum minder snel weglekte. Daardoor duurde de anesthesie langer, kon met een lagere dosis hetzelfde effect worden bereikt en waren er bovendien minder bijverschijnselen. Op grond van deze gegevens vond de toevoeging van adrenaline aan de lokale anesthesie snel zijn weg naar de praktijk. De introductie van adrenaline betekende tegelijk ook een opleving van het gebruik van cocaïne, want allerlei in die tijd gebruikte alternatieven voor cocaïne konden niet gecombineerd worden met adrenaline.

Uiteindelijk resulteerde de speurtocht naar een synthetisch, minder giftig substituut voor cocaïne in 1905 in de productie van procaïne (merknaam Novocaïne), dat het prototype werd voor de lokaal anesthesische middelen van de daarop volgende halve eeuw. Pas na de tweede wereldoorlog werd het vervangen door lidocaïne, dat nu nog steeds het meest gebruikte middel is.

J.B. Meijer van Putten, wetenschapsjournalist

Literatuur

- 1 Sydow F-W. Geschichte der Lokal- und Leitungsanästhesie. In: Zingane K, red. Anaesthesie - historisch gesehen. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, 1987.
- 2 Vermeulen-Cranch DME. Pijnbestrijding. Ned Tijdschr Tandheelkd 1991; 98: 278-82.