

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 22, nr 7

25 juni 1988

LOKALE ANAESTHETICA IN DE TANDHEELKUNDE*

INLEIDING

Lokale anaesthetica zijn stoffen die een reversibele blokkering van de zenuwgeleiding veroorzaken door interferentie met het ontstaan en de voortgeleiding van actiepotentialen. Hierdoor treedt in het verzorgingsgebied van de desbetreffende zenuw een plaatselijke gevoelloosheid op. Het is een volledig reversibel effect waarbij geen schade aan het betrokken weefsel wordt toegebracht. Het gebruik van lokale anaesthetica heeft als belangrijkste voordelen boven algemene anesthesie:

- De grotere veiligheid. Fatale bijwerkingen worden bij het gebruik van lokale anaesthetica zelden waargenomen. Indien deze zich echter voordoen is snel en adequaat handelen levensreddend.

- De simpele techniek. Voor de toediening is slechts een zeer eenvoudig instrumentarium nodig.

- De patiënt is volledig bij bewustzijn en kan hierdoor bij de behandeling worden betrokken.

- Langdurige ingrepen kunnen zonder gevaar voor schade aan weefsels of patiënt worden uitgevoerd.

- Opname en uitgebreid lichamelijk preoperatief onderzoek, zoals dit bij de toepassing van de algemene anesthesie een vereiste is, is zelden noodzakelijk; een goede anamnese blijft echter wel van belang. In de tandheelkunde is er bovendien het voordeel dat - afgezien van de soms aanwezige angst voor de prik en de hiermee samenhangende stress tijdens de ingreep - het te behandelen gebied in het algemeen klein is en met een eenvoudige techniek een maximaal effect kan worden bereikt.

Door deze voordelen zijn de lokale anaesthetica middelen die in de tandheelkunde veelvuldig worden toegepast.

Eigenschappen waaraan een lokaal anaestheticum in het algemeen moet voldoen zijn: het geven van complete analgesie, snel inwerken, voldoende lang werkzaam zijn, niet-toxisch zijn, oplosbaar zijn in water, stabiel zijn in oplossing (ook met vasoconstrictor), steriliseerbaar zijn, iso-ton zijn en geen verslavende werking hebben.

In de tandheelkunde worden veelal de volgende technieken gebruikt:

- Geleidingsanesthesie. Door slechts een geringe hoeveelheid anaestheticum zo dicht mogelijk bij een zenuwbundel te injiciëren wordt gevoelloosheid bewerkstelligd in het gehele verzorgingsgebied van de zenuw.

- Infiltratie-anesthesie. Het lokale anaestheticum wordt bij de eindvertakkingen gedeponeerd, het operatiegebied zelf wordt dus geïnfilteerd.

- Oppervlakte-anesthesie. Het anaestheticum wordt in de vorm van een spray, een gel of als een tablet op het slijmvlies aangebracht.

Geleidings- en infiltratie-anesthesie worden in de tandheelkunde toegepast bij extracties, kleine operatieve ingrepen, uitgebreide preparaties, wortelkanaalbehandelingen en voor het opsporen en lokaliseren van een nog onbekende afwijking die aanleiding geeft tot pijnklachten (de zgn. proefanesthesie). Verder worden lokale anaesthetica met een vasoconstrictor soms gebruikt om bloedingen tijdens een operatie te stelpen.

Oppervlakte-anesthesie vindt in de tandheelkunde toepassing voor de onderdrukking van braakreflexen bij manipulaties achter in de mondholte en voor verdoving van het slijmvlies voorafgaande aan het toedienen van geleidings- of infiltratie-anesthesie; verder ook bij pijnlijke plekken in de mond, zoals aften.

WERKING VAN LOKALE ANAESTHETICA

Lokale anaesthetica zijn opgebouwd uit een aromatische (lipofiele) ringstructuur, een alifatische tussenketen en een tertiaire of secundaire aminogroep (het hydrofiele deel). De alifatische tussenketen bevat òf een ester- òf een amidebinding. Op grond hiervan worden lokale anaesthetica ingedeeld in die van het ester- of die van het amidetype. Lokale anaesthetica van het estertype worden in het plasma door het enzym pseudocholinesterase gehydrolyseerd, waarbij het para-aminobenzoëzuur één van de belangrijkste metabolieten is die hierbij worden gevormd. Aangenomen wordt dat het para-aminobenzoëzuur

verantwoordelijk is voor de allergische reacties die bij het gebruik van lokale anaesthetica van het estertype soms worden waargenomen. Lokale anaesthetica van het amidetype worden voornamelijk in de lever, door microsomale enzymen, afgebroken.

De werking van lokale anaesthetica berust op een verandering van de elektrofysische eigenschappen van de membranen van axonen. Zij remmen namelijk de door een prikkeling teweeggebrachte verhoging van de permeabiliteit van de celmembranen voor natriumionen. De depolarisatiefase van het betrokken axon verloopt dan minder snel, waardoor dan ook de prikkelgeleiding afneemt en tenslotte geheel wordt geblokkeerd.

Wat de gevoeligheid van de zenuwvezels voor lokale anaesthetica betreft geldt in het algemeen, dat hoe kleiner de diameter van een zenuw is, des te gevoeliger deze is voor lokale anaesthetica. Hiervoor zijn twee oorzaken te noemen:

- Bij dunne vezels is het totale oppervlak, en daarmee ook het aantal aangrijpingspunten, naar verhouding van de volume-eenheid groter, waardoor eerder een blokkade optreedt.

- Voor vezels omgeven met een myelineschede geldt dat deze pas dan worden geblokkeerd wanneer hun oppervlak waarmee primair interactie plaatsvindt, de knopen van Ranvier, over een afstand van tenminste 5 mm in contact is met het lokale anaestheticum.

Gevolg hiervan is, dat de dikkere vezels voor motoriek van dwarsgestreepte spieren en van tastzin het laatst en dunne vezels voor temperatuur- en pijnzin het eerst worden uitgeschakeld.

Zo kan ten gevolge van lokale anesthesie pijn geheel zijn geblokkeerd, terwijl tastzin en motorische functies niet worden aangetast.

Evenzo keren bij het uitgewerkt raken van de lokale anesthesie eerst de eventueel verloren gegane motorische functies, de tastzin en de spiertonus terug. Pijn, temperatuurzin en bloeddruktonus zullen zich pas daarna herstellen. De inwerkingstijd van lokale anaesthetica is, behalve van de dikte van de zenuwvezels, verder nog afhankelijk van de aard en de dikte van de tussenliggende weefsels, de concentratie van het opgeloste anaestheticum, de pK_a -waarde (= dissociatieconstante) en de pH.

Werkingsduur

De werkingsduur van lokale anaesthetica hangt af van:

- de sterkte van de binding aan het zenuwweefsel;
- de snelheid van eliminatie uit het plasma;
- de bloeddorstrooming van het geïnfiltrerde gebied.

Bij gebruik van een hogere concentratie van een oplossing van een lokaal anaestheticum neemt de werkingsduur toe met het logaritme van de concentratie. De toxiciteit neemt echter toe met het kwadraat van de concentratie. Indien dus eenzelfde volume van een 4%-oplossing in plaats van een 2%-oplossing zou worden gebruikt, neemt

de werkingsduur slechts circa 30% toe, terwijl de kans op toxische reacties echter meer dan tweemaal zo groot zal zijn.

Hieruit kan worden afgeleid dat het economischer én veiliger is de anesthesie te verlengen door herhaald toedienen van een oplossing met een zo laag mogelijke effectieve concentratie.

Farmacokinetiek

Lokale anaesthetica zijn zwakke basen. Hierdoor kunnen ze in twee vormen vóórkomen:

- een neutrale, niet-geïoniseerde vorm;
- een geladen, geïoniseerde vorm.

Deze twee vormen zijn echter beide essentieel voor het werkingsmechanisme van het lokale anaestheticum:

- de neutrale, niet-geïoniseerde vorm voor het doordringen naar de plaats van werking, hetgeen de latentietijd bepaalt en

- de geladen, geïoniseerde vorm die de interactie met de axonmembranen aangaat en derhalve het anesthetisch effect veroorzaakt.

De pK_a -waarde van het lokale anaestheticum moet zodanig zijn dat bij weefsel-pH (7,4) de geladen vorm kan bestaan en tegelijkertijd een redelijk gedeelte van de moleculen in de neutrale vorm aanwezig is.

Verlaging van de pH (bv. in ontstoken weefsel) zal leiden tot een verlengde latentietijd en ook een geringer effect, terwijl verhoging van de pH een kortere latentietijd zal geven en ook een kortere anesthesie.

De praktische consequenties die hieruit kunnen worden afgeleid zijn:

- in ontstoken weefsel is meestal een verlaagde pH aanwezig. Het verwachte effect van het lokale anaestheticum zal hierdoor geringer zijn;

- in een door afsluiting van de bloedstroom ischemisch geworden gebied zal een metabole acidose ontstaan. Ook in deze situatie zal de pH lager worden en het effect van de lokale anesthesie afnemen.

Vasoconstrictiva

De toepassing van lokale anaesthetica in combinatie met een vasoconstrictor heeft bepaalde voordelen boven het gebruik van lokale anesthesie zónder vasoconstrictor.

Deze voordelen zijn:

- Vasoconstrictiva verminderen de doorbloeding. Hierdoor zullen zowel de intensiteit van de werking van het lokale anaestheticum als de werkingsduur ervan toenemen. Immers, de snelheid van resorptie zal afnemen.

- Ten gevolge van de meer geleidelijke opname in de bloedbaan geeft vasoconstrictie een verminderde toxiciteit van het lokale anaestheticum. Echter blijken in de praktijk toxische reacties alleen op te treden indien het lokale anaestheticum in de veneuze circulatie terecht komt. Toegevoegde vasoconstrictiva hebben hierop dan geen enkele gunstige invloed meer.

Vasoconstrictiva verminderen, als gevolg van de afgenomen doorbloeding, bovendien het bloedverlies in het operatiegebied en bevorderen daardoor het zicht. Een nadeel kan echter zijn dat, in

het bijzonder bij hoge concentraties vasoconstrictiva, er een bijna volledige afsluiting van de doorbloeding zou kunnen optreden waardoor ten gevolge van verlaging van de weefsel-pH, het anesthetisch effect vermindert en de wondgenezing nadelig wordt beïnvloed (zo zal de vorming van een coagulum in een extractiewond, van waaruit de genezing moet geschieden, kunnen worden verhinderd).

Bij accidentele intravasale injecties kunnen algemene toxische reacties door het vasoconstrictivum optreden, met als symptomen onrust, transpiratie, hartkloppingen en een drukkend gevoel op de borst.

Dergelijke reacties kunnen worden voorkómen door altijd te aspireren voordat het lokale anaestheticum wordt ingespoten.

Patiënten die worden behandeld wegens cardiovasculaire afwijkingen (zoals hypertensie, ischemische afwijkingen van het myocard en gevorderde arteriosclerose), hyperthyreoïdie, ernstige diabetes mellitus, epilepsie en patiënten die β -blokkerende middelen of tricyclische antidepressiva gebruiken, lopen extra risico voor de nadelige effecten van sympathicomimetica. Deze nadelige effecten gelden ook voor patiënten die mono-amino-oxidase-(MAO)remmers gebruiken, maar gezien het feit dat laatstgenoemde stoffen (althans in Nederland) al jarenlang niet meer op de markt zijn, kan verdere bespreking daarvan achterwege blijven.

Uit bovenstaande blijkt dat de concentratie van de toegevoegde vasoconstrictor zo laag mogelijk moet blijven.

In de tandheelkunde wordt over het algemeen epinefrine (adrenaline) in een concentratie van 1:80.000 gebruikt, maar ook concentraties van 1:100.000 en 1:200.000 komen voor.

Wanneer het gebruik van sympathicomimetica (meestal epinefrine) is gecontraïndiceerd, is felypressine (Octapressine) een goed alternatief. De vasoconstrictieve werking (die zich m.n. in het perifere veneuze vaatbed afspeelt) houdt langer aan dan die van epinefrine, de kans op nabloedingen is echter ook groter en klinisch wordt wel de indruk verkregen dat de diepte van het anesthetische effect minder groot is.

BIJWERKINGEN, CONTRA-INDICATIES, INTERACTIES MET ANDERE FARMACA

Lokale anaesthetica geven zelden aanleiding tot ernstige bijwerkingen.

Bijwerkingen kunnen echter optreden bij een absolute of relatieve overdosering van het lokale anaestheticum, bijvoorbeeld bij een te hoge dosering, accidentele intravasale injectie of ten gevolge van een zeer snelverlopende opneming van het lokale anaestheticum zoals dit het geval kan zijn in ontstoken, sterk doorbloed weefsel, of wanneer bij een veneuze plexus wordt gespoten.

Effecten op het centrale zenuwstelsel kenmerken zich in eerste instantie door stimuleringsverschijnselen, zoals opwinding, drukkend gevoel

op de borst, oorsuizingen, metaalsmaak, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, braken, nystagmus, dysartrie, rillen, tremoren, spiertrekkingen in het gelaat en tenslotte convulsies. Deze stimulering kan in tweede instantie worden gevolgd door een algemene depressie van het centrale zenuwstelsel met sedering, ademdepressie en circulatiestoornissen. Bij de doseringen die in de tandheelkunde gebruikelijk zijn worden deze neveneffecten zelden of nooit waargenomen.

Effecten op het cardiovasculaire systeem

Hoewel lokale anaesthetica de bloeddruk kunnen verlagen door een perifere vasodilatatie en remming van de hartactie, treden deze bijwerkingen pas op bij in de tandheelkunde zeer ongebruikelijke hoeveelheden en concentraties.

Overgevoelighedsreacties ten aanzien van lokale anaesthetica kunnen met name optreden bij die van het estertype. Deze overgevoelighedsreacties kunnen variëren van huidreacties, bronchospasmen tot een letaal verlopende anafylactische shock. Bespreking van deze complicaties en de behandeling daarvan valt echter buiten het bestek van dit artikel. Er bestaat een kruisovergevoelighedsreactie voor de lokale anaesthetica van het estertype onderling en van het amidetype onderling, maar niet tussen die van het estertype en die van het amidetype. Overgevoelighedsreacties kunnen ook optreden voor het aan lokale anaesthetica toegevoegde conserveermiddel (methylhydroxybenzoesaat) en voor het conserveermiddel voor epinefrine (natriumbisulfit).

Een bijzonder type bijwerking is het ontstaan van *methemoglobinemie* ten gevolge van zeer hoge doses (meer dan 600 mg (= 20 ml 3%-oplossing)) prilocaïne.

Lokale anaesthetica kunnen *interacties* aangaan met verschillende andere farmaca.

Potentiëring van de vasculaire effecten van epinefrine kan optreden bij patiënten die met tricyclische antidepressiva worden behandeld. Bovendien zouden lokale anaesthetica van het estertype antagonistisch werken op sulfonamiden.

VERSCHILLENDE LOKALE ANAESTHETICA

*Bupivacaïne**, een lokaal anaestheticum van het amidetype; dit wordt aanbevolen voor zeer langdurige ingrepen. Om deze reden wordt het ook wel gebruikt ter bestrijding van neuralgiforme pijnen.

(NB. Bupivacaïne is ook verkrijgbaar zonder epinefrine.)

Lidocaïne, een lokaal anaestheticum van het amidetype; dit geeft in combinatie met epinefrine of felypressine een snelle en betrouwbare anesthesie met een lange werkingsduur. Bovendien is de stof zeer geschikt als oppervlakte-anaestheticum.

Lidocaïne met epinefrine neemt een zeer belangrijke plaats in in de tandheelkundige praktijk.

*Voor merknamen zie tabel

Articaïne, een lokaal anaestheticum van het amide-type; dit verschilt qua latentietijd, werkingsduur en lokaal anesthesische effectiviteit enigszins van lidocaïne en prilocaïne (alle in combinatie met epinefrine). Het preparaat Ultracain® is, wat de latentietijd, werkingsduur, lokaal anesthesisch effect en algemene toxiciteit betreft, vergelijkbaar met het in de tandheelkunde veelvuldig gebruikte lidocaïne. De lage concentratie epinefrine (1:200.000) in Ultracain D-S® ten opzichte van de overige lokale anaesthetica in de tandheelkunde lijkt echter een gunstige ontwikkeling om bijwerkingen te voorkomen.

Mepivacaïne, een lokaal anaestheticum van het amidetype; dit bezit zelf zeer geringe vasoconstrictieve eigenschappen en is dan ook zonder toevoeging van epinefrine geschikt voor kortduurende ingrepen (15-20 min.).

Prilocaïne, een lokaal anaestheticum van het amidetype; dit is qua effectiviteit vergelijkbaar met lidocaïne. Het veroorzaakt echter een geringere vasodilatatie dan lidocaïne. Hierdoor kan prilocaïne met weinig of geheel zonder epinefrine worden gebruikt voor kortere ingrepen (< 20 min.). Wanneer bij een langere ingreep sympathicomimetica gecontraïndiceerd zijn kan felypressine als vasoconstrictor worden gebruikt. Bij dose-

ringen hoger dan 600 mg prilocaïne kunnen methemoglobinemie en eventueel cyanose optreden.

SAMENVATTING

In de tandheelkunde worden lokale anaesthetica veelvuldig toegepast. Hiertoe staat een verscheidenheid aan middelen ter beschikking. Deze worden gebruikt al dan niet in combinatie met een vasoconstrictor, bijvoorbeeld epinefrine.

Wat de keuze van het lokale anaestheticum betreft wordt de voorkeur gegeven aan het amidetype boven het estertype aangezien de laatste nogal eens allergische reacties geeft. De aanwezigheid van conserveermiddelen geeft eveneens kans op het optreden van overgevoelighedsreacties. Als vasoconstrictor wordt felypressine gebruikt of, vaker, epinefrine in een - in verband met bijwerkingen - zo laag mogelijke concentratie. Er is een aantal lokale anaesthetica met een lage concentratie epinefrine waardoor de kans op bijwerkingen (zoals tachycardie en andere hartritmestoornissen en bloeddrukstijging) en interacties met tricyclische antidepressiva weliswaar betrekkelijk klein is maar waarmee wel degelijk rekening dient te worden gehouden.

Trefwoorden: lokale anaesthetica, tandheelkunde

LOKALE ANAESTHETICA VOOR TOEPASSING IN DE TANDHEELKUNDE

Stofnaam	Merknaam®	Concentratie (% en mg/ml)	Vasoconstric- tor	Gebruik. dosis	Maximale dosis(mg)	Latentietijd (min.)		Werkingsduur (min.)		
						geleidings- anesthesie	infiltratie- anesthesie	geleidings- anesthesie	infiltratie- anesthesie	
articaine	Ultracain D-S	4%-40	epinefrine 1:200.000	1-2 ml	500	2-3	2-3	60(180)	45(120)	
	Ultracain D-S forte	4%-40	epinefrine 1:100.000	1-2 ml	500	2-3	2-3	90(240)	75(180)	
bupivacaine	Marcaine	0,5%-5	--	3 ml	125	3-4	3-4	240(300)	240(300)	
		0,5%-5	epinefrine 1:200.000	3 ml	250	3-4	3-4	240(500)	240(500)	
lidocaine	Neo-Lidocaton	2,0%-20	noradrenaline 1:50.000	1-2 ml	500	3-4	2-3	90(210)	60(180)	
			vasopressine 0,25 IE/ml							
	Xylestesin	2,0%-20	noradrenaline 1:25.000	1-2 ml	500	3-4	2-3	60(180)	40(150)	
	Xylestesin-F*	3,0%-30	noradrenaline 1:25.000							
	Xylestesin-S*	2,0%-20	epinefrine 1:50.000							
			noradrenaline 1:50.000							
	Xylonor	2,0%-20	noradrenaline 1:25.000	--	500	3-4	2-3	60(180)	40(150)	
	Xylocaine	2,0%-20	--		1-2 ml	200	2-3	1-2	13(120)	10 (60)
		2,0%-20	epinefrine 1:80.000		1-2 ml	500	3-4	2-3	40(120)	30(120)
			2,0%-20	epinefrine 1:50.000	1-2 ml	500	3-4	2-3	60(180)	60(160)
Xylocaine- spray	10,0%-100	--		10 mg	200	3,5		25 - 30		
Xylotox	2%-20	--		1-2 ml	200	2-3	1-2	13(120)	10 (60)	
	2%-20	epinefrine 1:80.000		1,5-2 ml	500	3-4	2-3	60(180)	60(160)	
	2%-20	noradrenaline 1:80.000		1,5-2 ml	500			60(180)	40(150)	
mepivacaine	Mepivastesin*	3,0%-30	--							
	Scandicaine	3,0%-30	--	1-2 ml	400	1-2	1-2	30(150)	15-20 (90)	
		2,0%-20	epinefrine 1:200.000		1-2 ml	500	2-3	2-3	40-50(180)	30-40(150)
		2,0%-20	noradrenaline 1:100.000	1-2 ml	500	2-3	2-3	40(150)	30(120)	
prilocaine	Citanest	2,0%-20	--	1-2 ml	400	2-3	1	15 (60)	10-15 (60)	
		2,0%-20	epinefrine 1:200.000	1-2 ml	600	2-3	2-3	30(120)	15-20(120)	
	Citanest dentaal	3,0%-30	epinefrine 1:300.000		1-2 ml	600	2-3	2-3	30(120)	15-20(120)
		3,0%-30	felypressine 1:2.000.000		1-2 ml	600	2-3	2-3	30-45(240)	30-45(240)

- Onder de gebruikelijke dosis is vermeld de hoeveelheid voor eenzijdige mandibulaire anesthesie.
- De maximale doseringen gelden voor de mens met een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg.
- Wat de latentietijd en de gemiddelde werkingsduur betreft is onderscheid gemaakt tussen infiltratie- en geleidings-anesthesie.
- De werkingsduur (de tijd tussen de inzet van de anesthesie tot het tijdstip waarop de eerste pijngevoelens terugkomen) geldt voor de harde delen (ook wel tandanesthesie of pulpa-anesthesie genoemd). De getallen tussen haakjes geven de anesthesische werkingsduur op de weke delen aan ('soft tissue'-anesthesie). De aangegeven tijden zijn gemiddelde waarden waaromheen grote individuele variaties kunnen op treden.
- De gegevens zijn verkregen uit tandheelkundige klinische publicaties en/of informatie van de fabrikant. Getracht is een gemiddelde indruk te geven van de hierin vermelde gegevens; van de met * aangeduide preparaten zijn geen verdere gegevens aanwezig.

Literatuur

- Boering G, Meijer DKF, Ariens EJ et al. Het geneesmiddel in de tandheelkunde, 2 herz. druk. Sam-som Stafleu. Alphen a/d Rijn 1984.
- Gebu 1976; 10: nr 6. Lokaalanaesthetica.
- Sitsen JMA, Besse TC. Toepassing van middelen voor plaatselijke verdoving anno 1985. Gebu 1985; 19: nr 14.
- Farmacotherapeutisch Kompas 1987: 880-883.
- Lemay H, Albert G, Héke P et al. Ultracain in conventional operative dentistry. J Can Dent Ass 1984; 50: 703-708.
- Hoffmann-Axthelm W, Borchard U, Wörner H et al. Aktuelle Aspekte der zahnärztlichen Lokalanäs-thesie. Hoechst AG 1985.
- Hasenbos M. Complicaties bij het gebruik van lokale anaesthetica in de tandheelkunde. Ned Tijdschr Tandheelk 1984; 91: 455-459.
- Kerkkamp H, Hasenbos M, Crul YF. Ongewenste reacties op lokale anaesthetica en de behandeling daarvan. Ned Tijdschr Geneeskd 1985; 129: 2353-2356.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Bilthoven
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Duker (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629