



Cocaïne, haar oorsprong, hare geschiedenis en hare toepassing op oogheelkundig gebied

<https://hdl.handle.net/1874/241088>

1885

J. W. C. M. VAN DER SIJP.

COCAÏNE,

haar Oorsprong, hare Geschiedenis en hare Toepassing

OP

OOGHEELKUNDIG GEBIED.

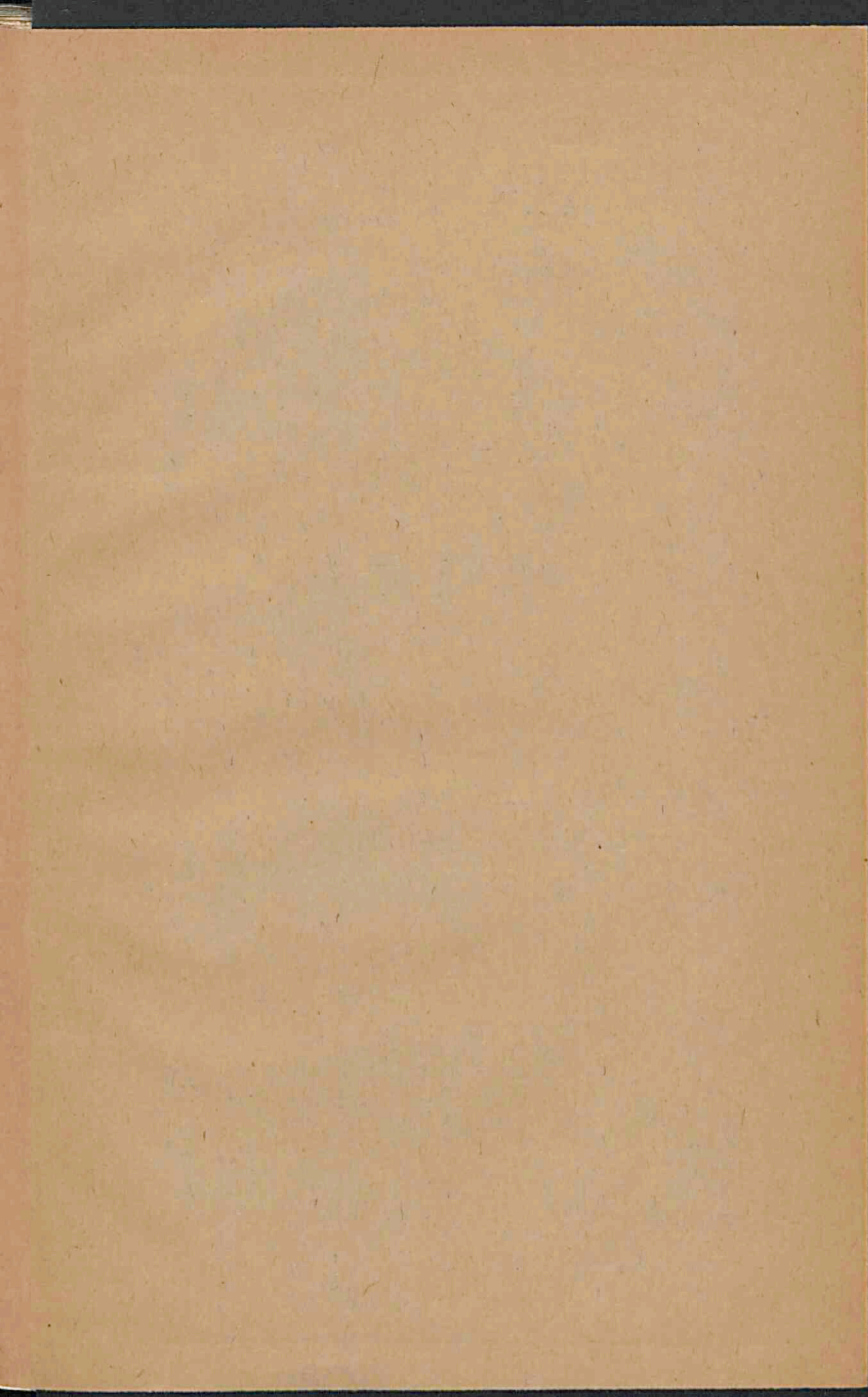


UTRECHT — 1885.

Stoom Boek- en Steendrukkerij „de Industrie”,

J. VAN DRUTEN.

A. qu.
192



X 48. 192

COCAÏNE,

haar Oorsprong, hare Geschiedenis en hare Toepassing op Oogheekundig Gebied.

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



0494 6996

COCAÏNE,

haar Oorsprong, hare Geschiedenis en hare Toepassing op Oogheekundig Gebied.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

N. W. P. RAUWENHOFF,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT,

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE

FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN,

op Donderdag den 23 April 1885, 's namiddags te 3½ uren,

DOOR

JOHAN WILLEM CAREL MARIE VAN DER SIJP,

geboren te Wamel.

— 16 —

UTRECHT — 1885.

STOOM BOEK- EN STEENDRUKKERIJ „DE INDUSTRIE”,

J. VAN DRUTEN.

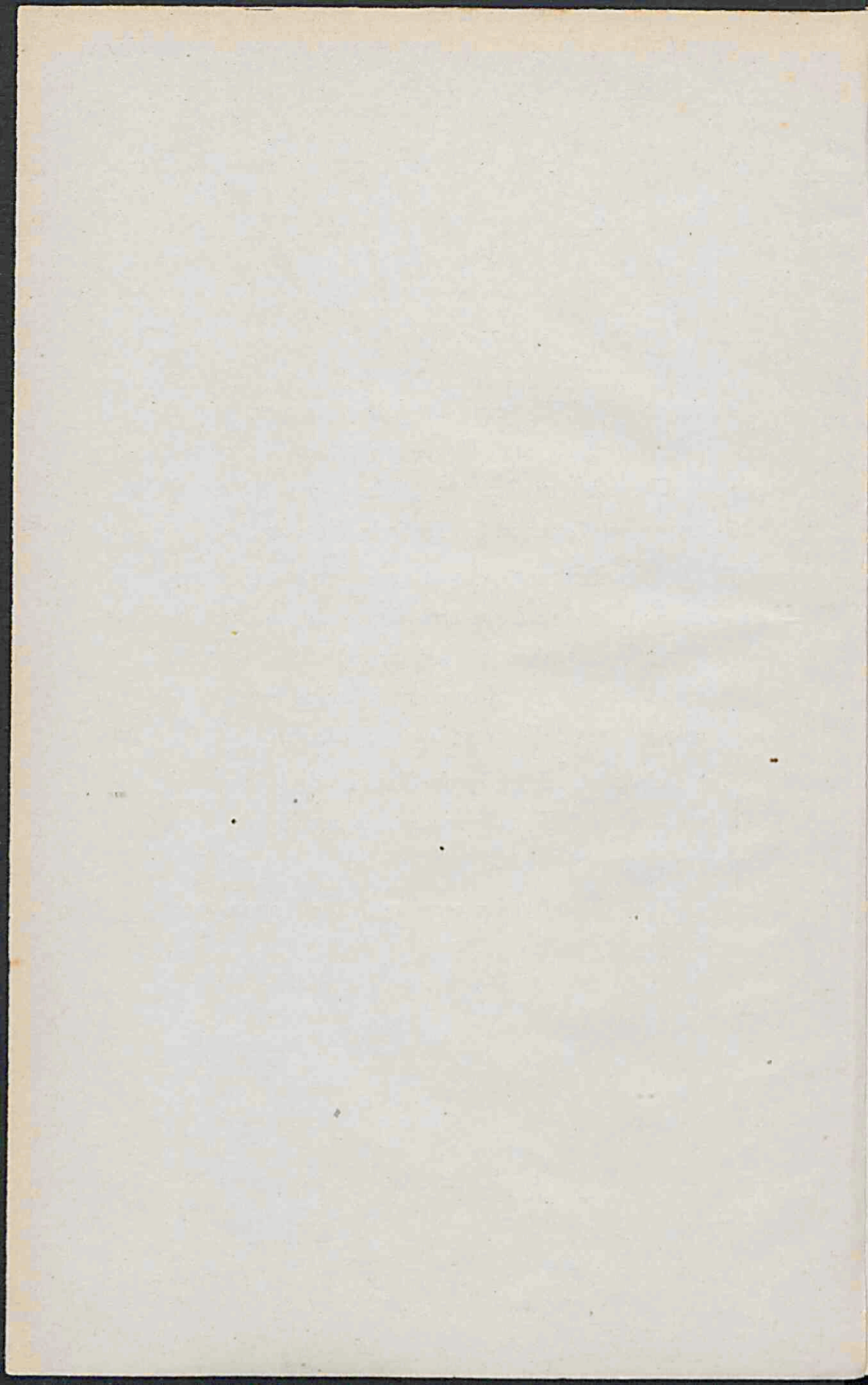
Aan mijne Moeder.

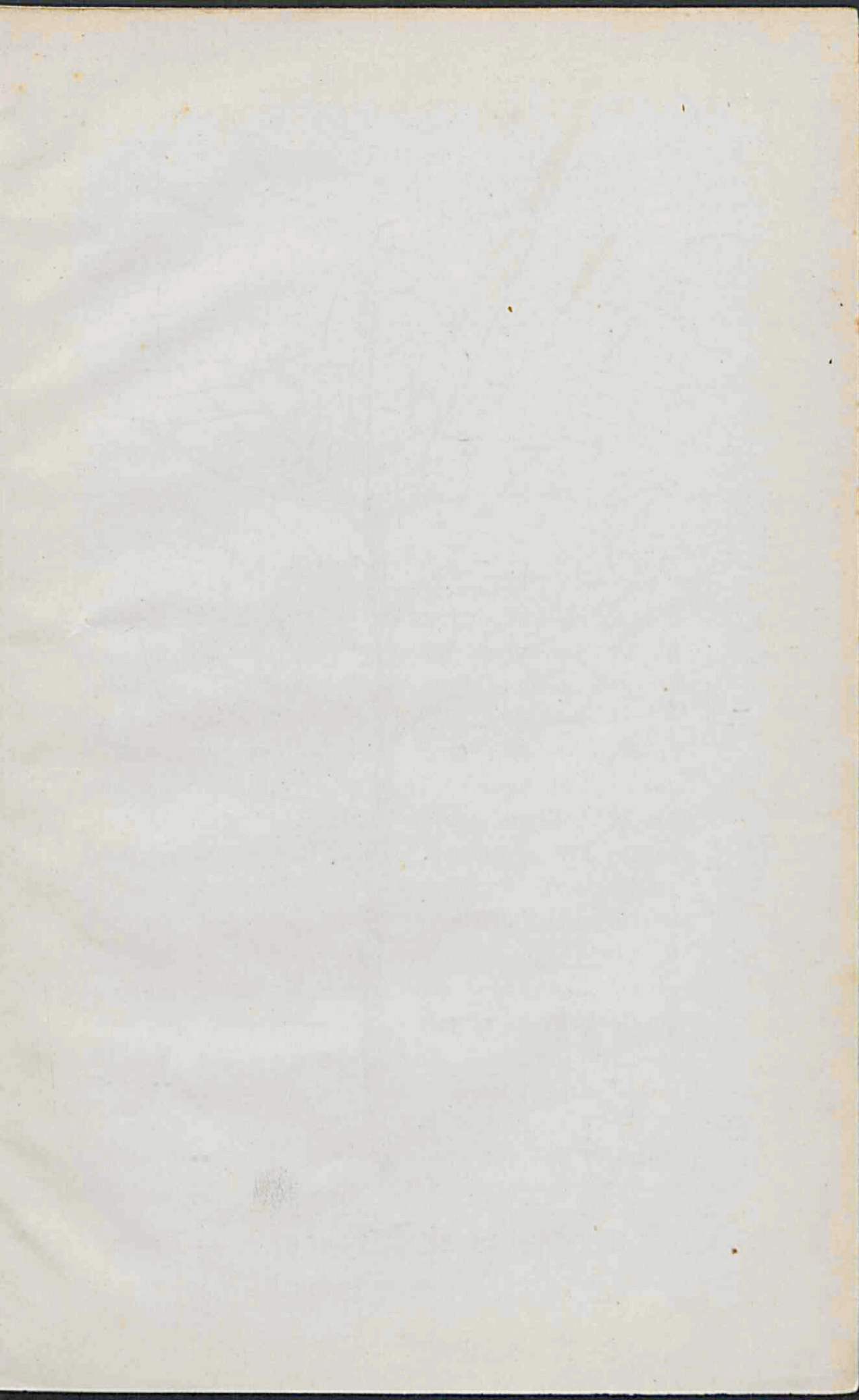
De eerste bladzijde van dit boekje moge een woord van dank bevatten, aan U die mij tot leidlieden zijt geweest bij mijne academische studiën, aan U vooral Hoogleeraren en Lectoren der Medische Faculteit.

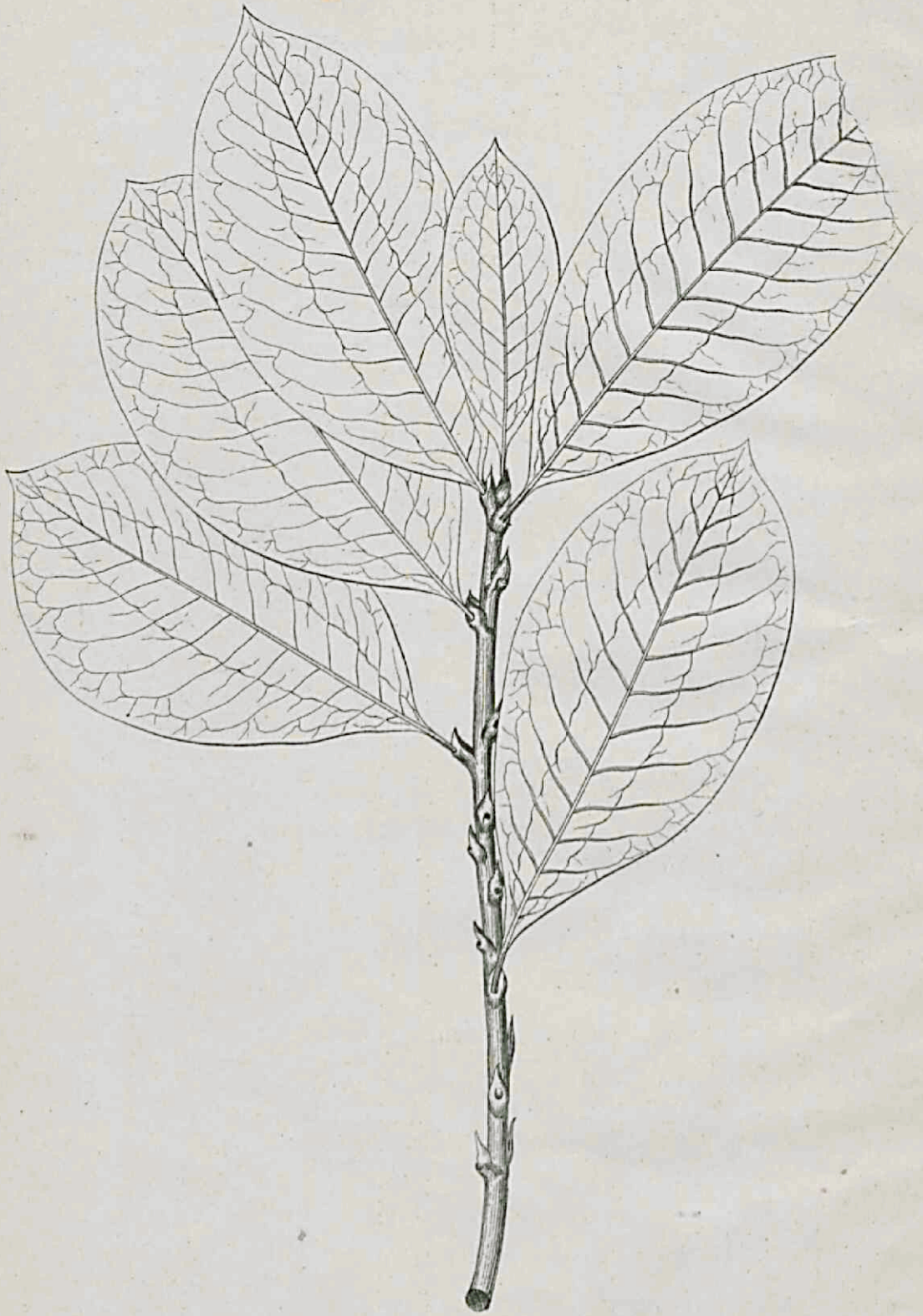
Hooggeachte Promotor, Hooggeleerde SNELLEN Uw raad en Uwe hulp mij steeds op welwillende en vriendschappelijke wijze geschonken bij het vervaardigen van dit Proefschrift stel ik op hoogen prijs. Een groot voorrecht acht ik het tot Uw leerlingen te behooren.

Uw onderwijs, Hooggeleerde TALMA, de blijken van belangstelling van U ondervonden, blijven bij mij in dankbare herinnering.

Aan allen, die tot mijne vorming hebben bijgedragen, een woord van dank!







BLADEREN VAN DE ERYTHROXYLON COCA.
(volgens v. Martius)

INLEIDING.

Zelden of nooit heeft een therapeutisch middel zóó snel en zóó algemeen toepassing gevonden als dit het geval is geweest met de murias Cocaïni, vooral op oogheelkundig gebied.

Terwijl het voor ettelijke maanden schier onbekend scheen, wordt het heden dagelijks en op alle klinieken gebruikt. Alle tijdschriften zijn gevuld met de wonderverhalen van hare nuttige werking en telkens zien wij hare aanwending bij weder nieuwe indicaties aanbevolen. Het blijkt uiterst gemakkelijk deze hoedanigheden te toetsen en, wat meer zegt, bevestigd te zien; terwijl tot heden van schadelijke nevenwerkingen niets is gebleken. Het is alléén de steeds stijgende prijs van het middel, die het gebruik en de proefnemingen op grooter schaal beperkt.

Een plaatselijk anaestheticum was een dringend desideratum. Plaatselijke aanwending van koude of

van drukking kan, uit den aard der zaak, aan het oog slechts beperkte toepassing vinden. Men zag zich genoodzaakt zijne toevlucht te nemen tot algemeene narcose; maar de schaduwzijde daarvan, het tijdroovende, de onaangename nevenwerkingen, ja het levensgevaarlijke maakten de overigens zoo gewaardeerde narcose tot een kruis voor den oogarts.

Eensklaps krijgen we een plaatselijk anaestheticum, dat geheel straffeloos op het oog wordt toegepast; het verwijdt bovendien de pupil en contraheert de vaten, alle gegevens, die bij operatiën en bij vele omstandigheden van het grootste belang kunnen zijn.

Met belangstelling nam ik kennis van de in zóó korten tijd uit alle oorden toestroomende litteratuur, waarin de locale anaesthetische eigenschappen der Cocaïne, als een nieuwe buit door de wetenschap behaald, worden voorgesteld.

Te meer trof mij daarbij het feit dat deze en nog andere hoedanigheden van bovengenoemde stof sedert tal van jaren bekend waren. Want reeds in 1860 had Niemann het alcaloïd uit de cocaplant geïsoleerd en verschillende onderzoekers hadden toen al zijne physiologische werking nagegaan. In het jaar 1880 gaf B. von Anrep eene zeer volledige monographie in Plügers' archief, waarin de voor ons thans zoo treffende nieuwe feiten reeds physiologisch onderzocht blijken. Bekend is ook dat, sedert eeuwen, de bevolking van Peru de cocabladeren

gebruikt en de plant op groote schaal cultiveert.

Terwijl ik aan het Nederlandsch Gasthuis voor Ooglijders alhier op de kliniek van Prof. H. Snellen ruimschoots gelegenheid vond de toepassing der Cocaïne te zien en hare werking op oogheelkundig gebied waar te nemen, scheen het mij een geschikt onderwerp voor mijne dissertatie toe, na te gaan wat men omtrent de plant en het gebruik der bladeren wist, en de geschiedenis van de ontdekking van het alcaloïd en van de resultaten der physiologische en therapeutische onderzoekingen bijeen te brengen, om ten slotte door eigen waarneming de werking op het oog te toetsen en na te sporen.

De bladeren van *Erythroxylon Coca*.

De gecultiveerde *Coca*, *la famosa planta del Peru*, het narcoticum van de Andes, in N.-Brazilië *Ipadu*¹⁾ genaamd, heeft Zuid-Amerika en bijzonder Peru en Bolivië tot vaderland. Men vindt daar eene rijke cultuur op de zacht glooiende oostelijke helling van deze bergketen tusschen 12°—24° Z. Br.; maar in den laatsten tijd ook in de aangrenzende deelen van de Argentijnsche republiek en in Brazilië.²⁾ Verder komt zij voor in Oost-Indië, de Kaap de Goede Hoop en Nieuw-Holland.

De struik³⁾ heeft eene hoogte van 2—6 voet, met talrijke, van elkaar staande, schilverend-bultige takken. De enkelvoudige bladeren zijn omgekeerd eivormig

¹⁾ Bingel's pharmakol.-therap. Handb. Erlangen 1862 S. 666.

²⁾ Dr. A. Niemann, Ueber eine neue org. Base in den Coca-blättern.

³⁾ Bischoff's Lehrb. der Botanik B. 3 Stuttg. 1840 S. 126.

of meer gerekt, 4—6 cM. in lengte, gesteeld en gaaf-randig. Het onderste gedeelte van het blad is donkerder gekleurd dan het bovenste en gestreept, verder geheel kaal, dun, stijf en broos. De hoofdnerf loopt tusschen twee lijnvormige plooien, welke laatste op zijnerven gelijkende, aan de ondervlakte te voorschijn komen en de hoofdnerf ter wêerszijden vergezellen tot aan den top van 't blad. Deze beide plooien schijnen karakteristiek te zijn voor de echte Coca. Het bladskelet is verder zeer kenmerkend.

De zijnerven verlaten nagenoeg onder een hoek van 90° de middennerf, om zich over $\frac{2}{3}$ der blad-vlakte uit te strekken en zich alsdan te splitsen in twee zijtakjes, waarvan telkens elk bovenste met het daaronder gelegene anastomoseert, uit welk net talrijke fijnere vezeltjes ontstaan, die naar den rand van 't blad loopen. De steunblaadjes zijn klein, half-stengelomvattend, spits en verwelken spoedig. Eene uitvoerige beschrijving der plant kan men vinden bij v. Martius⁴⁾, die eene monographie over deze plantenfamilie geschreven heeft. Men vindt daarin ook afbeeldingen.⁵⁾

Volgens Decandolle behoort de plant tot de familie der *Erythroxyleae*, de kunstnaam is *Erythroxyl-*

⁴⁾ v. Martius, Abhandlungen der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Math. Phys. Klasse Bd. 3.

⁵⁾ Afbeeldingen vindt men ook in: Cavanilles, Dissertatio botan. octava. Ruiz et Pavon Flora Peruana; Tafel 398. Hooker, Companion to the botanical magazine, Vol 2, 25.

lon *Coca* Lamark. Linneus bracht deze plant tot de *Decandria Trigynia*.

Met juistheid schijnt het nog niet te zijn vastgesteld of de gecultiveerde en de in 't wild groeiende *Coca* (*Urcoca*) een gemeenschappelijk vaderland bezitten. Meeningen hieromtrent zijn te vinden bij Pöppig⁶⁾, die de *Urcoca* meent gevonden te hebben in Huanuco (Peru) aan de oevers der Huallaga; bij Alcide d'Orbigny⁷⁾, die haar meent ontdekt te hebben in het dal van de Rio de Burgos, in de provincie Santa Cruz. Kunth noemt de *Erythroxylon Hondense* de stamplant der *Coca*, Gosse⁸⁾ echter neemt dit niet aan, op grond van 't groot verschil der beide soorten met betrekking tot de bladnerven.

Het verbouwen der plant heeft volgens Pöppig slechts in bepaalde districten plaats, en wel in die, waar het land hoog is, (2000—5000 voet boven de oppervlakte der zee), waar tevens een lichte, kleiachtige, droge, ijzerhoudende bodem voorhanden is en voor behoorlijke waterbesproeing gezorgd kan worden, bij eene gemiddelde temperatuur van 18—20° C.⁹⁾ Het uitzaaien der coca (Gosse, Monographie l. c.) geschiedt in de maanden November, December en Januari. De jonge scheutjes worden na zes maanden verplant op 3 voet afstands van elkander.

⁶⁾ Reise in Chili. Bd 2, S. 209.

⁷⁾ Voyage dans l'Amérique méridional, Paris, 1839.

⁸⁾ Gosse, Monographie sur l'Erythrox Coca. Bruxelles 1862, p 12.

⁹⁾ Schlesinger, Wiener medic. Wochenschr. 1862, S. 750.

In 5 jaren is de struik geheel ontwikkeld. Alsdan worden de stijve bladeren afgeplukt, terwijl de buigzame, die als onrijp beschouwd worden, blijven zitten. Een zelfde struik kan een 40 tal jaren dienst doen en volgens Martin¹⁰⁾ zijn er honderdjarige struiken, waarvan men nog plukt. De oogst valt in de maanden Maart en Juni. De ingezamelde bladeren worden gedeeltelijk in schuren, gedeeltelijk in de open lucht buiten de zon gedroogd, in linnen zakken verpakt en voor vocht beschut, ter voorkoming van het zwart worden der bladeren. Het transport der zakken geschiedt door muildieren en Indianen. Door Pöppig (zie noot 6) en v. Tschudi¹¹⁾ en Weddell¹²⁾ zijn wij in staat gesteld het een en ander van de cultuur der cocaplant te vernemen, hoewel hunne mededeelingen niet altijd eenstemmig zijn.

De consumptie der cocabladeren werd door Bibra¹³⁾ in 't jaar 1862 op 30 millioen pond per jaar geschat en 't getal der consumenten op 10 millioen. Het gebruik der Coca als masticatorium schijnt zeer oud te zijn. Vóór de verovering van Peru door de

¹⁰⁾ Martin, Notice sur la Coca du Pérou dans les actes de l'Académie des sciences et arts de Bordeaux, 3e Année, p. 185. Bord. 1841.

¹¹⁾ v. Tschudi, Peru, Reiseskizzen aus den Jahren 1838—1842. Bd. 2, S. 299.

¹²⁾ Weddell, Voyage dans le nord de la Bolivie. 1853 S. 514.

¹³⁾ Bibra's Gemüßmittel. S. 172.

Spanjaarden, werd de coca reeds gecultiveerd. Hier-
van hadden volgens Gosse de Incas het monopolie.

In de godsdienst der Peruanen speelde het gebruik
een groote rol: de wichelaar raadpleegde met Coca
in den mond het orakel, de offerdieren werden met
cocabladeren getooid, deze werden gebrand bij
de godsdiensttoefeningen, terwijl de priesters de
Coca kauwden; geen zegen rustte er op 't werk,
tenzij begonnen met Coca in den mond. Na de ver-
overing van Peru kregen de Spanjaarden de coca-
cultuur in handen en breidde deze zich hoe langer
hoe meer uit.

De inlanders zijn de grootste consumenten. De blan-
ken bedienen er zich slechts zelden van. Is dit het
geval, dan vervallen zij veelal tot misbruik. De Indiaan
begint omstreeks het 10^{de} jaar te kauwen, en vele
zetten dit gebruik tot in hoogen ouderdom voort.
De indiaan neemt op zijne tochten door 't gebergte
zijn chuspa (lederen tasch), gevuld met cocabladeren,
mede en een kleine kalabasflesch, gevuld met onge-
bluschte kalk of plantenasch van de *Chenopodium*
Quinoa L., of wel van den wortel van den banaan-
boom. Dit alcalisch poeder noemt men de *Elipta* of
Clipta of *Llipta* ook wel *Tonra* of *Tocera*.

De „*Coquero*” (d. i. de cocakauwer) zet zich op
een behagelijk plekje in de meest gemakkelijke positie,
ontdaan van alle last neder, neemt eene hoeveelheid
bladeren en na hiervan bladsteel en mediaan-nerf
verwijderd te hebben, brengt hij deze in balvorm in den

mond. Zulk een beet wordt met den naam „*Acullicar*” of „*Chacchar*” betiteld. Tegelijk met dezen *Acullicar* neemt hij met een klein stokje de *Elipta* uit zijn kalabasflesch, brengt deze in het midden der hoeveelheid bladeren en begint nu te kauwen, het speeksel steeds inslikkend. Na een half uur, als de cocapruim geen sap meer afgeeft, wordt zij weggeworpen. Drie tot viermaal daags wordt zulks herhaald, waarbij de *coquero* zich door niets laat storen. Johnston¹⁴⁾ beweert: „selbst nicht das dampfende Feuer, welches sich im Grase herbeischlängelt und nahe daran ist, ihn in seinem Lager zu braten oder zu ersticken” is in staat hem alsdan zijn rust te ontnemen.

Verschillende schrijvers geven over de werking der *Elipta*, in verband met de Coca, hun oordeel ten beste. Evenzoo vinden wij verschillende opgaven omtrent het gebruik en de chemische samenstelling van dit alcalisch poeder. V. Martius meent (zie noot 4), dat de werkzaamheid der bladeren wordt verhoogd doordat de alcaliën het cocalooizuur zouden binden en het alcaloïd dus zou vrij worden. Evenzoo oordeelt Buchner¹⁵⁾. Jeitteles¹⁶⁾ meent dat de vele plantenzuren schadelijk werken op de nieren en dat de *Elipta* dit nadeel zou elimineeren. Hiermede niet in over-

¹⁴⁾ Johnston, (Die Chemie des täglichen Lebens übers. von Wolff 2 B. S. 113).

¹⁵⁾ Buchner's Repertor. München 1861. S. 433.

¹⁶⁾ Jeitteles, (Ueber das Kalkessen bei verschiedenen Völkern) in: Buchner's Repertor 1853. B. 2 S. 194.

eenstemming vinden wij, volgens Stewenson,¹⁷⁾ dat zeer veel Indianen bij hun *Elipta* citroensap voegen. Rossier¹⁸⁾ gelooft dat het droogworden van het slijmvlies door de *Elipta* verhinderd wordt.

De chemicus Terreil vond dat de *Elipta* bestond uit de koolzure zouten van Ca, Mg en K en een weinig ijzeroxyde. Volgens deze wordt de *Elipta* voor den smaak toegevoegd om de bitterheid der Coca te verminderen. Bibra analyseerde de *Elipta* en vond, behalve de koolzure zouten, zwavelzure-, zoutzure- en phosphorzure-zouten van alcalien, verder silicaten, ijzer en aluminium.

De smaak der cocabladeren is volgens Wedell gelijk aan dien van ordinaire chineesche thee, weinig aromatisch, iets bitter en adstringeerd. Een infusum van de bladeren zou, volgens Martin de Moussy¹⁹⁾, aangenaam aromatisch zijn en, indien men de goede kwaliteit neemt, is zij met de beste chineesche thee te vergelijken.

Volgens Niemann (zie noot 3) is de smaak der Coca niet onaangenaam; in reuk en smaak gelijkt zij op de ordinaire theesoorten, iets bitter, een weinig aromatisch en bevordert in geen geringe mate de speeksel-secretie. Door bijvoeging van een weinig

¹⁷⁾ Stewenson, Historical and descriptive narrative of twenty years residence in South-America, London 1825.

¹⁸⁾ Rossier, Sur l'action physiologique des feuilles de Coca, 1861.

¹⁹⁾ Martin de Moussy, Description geograph. et statist. de la confédération Argentine t. I., p. 494, Paris 1860.

gebrande kalk kon hij niet waarnemen dat de smaak aangenamer werd. V. Tschudi beschrijft den reuk der versch gedroogde bladeren als bedwelmend en aromatisch. Volgens Unanué²⁰⁾ zou de reuk der versch gedroogde bladeren zeer licht aromatisch en aangenaam zijn. Volgens Martin (zie noot 10) is 't aroma van de versch geplukte Cocastapels zeer gering. Pöppig vindt er den reuk aan van hooi, waaronder Melilotus gemengd is. Velen beweren dat de arbeiders, die in de Coca werkzaam zijn, over hoofdpijnen klagen.

In het land der Coca houdt men de bladeren, die 12 maanden oud zijn voor onbruikbaar. De bewoners der Cocastreken zeggen dat men slechts bij hen de waarde en de kracht der bladeren leert kennen. Pöppig heeft de overtuiging, en Frommüller deelt deze, dat de geringere werkzaamheid der naar Europa verzonden Coca is te zoeken in het verloren gaan van een deel der vluchtige bestanddeelen.

De ontdekking der Cocaïne.

De eerste schrede op den weg van chemisch onderzoek betreffende de eigenschappen der Coca werd

²⁰⁾ Unanué, Disertacion sobre el aspecto, cultivo, etc. de la famosa planta del Peru, t. XI, p. 205. Lima 1794

gedaan in 't jaar 1794 door Unanué, welk onderzoek echter, volgens Fronmüller²¹⁾, geen noemenswaardige resultaten opleverde.

In het jaar 1853 deed Weddell in deze richting onderzoekingen met het doel om op te sporen of er caffèïne in de plant aanwezig was. Zijne nasporingen bleven zonder resultaat. Omstreeks hetzelfde jaar stelde Wackenroder²²⁾ een chemisch onderzoek in en wierp hierna als hypothese op, dat de werkzaamheid der bladeren gelegen was in een zeker gehalte van coca-looizuur in verbinding met een zwak aroma. Hij veronderstelde dat er een N-houdende plantenstof in aanwezig zou zijn, die naast bovengenoemde stoffen een deel der werkzaamheid uitmaakt. Verder verkreeg hij nog een was, dat zich uit een heet alcoholisch extract der bladeren bij bekoeling afscheidde.

Johnston²³⁾ vond terzelfder tijd 3 verschillende stoffen in de Coca, welke hij niet nader definieerde, nl.: 1° een welriekend hars, waaraan hij de narcotische eigenschappen der Coca toeschreef, 2° coca-looizuur, 3° een bitter bestanddeel.

In het jaar 1855 deed Gaedeker²⁴⁾ onderzoekingen om theïne in de plant te ontdekken, hij verkreeg

²¹⁾ Dr. Fronmüller, Coca und Cat. Vierteljahrschr. f. d. prakt. Heilk. 1863.

²²⁾ Archiv der Pharmacie. 2 Reihe Bd. 75, 23.

²³⁾ Johnston, Chemical gazette 1883 p. 438, overgenomen in: Chemie des täglichen Lebens, übers. v. Wolff, Berlin 1855. B.2, S. 224.

²⁴⁾ Archiv der Pharmacie. 2 Reihe Bd. 82, p. 141.

dit alcaloid niet, maar kleine naaldvormige kristallen, waaraan hij den naam *Erythroxyline* gaf.

Een 3 à 4tal jaren later hield MacLagan²⁵⁾ zich bezig om het alcaloid uit de bladeren te verkrijgen; hij vond een olieachtige stof van sterk alcalische reactie, die niet bitter smaakte, maar, op de tong gelegd, *gevoelloosheid* teweegbracht.

In 't jaar 1859 bracht Dr. Scherzer, die, met het Oostenrijksche fregat Novarra, deelnam aan de reis om de wereld, op verzoek van Prof. Wöhler²⁶⁾ te Göttingen, Cocabladeren uit Lima mede. De assistent van Prof. Wöhler, Dr. Niemann,²⁷⁾ nam de chemische onderzoekingen op zich, en vond het eerst, in 't jaar 1860, het alcaloid, dat hij den naam gaf van *Cocaïne*. Na den dood van Dr. Niemann ging het onderzoek over in handen van W. Lossen. Volgens Niemann kristalliseert *Cocaïne* in kleine kleur- en reukelooze prismata, welke hij, na groote moeilijkheden, door meermalen omkristalliseeren verkreeg uit eene krystallyne massa, die hij kristallographisch niet nader kon definieeren, en

²⁵⁾ Journal de chimie et de pharmacie. Bd. 29 p. 102 en Wiggers Jahresbericht 1857.

²⁶⁾ Mededeeling van Wöhler in: Nachrichten von der G. A. Universität und der Königl. Gesellsch. der Wissenschaften zu Göttingen. 21 März 1860. N°. 10.

²⁷⁾ Dr. Albert Niemann, Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern. (Inaugural Dissertation) Overgenomen in: Viertel-jahrschr. für prakt. Pharmacie, Bd. IX.

welke massa eene geelgroene substantie bevatte met een onbehagelijken, verdoovenden reuk. Dit onzuivere produkt maakte $\frac{1}{4}\%$ der gebruikte bladeren uit.

W. Lossen verkreeg uit de beste bladeren $\frac{1}{5}\%$, uit andere $\frac{1}{25}$ à $\frac{1}{60}\%$ Cocaïne.

Cocaïne is in water moeilijk oplosbaar. Slechts 1 deel Cocaïne in 704 deelen water van 12° . In alcohol en aether lost het echter gemakkelijk op. De oplossingen reageeren alcalisch, hebben een bitteren smaak, geven ongevoeligheid van de tong, op de plaats van aanwending, en bevorderen de speeksel-secretie. Het smeltpunt is $+ 98^\circ$.

In alle verdunde zuren is Cocaïne gemakkelijk oplosbaar. De zouten kristalliseeren niet gemakkelijk, het zoutzure Cocaïne nog het minst moeilijk. Volgens de analyse van Niemann in 1860 gedaan, zou de formule der Cocaïne zijn $C_{32} H_{20} NO_8$. Het zoutzure Cocaïne is in water gemakkelijk oplosbaar. De oplossing reageert zuur. Dit Cocaïne-zout kristalliseert in kleuren reukelooze, lange, dunne naalden. De smaak is meer bitter dan van het zuivere alcaloïd en de verdoovende werking op de tong vertoont zich bij het zout meer dan bij het alcaloïd.

Het zwavelzure-, salpeterzure- en azijnzure zout werden tevens door Niemann bereid.

Karakteristieke reacties op Cocaïne geeft Niemann niet aan. Alle hebben met die der overige bekende alcaloïden te veel gemeen, om iets kenmer-

kends te bezitten. Zij komen het meest overeen met die, welke op atropine wijzen.

De door W. Lossen voortgezette chemische onderzoekingen gaven tot resultaat, dat Wöhler het vermoeden uitsprak dat Cocaïne kunstmatig zou zijn op te bouwen uit: 1° een organische basis, welke in de cocabladeren gepraeformeerd is, n. l. een vloeistof, wier reuk aan trimethylamin herinnert, die alcalisch reageert en wier zoutzuur zout gemakkelijk kristalliseert. Deze basis heeft den naam *Hygrine* gekregen en 2° uit benzoezuur, of tenminste uit een tot de benzolgroep behoorend lichaam.²⁸⁾

Verder vond Niemann in de bladeren een was, dat door wrijven sterk electrisch werd en in water onoplosbaar is; waarvan in koude alcohol slechts sporen in oplossing kwamen, terwijl kokende alcohol langzaam groote hoeveelheden oploste. In aether is 't gemaklijk oplosbaar, en scheidde het zich bij verdamping weder uit. Door zuren noch alcaliën is 't op te lossen. Het smeltpunt ligt bij $+ 70^{\circ}$, hij gaf hieraan den naam van coca-was.

Evenals Wackenroder en Gaedeke verkreeg ook Niemann het coca-looizuur.

Verder isoleerde hij het riekende principe uit de bladeren. Het is geen aetherische olie, maar een wit, niet kristallijn lichaam, specifiek lichter dan water,

²⁸⁾ Reise der Oesterreichischen Fregatte Novara um die Erde. Wien 1862 Bd. 3, S. 352.

dat de reuk der bladeren in de hoogste mate bezit.

W. Lossen vond, dat Cocaïne door verhitting met zoutzuur in benzoëzuur en eene organische basis, welke Wöhler *Ekgonine* noemde, vervalt.

Verdere onderzoekingen deed de apotheker Dr. Mayer, op verzoek van Dr. Fronmüller (zie noot 21), die een infusum en decoctum voor hem gereed maakte, waarmede hij wilde experimenteeren. Het infusum was geelbruin, bijna doorzichtig, van een aangenaamen reuk en smaak, die beide aan Chineesche thee deed denken. Het decoct was troebel, donkerder gekleurd en had een kruidenachtige lucht zonder een spoor van het aroma. Na filtreeren werd het infusum geheel helder, met een geelbruine kleur; het decoct werd niet geheel helder, maar in kleur veel lichter dan het infusum. Het specifiek gewicht van beide vloeistoffen was hetzelfde. Het decoct reageerde zeer zwak, het infusum sterk zuur. Uit de reacties op beide vloeistoffen met verscheidene reagentia besluit hij dat het infusum meer werkzame bestanddeelen schijnt te bezitten dan het decoctum, en meent uit de sterkere zure reactie van het infusum te mogen opmaken dat, aangezien door afkoken een vluchtig zuur ontwijkt, waarschijnlijk dit zuur de drager zou zijn van de eigenlijke cocawerking.

Niemann³⁾ ²⁷⁾ Lossen²⁹⁾ en Moréno³⁰⁾ geven

²⁹⁾ Ann. Chem. Pharm. 133 S. 351.

³⁰⁾ Moréno et Maiz, Recherches chimiques et physiologiques sur l'Erythrox. Coca du Perou et la Cocaine. Paris 1868.

ieder eene afzonderlijke wijze aan om het alcaloïd uit de bladeren te verkrijgen.

De invloed van het gebruik van cocabladeren.

De Coca als masticatorium heeft zulk een groot consumptiegebied, dat niet enkel het kauwen als zoodanig, of wel de prikkel van tong en gehemelte, moet worden aangezien als oorzaak van dit groot verbruik.

Bij de inlanders schijnt het kauwen een merkwaardige physiologische werking uit te oefenen. Zij verdragen, zonder veel voedsel tot zich te nemen, vele vermoeienissen. Zij schatten 't gebruik zoo hoog, dat zij liever voedsel dan Coca willen ontberen. Aldus berichten ons Bibra, Unanué, Moreno en Maiz, Mantegazza³¹⁾ en vele anderen.

Eenige aanhalingen van schrijvers over dit feit mogen alhier hare plaats vinden.

Castelnau³²⁾ verzekert dat de Indianen in staat zijn honderden uren te voet af te leggen, ja daarbij dikwijls sneller loopen dan de paarden, zonder ander voedsel tot zich te nemen, dan een weinig geroosterde Mais en Coca. Volgens getuigenis van Unanué

³¹⁾ Schroff's, Pharmakologie. Wien 1868.

³²⁾ Expédit. dans les parties centrales de l'Amérique du Sud. t. IV. Paris 1851.

bleven, bij het beleg van la Pay in den winter van 1781, terwijl er geruimen tijd groote hongersnood heerschte, diegenen in leven, die Coca hadden genomen. Koude, slaap en honger weerstonden zij zonder veel nadeel. — Stewenson, die twintig jaren in Z. Amerika doorbracht, zegt dat de inwoners van sommige districten van Peru vele dagen geen voedsel gebruiken en zonder tusschenpoozen blijven doorwerken, wanneer zij slechts Coca kauwen.

Hetzelfde verzekeren Martius³³⁾ en Humboldt³⁴⁾ en Bibra. Laatstgenoemde, welke voor een scherp waarnemer wordt gehouden en in Zuid-Amerika heeft vertoefd, zegt in zijn werk „Ueber die narkotischen Genussmittel” (Nürnberg 1855 S. 170): „Nicht zu leugnen ist die Thatsache, dass das Kauen der Coca, auch bei Mangel an Speise oder wenigstens bei sehr geringen Mengen derselben, den Körper zur Arbeit und zum Ertragen von Strapazen verschiedener Art tauglich macht”.

Clusius zegt reeds in zijn werk³⁵⁾, dat van 't jaar 1605 dagteekent, dat de Indianen op de vraag, waarom zij Coca kauwden, antwoordden, dat Coca honger en dorst verdrijft en de krachten doet toenemen.

Johnston laat zich aldus uit: (zie noot 14)

³³⁾ Reise in Brasilien von Spix und Martius. München 1831, Th. 3 S. 1169.

³⁴⁾ Reise in die Aequinoctial Gegenden des neuen Continents. Bd. 3. Stuttgart 1860 S. 173.

³⁵⁾ Exoticorum libri decem. Antverpiae 1605. VI. p. 177.

„Das Mindeste, wass wir hier noch dieser Pflanze zugestehen müssen, scheint die Eigenschaft zu sein, das sie den Körper in den Stand setzt, eine Zeit lang von sich selbst zu zehren, wie man zu sagen pflegt, und zwar ohne dass die Schmerzen des Hungers und der Schwäche eintreten, welche eine längere Enthaltung von der gewöhnlichen Nahrung in der Regel begleiten.“

Tschudi beveelt dan ook ten sterkste aan de Coca in Europa in te voeren, teneinde er gebruik van te maken in die gevallen, waar veel arbeid wordt gevorderd.

Over de narcotische werking der Coca deelt ons Myen²⁵⁾ mede: „in 't algemeen is de werking der Coca opwekkend, later iets verdoovend; zij geeft een vroolijke stemming; terwijl Wedell hieraan toevoegt dat de diep melancholische stemming, die de indische volkstammen kenmerkt, momentaan verdwijnt door de Coca. Evenzoo bericht Pöppig. Mantagazza zegt dat na groote giften Coca een soort dronkenschap ontstaat, die met phantastische visioenen verbonden is en in een sterk dilireeren overslaat.

Naast deze waarnemingen bij de inlanders staan de proeven, die de schrijvers zelve namen.

Het waren o. a. Tschudi, Bibra, Mantegazza, Rossier, Moreno, Schroff, Schlesinger, die de Coca *experimenti causa* zelve gebruikten.

Tschudi dronk, in het vaderland der Coca, in Puna, telkens wanneer hij op jacht ging, een sterk

decoct van de bladeren; hij voelde alsdan nooit belemmering der respiratie, hoewel hij veel moest klimmen, en kon dit den geheelen dag door onbelemmerd blijven doen, zonder dat zich eenig verlangen naar voedsel bij hem openbaarde.

Bibra vertelt dat hij in Valparaiso op een vermoeienden tocht Coca kauwde. Een niet geringe speekselsecretie en een aangename aromatische smaak ontwikkelden zich, maar hij voelde niet de minste werking op het zenuwstelsel, terwijl hij den hongerstillenden invloed ten deele bewaarheid vond. Toen hij zich eerst des avonds aan tafel zette, zonder over dag te hebben gegeten, kon hij, zooals hij gewoon was, zijn maaltijd gebruiken, ofschoon hij geen gevoel van honger had. Later beproefde hij nogmaals de werking, doch niet in Amerika zelf, maar in Europa, met bladeren, die 5 jaren oud waren, en vond toen de speekselafscheiding onder het kauwen verminderd. Zelfs kreeg hij een gevoel van droogheid in den mond en na een half uur een geheel ongewoon gevoel van slaperigheid.

Mantegazza, die 18 drachmen per dag gebruikte, kreeg bij deze dosis eene soort dronkenschap met visioenen en deliriën, daarna kon hij 40 uren zonder voedsel blijven en voelde geen zwakte. Na het stadium van delire sliep hij 2 uren, werd aangenaam wakker en kon hij tót zijne bezigheden terugkeeren. Den volgenden dag voelde hij eene behagelijke warmte door het geheele lichaam en de digestie bleef nor-

maal. Verder had hij geen bijzondere neiging tot slapen, veeleer kwelde hem slapeloosheid.

Dr. Rossier³⁶), die met zeer hooge giften op zich zelve experimenteerde, voelde een niet te beschrijven aangenaam gevoel door het geheele lichaam en verloor voor een tijd de lust en tevens de kracht om zich te bewegen. Den nacht daarop sliep hij goed, 's morgens had hij hoofdpijn.

De werking der Coca op het vaatsysteem was bij beiden verschillend; terwijl Mantegazza waarnam dat zijn pols van 65 tot 134 slagen in de minuut klom, spreekt Rossier van eene polsvertraging, hoewel in 't begin, na 't drinken van het zeer warme decoct, eene polsversnelling zich vertoonde, die spoedig afnam. Dr. W. Schlesinger bericht in het Wr. Med. Ztschr. (1862 No. 47) dat na 't gebruik van een sterk infusum der bladeren zijn pols van 80—90 tot 65 daalde; verder kreeg hij slaperigheid, rillingen en een onaangename stemming. Schreff³⁷), die met hem mede dronk, kreeg eene stijging der polsfrequentie van 65—70 tot op 120, terwijl hij zich zeer opgewekt gevoelde. Volgens Moréno zouden na het kauwen van kleinere quantiteiten eene excitatie optreden der intellectueele en physische krachten, na grootere giften eene buiten-

³⁶ Sur l'action physiologique des feuilles de Coca; overgenomen in l'Echo médical de Neuchâtel. April 1831 p. 193.

³⁷) Schreff: Zeitschr. d. Gesellsch. Wien. Aerzte. 30—40. 1862.

gewone opwekking der hersenfuncties, zonder sensibiliteitsverhooging, daarna bezwaren in het spreken; bij tusschenpoozen openbaarde zich een sterk verlangen naar spierbewegingen, met 't gevoel van zwaren arbeid te kunnen verrichten. Op dit stadium volgt eene depressie zonder eenig gevoel van onaangenaamheid, nog grootere giften prikkelden in hooge mate de phantasie. Men verliest het bewustzijn niet en voelt zich in eene onbeschrijfelijk aangename stemming. Moréno zegt: „es waren die seligsten Momente meines Lebens.” Zijn pols steeg tot 138 slagen in de minuut. Na deze proefneming bleef hij 40 uren zonder voedsel en voelde in dien tijd vermoeidheid noch honger.

Moréno geeft aan dat een infusum van 10 gr. bladeren op 150 gr. water geene merkbare werking geeft, terwijl hij 40 gr. als zeer hooge gift beschouwt.

Prof. Bernard experimenteerde op kikvorschen met coca-extract en zag geen vermeerdering der harts-slagen optreden.

Dr. Frön Müller nam proeven met gepulveriseerde cocabladeren, met het infusum en het decocum bij 9 verschillende gezonde personen. Dat de in Europa gedane proeven geen bijzonder resultaat hebben opgeleverd, acht hij waarschijnlijk toe te schrijven aan verlies van eigenschappen door het transport. Pols, respiratie en temperatuur bleven normaal, terwijl de pupillen dikwijls, doch niet altijd, iets waren verwijd; $1\frac{1}{2}$ ons bladen was zijn hoogste

gift als masticatorium en als inf. en decoct. 6 ons water op 1 ons cocabladen.

Tschudi bracht van een sterk extract der bladen iets in de oogen, met 't doel om de werking er van op de pupil te beproeven en constateerde eene verwijding. Hij kwam tot deze proefneming, doordat hij waarnam, dat de Indianen na het onmatig gebruik der bladen lichtschuw werden en dat hunne pupillen opvallend verwijd waren.

Physiologische werking van Cocaïne.

Toen Niemann de Cocaïne had verkregen, begon men hiermede opnieuw proefnemingen te doen. Hij was de eerste, die met de Cocaïne de physiologische proef nam van indruppeling eener zwakke oplossing in een zijner oogen. Het resultaat echter was negatief, doch hij voegt er bij, dat eene meer geconcentreerde oplossing misschien andere resultaten zou geven. — Na hem kwamen Schroff, Frommüller, Moréno, Nikolsky, Danini, Tarchanoff en von Anrep, met hunne onderzoekingen in de jaren 1862—1880.

De eerste waarnemingen omtrent de physiologische werking der Cocaïne werden gedaan door Schroff in het jaar 1862 en door hem medegedeeld in eene zitting der K. K. Gesellsschaft der Aerzte, welke in het

Ztschr. d. Ges. Wien. Aerzte zijn beschreven. Volgens hem zou Cocaïne als een zuiver narcoticum werken. Hij appliceerde 0,05 gr. per os bij konijnen en zag geringe schommelingen in ademhaling en hartsfrequentie, vermeerdering der speekselsecretie en pupilverwijding optreden. Deze gift, subcutaan geïnjecteerd, was doodelijk; tevens vermeldde hij dat plaatselijke applicatie op den bulbus pupilverwijding gaf. Hij nam ook op zich zelve een proef met Cocaïne en voelde een moêheid en „Eingenommenheit des Kopfes”, een vermindering van het gehoor en van het geheugen; den gang van zijn ideeën kon hij niet beheerschen. De ademhalingsfrequentie was in het begin vermeerderd, later iets verminderd. Op de tong gebracht, gaf Cocaïne gevoelloosheid, de urinesecretie scheen vertraagd te zijn. Schroff meent dat de werking 't meest die van Cannabis Indica nabij komt.

Fronmüller experimenteerde bij 14 verschillende zieke personen. Giften van 0,350 gr. gaven geen bijzonder frappante verschijnselen. Slechts bij 3 zag hij na het gebruik slaap optreden, bij de andere niet of onvolkomen, zoodat het als hypnoticum geen dienst kan doen. Zweetsecretie vertoonde zich in veel gevallen, de alvus was iets geretardeerd, singultus was in de meeste gevallen voorhanden, hoofdpijnen en duizeligheid in enkele, de urinesecretie scheen iets verminderd, de pupillen bij enkelen iets verwijd. De temperatuur was bij eenigen onbe-

duidend gedaald, bij anderen hetzelfde gebleven en bij drie verhoogd, de polsfrequentie was gemiddeld iets versneld, evenzoo de ademhaling. Frommüller besluit hieruit: „eine besondere hervorstehende Wirkung ist somit durch das Cocaïn nach keiner Richtung hin beobachtet worden.” De eigenaardige werking der cocabladeren zou volgens hem niet zijn te zoeken in de Cocaïne.

Moréno experimenteerde bij kikvorschen en gebruikte azijnzure Cocaïne. Eene gift van 0,015 gr. verwekte eerst excitatie, daarna verlamming der extremiteiten, verlies van beweging en respiratiestilstand. Na 24 uren was het dier normaal. Giften van 0,007 deden de pupillen verwijden, giften van 0,045 gaven spoedig volkomen verlamming, op geen enkele huidprikkel, mechanisch of chemisch, reageerde het dier. Electriscbe prikkeling van den N. Ischiadicus gaf echter contracties der achter-extremiteiten. De hartscontractiën namen zeer in frequentie af. Gewoonlijk volgt de dood na deze gift.

Verder nam Moréno bij gefractioneerde giften een karakteristieken tetanus met opisthotonus waar. Na onderbinding der Art. illiaca comm. aan eene zijde en vergiftiging met gemiddelde giften, kon hij door prikkeling der niet vergiftigde extremiteit, contracties opwekken in de andere extremiteit, welke zelve op geen directen prikkel reageerde.

Moréno concludeert uit zijn experimenten: groote giften verlammen, zonder van tevoren excitatie ver-

schijnselen te geven. De motorische zenuwen schijnen niet te worden aangedaan. Cocaïne verlamt in 't begin de periphere uiteinden der zenuwen, niet het ruggemerg. Proeven bij ratten en vogels gaven hetzelfde resultaat. Vergelijkende proeven met verhongering gaven tot uitkomst, dat de dieren met Cocaïne terzelfdertijd, of wel vroeger, stierven dan die zonder Cocaïne.

Nikolsky³⁸⁾ zegt dat 0,002 gr. Cocaïne bij kikvorsch doodelijk is. Na eene gift van 0,0001 gr. treedt 5 min. na de inspuiting pupilverwijding op en energische bewegingen; na 20 min. zijn de vergiftigings-symptomen verdwenen; 0,0005 gr. cocaine geeft eerst dezelfde onrust, dan tremores, daarna worden bewegingen niet dan met veel moeite uitgevoerd en de kikvorsch blijft op dezelfde plaats zitten.

Grootere giften zooals 0,001 gr. geven in 't begin dezelfde verschijnselen, daarna treedt eene volkomene verlamming op; prikkeling der huid geeft sterke reflex-contractiën. De hart-contractiën zijn na eenige uren meer frequent geworden, om daarna tot op den norm te dalen. Nikolsky concludeert: na kleine giften wordt de sensibiliteit verhoogd, evenzoo de prikkelbaarheid der motorische zenuwen.

Groote giften verlammen beide zenuwen, tevens 't ruggemerg. Op de dwarsgestreepte spieren heeft Cocaïne

³⁸⁾ N i k o l s k y: Bijdrage tot de werking der Cocaïne op het dierlijk organisme. St. Petersburg. (Russisch)

geen werking. De kikvorschen sterven door diastolischen stilstand van 't hart en stoornis in de ademhaling. De N. N. Vagi worden niet aangedaan. Bij warmbloedigen (jonge honden) geeft Cocaïne vermeerderde harts- en ademhalingsfrequentie, stijging der bloeddrukking en der temperatuur; groote giften geven krampen en dood. Pupilverwijding zag hij steeds optreden. Deze verwijding zou volgens hem niet zijn te zoeken in prikkeling van den Sympaticus, omdat ook na doorsnijding dezer zenuw pupilverwijding optreedt en omdat bij verwijde pupil de doorsnijding van den Sympaticus geen pupilvernauwing geeft.

Danini³⁹⁾ deed na hem talrijke proeven bij kikvorschen, honden, katten en tritons. Zijne giften en die Nikolsky loopen zeer uiteen⁴⁰⁾. Danini zag bij 0,005—0,015 gr. Cocaïne ongeveer dezelfde verschijnselen bij den kikvorsch optreden, als Nikolsky bij giften van 0,0001—0,0005 waarnam. Zij verschillen in de volgende punten: Danini zag de sensibiliteit in 't begin niet verhoogd, later vermindert. De harts-frequentie nooit vermeerderd, wel vermindert, de ademhaling was wel vermeerderd doch oppervlakkiger.

De reflexen waren in 't begin verdwenen, later verhoogd. Soms, niet altijd, werd de pupil verwijd.

³⁹⁾ Danini. Over de physiol werking en therap. gebruik der Cocaïne. Charkow 1873. (Russisch).

⁴⁰⁾ Overgenomen uit Plüger's Archiv. XXI bl. 44—45.

Krampen zag Danini bij de kikvorschen niet optreden. De motorische zenuwen bleven prikkelbaar en gaven sterke contractiën bij prikkeling.

Bij warmbloedige dieren vertoonde zich eerst een prikkelingstoestand, zich kenmerkende door heen en weer loopen, daarna kwam een stadium, waarin de spierfuncties verminderden, en dan vertoonde zich tetanus.

Bij alle dieren was de pupil verwijd; bij sommige de speekselsecretie vermeerderd. Doodelijke giften voor honden waren 0,15—0,3 gr., waarbij hij echter 't lichaamsgewicht der dieren niet in rekening brengt. Stijging der bloedsdrukking en vermeerderde hartsfrequentie toonde hij met het kymographion aan; de N. N. Vagi hadden voor of na doorsnijding geen invloed hier op.

De verhoogde bloedsdrukking en krampen bleven uit bij doorsnijding van het ruggemerg, tusschen schedel en atlas. Doorsnijding van het ruggemerg bij den 7^{den} borstwervel verhinderde niet het optreden der krampen, evenmin kunstmatige ademhaling. Danini trekt hieruit de gevolgtrekking, dat Cocaïne op bepaalde centra in de medulla oblongata werkt, wier prikkeling krampen en tetanus zou te voorschijn roepen. Prikkeling der vasomot. centra zou verhoogde bloedsdrukking, deze weder vermeerderde hartsfrequentie veroorzaken. De verhooging van 1° C. in temperatuur, die hij waarnam, is terug te brengen tot de gevolgen der krampen, welke hij dan ook bij gecurariseerde dieren niet bemerkte.

Tarchanoff⁴¹⁾ vond een uur na de vergiftiging bij honden suiker in de urine (0,4—0,5%). Giften van 0,02 gr. Cocaïne, bij zichzelf toegepast, gaven onregelmatige hartswerking, gevoel van warmte, moeheid en hoofdpijnen.

Zeer uitvoerige proeven deed in 1879 B. von Anrep⁴²⁾ onder leiding van Prof. Rossbach, destijds te Würzburg, met mur. cocaini van Merck in Darmstadt; het zout was van neutrale of zeer zwak zure reactie. Hij spoot zichzelf een half gram eener zwakke cocaïne solutie onder de huid in, zoodat de gift 0,003 mur. Coc. bedroeg. Hij kreeg eerst een gevoel van warmte, daarna, op de plaats van inspuiting, gevoelloosheid tegen sterke naaldprikken; na een kwartier was de omtrek der injectieplaats zeer rood, na 25—30 minuten waren al deze verschijnselen verdwenen.

Oplossingen van 5 milligr. op 500 milligr. water maakten, op de tong gebracht, deze gevoelloos voor pijn en smaak.

De applicatie op den bulbus van 't oog gaf steeds pupilverwijding bij warmbloedigen, bij koudbloedigen niet constant. 0,0005 gr. was voldoende om, 8—12 min. na indroppeling, pupilverwijding te geven, die echter niet lang aanhield. Eene

⁴¹⁾ Tarchanoff: Cocaïne en Diabetes 1872 (Russisch).

⁴²⁾ Dr. B. Von Anrep: Ueber die physiologische Wirkung der Cocain — in Plüger's Archiv. Bd. XXI, 1880.

maximale verwijding gaven sterkere oplossingen niet. Atropine verwijdt nog steeds de door Cocaïne verwijde pupil.

De experimenten bij kikvorschen (*rana esculenta*) werden gedaan met zeer kleine (0,001—0,002 gr.), middelmatige (0,005—0,01 gr.) en groote (0,02—0,04 gr.) giften. De kleine giften gaven in sommige gevallen zeer verhoogde prikkelbaarheid, in andere was deze prikkelbaarheid slechts weinig verhoogd, deze uitte zich door springen en kwaken en door verhoogde reflexen. Na 10—12 min. waren de dieren normaal. Gemiddelde giften roepen eerst sterke bewegingen te voorschijn, daarna wordt het dier rustig en reflecteert zeer sterk op huidprikkel, welke reflexen soms een tetanisch karakter aannemen; het dier blijft op dezelfde plaats liggen, zonder dat het moeite doet zich te verplaatsen. De extremiteiten kunnen niet meer aan den buik worden opgetrokken. De reflexbewegingen worden steeds zwakker en het dier verliest deze eerst aan de achter-, daarna aan de voorste extremiteiten, de respiratie verdwijnt en het hart pulseert langzaam. Vele uren (6—15) blijft het dier, beroofd van zijne willekeurige bewegingen en reflexen, als dood ternederliggen, daarna begint het weder te respireeren, de reflex-bewegingen keeren in de extremiteiten in omgekeerde volgorde terug, als zij waren verdwenen en daarna komen de willekeurige bewegingen weder tot den norm. De

grootere giften werken intensiever, en hierbij treden dadelijk de verlamningsverschijnselen op. De prostratie kan 3—4 dagen duren, alvorens het dier weder tot den normalen toestand is teruggekeerd. Na doodelijke giften (0,04) toont de sectie buitengewone overvulling van 't veneuse stelsel en van 't hart, vooral van de voorkamers.

De functie van het hart bleef bij kleine giften onveranderd, bij gemiddelde giften werden de frequentie en sterkte der contractie verminderd, grootere giften deden dit duidelijker zien, terwijl eerst de ventrikel en later de atria 't sterkst in dezen zin werden aangedaan. Nog grootere letale giften deden het hart in diastole stilstaan. De N N Vagi werden door gemiddelde giften volkomen verlamd, terwijl kleinere geen invloed schenen te hebben op de prikkelbaarheid der stremmende vezelen.

De respiratie was bij kleine giften niet veranderd, gemiddelde giften gaven respiratie-frequentie met dieper inhaleeren, terwijl groote giften een oogenblik versnelling der respiratie en daarna stilstand gaven; grootere giften veroorzaakten verlangzaming met daarop volgende stilstand, welke 6—12 uren en zelfs 2—3 dagen kan aanhouden. Deze ademhalingsstilstand treedt vroeger op dan alle andere verlamningsverschijnselen en komt ook weer spoediger terug. Dikwijls zag hij ook na gemiddelde giften het Cheyne-Stoke's verschijnsel optreden.

De pupil was niet altijd verwijd bij de kleinere

giften, daarentegen constant bij de grootere, terwijl de werking zich ook langer deed gevoelen; de verwijding was geen maximale.

De invloed op de bloedvaten deed zich zien bij gemiddelde giften, waarbij de periphere arteriën (zwemvlies en tong) eenige mikromillimeters vernauwen, eenige minuten na de injectie.

De dwarsgestreepte spieren werden niet aangedaan.

Kleine giften verhoogden, gemiddelde giften verminderen de reflexen, terwijl groote giften deze totaal opheffen. Om de storende willekeurige bewegingen der dieren te elimineeren werden deze gedecapiteerd. De huid-reflexen werden nagegaan op tactiele, chemische en electrische prikkels; terwijl hij tevens de reflex-prikkelbaarheid der zenuwstammen op den electrischen stroom bij de verschillende doses Cocaïne naging en dezelfde resultaten bij de prikkelbaarheid der zenuwstammen verkreeg, die hij bij de huid-reflexen had gevonden, waarbij tactiele, chemische electrische huidprikkelers in deze volgorde eerst verhoogd, daarna verminderd werden, dan verdwenen, zoodat het langste de electrische prikkelbaarheid van den zenuwstam zelve bestaan bleef, die wel vermindert doch nimmer volkomen verdwijnt.

Het meest volkomen en het eerst verlamt de Cocaïne de sensibele zenuwuiteinden en daarna de sensibele zenuwstammen. De prikkelbaarheid der motorische vezelen neemt ook af, doch niet in die mate. Wanneer de *art. illiaca communis* aan eene zijde onderbonden

werd, trad de reflex-verlammende werking der Cocaïne later op aan de onderbonden extremiteit.

De proeven op warmbloedige dieren werden gedaan bij konijnen, honden, katten en duiven, waarbij bleek dat deze minder gevoelig voor de Cocaïne zijn dan de koudbloedige, en van de eerstgenoemde de vleeschetende gevoeliger zijn dan de plantenetende.

De kleinste en grootste giften, per kilo dier, waren voor konijnen 0,015—0,10, voor honden 0,005—0,02; bij deze dieren was tevens een groot individueel verschil. Bij katten vertoonde zich een nog grootere gevoeligheid, de kleinste gift, waarbij zeer duidelijke vergiftigingsverschijnselen optraden, bedroeg 0,005 per kilo, terwijl 0,02 gr. per kilo de letale gift was. Bij duiven veroorzaakte 0,09 gr. p. kilo sterke vergiftigings symptomen, doch deze dieren kwamen toch na deze dosis tot de norma terug. Bij honden nam v. Anrep veranderingen waar in hun psychische voorstellingen. Hij verkreeg den indruk alsof het dier gezichts- en gehoorshallucinaties had. In dit stadium vond hij tevens verhoogde reflexen, sterke vermeerdering van harts- en ademhalingsfrequentie, slingerbewegingen met den kop, zwembewegingen met de extremiteiten en de onmogelijkheid om 't evenwicht te behouden, krampen en onophoudelijk onregelmatige spiercontractiën. Hierna kwam vermindering in de reflex-prikkelbaarheid; letale dosis paste hij hier niet toe. Bij konijnen vertoonde zich

het beeld der cocaïnevergiftiging bij eene dosis van 0,015—0,022 per kilo, in 't begin, onder constante onbewegelijkheid van het dier, die eenige minuten aanhield; daarna volgden symptomen van opgewektheid, gekenmerkt door loopen en groote sprongen, die 15 à 20 minuten voortduren, waarna het dier weder tot rust kwam en dan op nieuw begon te loopen; de pauzen van rust werden grooter, die van beweging kleiner, totdat het dier na 1 à 2 uren weder normaal was. Grootere giften gaven in 't begin dezelfde verschijnselen, doch spoedig begon het dier te beven, de ademhaling werd sneller, en de achterextremiten bleken, verlamd te worden; later ook de voorste extremiten.

Het dier blijft onbeweeglijk een poos op den buik liggen om dan terzijde te vallen. Thans begint het dier over het geheele lichaam sterk te beven, toont kauwbewegingen, snorkt, en in de achterextremiten treden samentrekkingen op; van tijd tot tijd vertoont het dier zwembewegingen en algemeene klonische krampen. Na 2—3 uren is het dier weder normaal. Eene grootere dosis doet deze verschijnselen in nog sterker mate zien en sneller komt de verlamming der achterextremiten tot stand. De krampen krijgen een tetanisch karakter. Karakteristiek treden ook altijd de kauwbewegingen, de slingerbewegingen van den kop en de zwembewegingen op. Geeft men de letale dosis, dan sterft het dier onder heftige krampen en verlamming der

respiratie. Het hart pulseert nog eenige minuten na de autopsie. De langdurige slingerbewegingen van den kop bij alle warmbloedigen, de blijkbare bezwaren om hun evenwicht te behouden, het afwezig zijn van coördinatie (vooral bij duiven) deed von Anrep de hypothese stellen, dat de verhoogde bloedsdrukking, die immer bij cocaïne-vergiftiging optreedt, veranderingen in de drukking van de endolymphe in de canales semicirculares zou veroorzaken, en dat deze verandering prikkelend zou inwerken op de uiteinde van den Nervus acusticus en, langs reflectorischen weg, deze symptomen zou veroorzaken.

Doorsnijding van het ruggemerg aan de grens der medulla oblongata deed de krampen momentaan uitblijven. Werd het ruggemerg daar ter plaatse vóór de Cocaïne-vergiftiging doorgesneden, dan bleven de krampen geheel uit. Doorsnijding van 't ruggemerg aan den 6^{den} borstwervel verhinderde het optreden der krampen slechts aan de achterste extremiteiten, terwijl de reflex-prikkelbaarheid op electrische huidprikkelers alsdan zeer was verhoogd. v. Anrep besloot hieruit, dat Cocaïne voornamelijk op de medulla oblongata werkt en dat tevens de medulla er door aangedaan en het reflex-geleidend vermogen er door verhoogd wordt.

Bij warmbloedigen werd de pupil, zoowel bij plaatselijke aanwending als bij injectie, verwijd.

De huidtemperatuur steeg bij acute vergiftiging, terwijl de temperatuur, in 't rectum gemeten, 0,5—

1° C. daalde; gedurende de krampen werd de temperatuur hooger. Vóór den dood daalde de temperatuur sterk.

De ademhaling werd bij de kleinere giften steeds meer frequent; middelmatige deden het Cheyne-Stoke's verschijnsel zien, grootere giften gaven dyspnoë en volkomen verlamming. De invloed op het hart was bij kleine doses gelijk nul, gemiddelde gaven sterke hartsfrequentie; bij honden was dit het duidelijkst. De pols-curve bleef den normalen vorm behouden. Groote giften gaven vertraging van pols, en de hartscontractien kwamen langzaam tot stand. Volkomen stilstand van het hart werd door Cocaïne niet veroorzaakt. Suiker en eiwit zag hij in de urine slechts dan optreden, wanneer er krampen waren voorafgegaan, doch niet in al de gevallen. De hoeveelheid gesecerneerde urine bleef normaal.

De secretie der slijmvliezen verminderde. De peristaltiek der darmen nam zeer toe bij kleine giften. Hij zag eerst de darmvaten belangrijk nauwer worden, zoodat de darmen bleek werden; daarna kwam verhoogde peristaltische beweging. Groote giften gaven, na eene kortdurende peristaltische beweging, verwijding der vaten en overvulling met veneus gekleurd bloed.

De bloedsdrukking stijgt; slechts eene zeer groote gift brengt een snel zinken der bloedsdrukking teweeg.

De NN. Vagi worden reeds bij gemiddelde giften verlamd.

De Cocaïne-dood bij warmbloedigen is afhankelijk van de verlamming der respiratie.

Verder deed hij proeven, om te zien welke symptomen de chronische Cocaïne-vergiftiging zou geven, doch hierbij kwamen slechts negatieve resultaten tevoorschijn. Evenzoo waren de vergelijkende proeven met verhongering.

De werking der Cocaïne bij injectie en bij het inbrengen in den maag bleek dezelfde, mits bij de laatst genoemde applicatie de gift drie tot vier maal grooter was.

In het jaar 1883 deed Dr. Theodor Aschenbrandt⁴³⁾ eenige klinische waarnemingen gedurende de wapenoefeningen in den herfst van dat jaar, met Cocaïn. muriat. uit de fabriek van Merck in Darmstadt. Hij wilde met deze proeven het bewijs leveren, dat Cocaïne het bestanddeel is, dat werkelijk de wonderlijke eigenschap bezit, waarvan Mantegazza, Moréno, Mais, Unannue, v. Tschudi, e. a. verhalen. Hij experimenteerde op gezonde mensen, soldaten, die vele vermoeienissen van allerlei aard hadden te doorstaan en zich niet bewust waren dat zij werden geobserveerd en Cocaïne ontvingen, opdat hij zuiver objectieve resultaten zou verkrijgen. Hij had oplossingen van 1 % en 5 %, waarvan hij 15—20 druppels

⁴³⁾ Die physiologische Wirkung und Bedeutung des Cocain. muriat. auf den menschlichen Organismus, in het Deutsche medic. Wochenschr. No. 50. 1883.

toediende pro dosi tot 0,020 gr. Cocaïne pro diëe. De zes proeven, die hij mededeelt, komen hierop neer, dat de personen, die, 't zij door vermoeienis der marsch, 't zij door diarrhoëaen, niet meer in staat waren te volgen, door het gebruik der Cocaïne zich krachtig en aangenaam gevoelden, en zonder eenig nadeel weder bereid waren op marsch te gaan. Hijzelf gebruikte Cocaïne na een vermoeienden dag en slapeloozen nacht te hebben doorgebracht, waarna hij den geheelen dag moêheid, honger, dorst noch slaap gevoelde; eerst laat in den namiddag van dien dag at hij. Verder deelt hij mede, dat een soldaat, die een ernstige wond in het aangezicht had bekomen en over groote pijnen klaagde, ophield met klagen na het gebruik der Cocaïne.

Ten opzichte van de werking der Cocaïne op het menschelijk organisme, moet nog volledigheidshalve gewezen worden op een geval van vergiftiging, medegedeeld en beschreven door Ploss⁴⁴⁾. Een apotheker had 25 gr. van eene kristallijne substantie uit twee pond cocabladen verkregen, en gebruikte dit in een glas bier, waarna hij twee glazen brandewijn dronk. In het begin voelde hij zich zeer opgewekt, sliep daarna rustig in, om spoedig wakker te worden met een brandend gevoel in den buik en in de keel, duizeligheid, drogen mond en dorst. Pols en temperatuur

⁴⁴⁾ V a r g e s, Zeitschr. V F. II. 5 p. 222, 1863 en in S c h m i d t 's Jahrb. 1863 Bd. XX S. 181.

waren normaal, bewustzijn ongestoord. Gedurende 24 uren urineerde de patient niet. Na $\frac{1}{4}$ gr. morphium volgde spoedig beterschap. Veel waarde is aan deze klinische waarneming wel niet te hechten, aangezien de werking van alcoholica, in verband met de twijfelachtige samenstelling van deze kristallijne substantie, geene conclusie toelaat.

Uit het medegedeelde blijkt, dat omtrent de physiologische werking van de sedert de 16^{de} eeuw reeds bekende cocabladeren, en evenzeer van de in 't jaar 1860 door Niemann het eerst geïsoleerde Cocaïne, nog menige controverse bestaat. Het verschil der uitkomsten, die de proeven met cocabladeren opleverden, mag ten deele worden toegeschreven aan de veranderingen, die deze bij het drogen en oud worden vooral bij de verzending naar Europa, ondergaan. Maar ook ten opzichte van de Murias Cocaïni is het niet zeker of, vooral de vroegere onderzoekingen wel met identische praeparaten zijn verricht.

Thans wordt door E. Merck in Darmstadt een praeparaat in den handel gebracht van zeer constante eigenschappen.

Volgens de bovenvermelde waarnemingen en proeven is de mydriatische werking van de cocabladeren reeds lang bekend geweest, en ook reeds

vóór jaren was de plaatselijke anaesthetische werking gebleken.

In 1879 werd door von Anrep, destijds te Würzburg, thans te Petersburg, experimenteel aangetoond, dat deze eigenschappen toe te schrijven zijn aan het alcaloïd, Cocaïne.

Aan het slot zijner mededeeling zegt hij: „Ich „habe die Absicht gehabt nach Prüfung der physiologischen Wirkung des Cocaïns an Thieren, auch „Versuche an Menschen anzustellen; anderweitige „Beschäftigungen haben es mir bis jetzt unmöglich „gemacht, und die Thierexperimenten lassen keine „practischen Folgerungen zu; denn noch würde ich „Cocaïn als örtliches Anaestheticum und bei Melancholikern zu prüfen empfehlen”.

Maar er was nog een aanstoot noodig om de toepassing in de heilkunde ingang te doen vinden.

Toepassing van Murias Cocaïni op oogheelkundig gebied.

Op den 15^{de} Sept. 1884 zond Dr. Carl Koller⁴⁴⁾ op de bijeenkomst der Ophthalmologen te Heidelberg eenige voorloopige mededeelingen in, betreffende het verkrijgen van locale anaesthesie van het uitwendige oog, bij indruppeling van een 2% oplossing in water

⁴⁴⁾ Bericht über die 16^{te} Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft, Heidelberg, 1884.

van Cocaïnum muriaticum. Tot deze toepassing was hij gekomen, door het reeds in 1862 door Schroff waargenomen feit, dat Cocaïne het slijmvlies van den mond ongevoelig maakt. De volgende resultaten deelde hij mede:

Wanneer men eenige druppels eener 2% solutie van Cocaïnum muriaticum op de cornea van hond of konijn aanbrengt, of ook in de conjunctivazak indruppelt, zoo ziet men dat eerst lichte prikkelingsverschijnselen zich voordoen, die $\frac{1}{2}$ à 1 minuut duren, en dat daarna de cornea en de conjunctiva ongevoelig worden. Alle reflexen, die zich vóór de indruppeling, bij aanraking van cornea of conjunctiva voordoen, zijn thans verdwenen, de ongevoeligheid is volkomen en de duur hiervan bedraagt 10 minuten. Gedurende dit tijdperk kan men cornea en conjunctiva prikken, met lapis cauteriseeren en insnijden, zonder dat het dier hierop reageert. Laat men echter den humor aqueus afvloeien, of raakt men de iris aan, dan geeft het dier teekenen van pijn. Bij het ophouden der anaesthesie zag hij eene middelmatige, niet altijd even duidelijke verwijding der pupil tot stand komen. Hij paste daarna op zich zelf en anderen het middel toe. De onmiddellijke werking, na indruppeling van 1 à 2 druppels eener 2% oplossing, bestond in een gevoel van zwak branden, waarbij vermeerderde traansecretie; na $\frac{1}{2}$ minuut maken deze verschijnselen plaats voor een onbestemd gevoel van droogheid. De lidspleet van het aldus

behandeld oog vertoont zich wijder; 1 à 2 minuten na de indruppeling wordt aanraking van de cornea niet of slechts diffuus gevoeld. Zijn de reflex-verschijnselen nog niet geheel verdwenen, dan is een tweede druppel voldoende om alle sensibiliteit op te heffen. Deze toestand van volkomen anaesthesie duurt ongeveer 10 minuten, vermindert dan langzaam en is na eenige uren geheel verdwenen. De verdere functiën van het oog blijven hierbij intact. Ongeveer 20—30 minuten na de indruppeling begint de pupil zich te verwijden, welke verwijding in het eerste uur toeneemt, zoodat een middelmatige graad van dilatatie verkregen wordt. Gedurende dezen geheelen tijd blijft de pupil reageeren, zoowel op licht als bij accommodatie. Tegelijk met de verwijding ontstaat eene lichte accommodatie-parese, die echter bij inspanning te overwinnen is. Deze parese verdwijnt spoediger dan de pupilverwijding.

Op den 17 Oct. 1884 deelde Koller in de zitting van de „KK. Gesellschaft der Aerzte” te Weenen⁴⁵⁾ zijne verdere onderzoekingen hieromtrent mede.

In aansluiting met het voorgaande constateerde hij dat de conjunctiva ongevoelig wordt, ook voor temperatuursverschillen. Het onderzoek der accommodatie bij verschillende individuën deed zien, dat

⁴⁵⁾ Dr. Wittelshöfer's Wiener Med. Wochenschr. No. 43 en No. 44. 1884.

het punctum proximum een weinig verschuift. Verder zag hij ischaemie van de conjunctiva, vooral van de conjunctiva palpebrae; de duur dezer ischaemie was niet met zekerheid te bepalen. Terzelfder tijd als de anaesthesie optreedt, wordt de ooglidspleet wijder; het samenvallen dezer twee verschijnselen doet hem besluiten dat het laatste symptoom een gevolg is van het eerste; terwijl toch in den regel de wijde der ooglidspleet afhangt van meerdere of mindere prikkeling van cornea en conjunctiva.

Wanneer men om de 5 minuten indruppelt, accumuleert zich de anaesthetische werking; zoodat hij, na herhaalde applicatiën, eene gevoelloosheid verkreeg, die 20 minuten aanhield. De anaesthetische werking is eene locale; dáár het sterkst, waar de solutie het meest inwerkt. Door eene voortgezette indruppeling om de 5 minuten gedurende een half uur, met eene 5% oplossing kon hij de diepere deelen van den bulbus ongevoelig maken, zooals bleek bij sterkeren druk op het oog.

Hij verkreeg geene blijvende prikkeling of noemenswaardige ontsteking door de aanwending der Cocaïne. Na deze proeven op gezonde oogen, beproefde hij de werking op zieke oogen.

Hij stelt zich voor dat de Cocaïne tot twee verschillende doeleinden therapeutisch zal zijn toe te passen, nl. als narcoticum bij pijnlijke oogziekten, en als anaestheticum bij oogoperatiën.

De patienten met ziekten van cornea of van con-

junctiva toonden eenige minuten na de indruppeling eene merkbare subjectieve beterschap; de pijnen verdwenen en de photophobie verminderde merkelyk.

2—3 uren na de applicatie keerden deze symptomen terug. Hij verwacht dat de aanwending van Cocaïne vermindering der pijnen bij iritis zal geven, wanneer het middel gedurende een half uur om de 5 minuten wordt ingedruppeld. Op de mydriatische werking legt hij hierbij geen groot gewicht; een goede invloed is te verwachten van de vaatvernauwende werking der Cocaïne, zoodat de combinatie van Atropine en Cocaïne een gunstigen invloed op het genezingsproces zal moeten uitoefenen. Proeven hieromtrent had hij echter nog niet kunnen nemen. Hij vond dat geen pijn optreedt bij het cauteriseeren met nitras argenti van de gecocaïniseerde oogleden; daarentegen zag hij minder effect bij de aanwending van sulphas cupri.

Voortreffelyk vond hij de werking der indruppeling, als vreemde lichamen van de cornea verwijderd moeten worden; evenzoo bij tatoueren der cornea, en ook bij eene pterigium-operatie.

Verder beveelt hij het middel aan bij cauteriseeren van ulcera corneae, bij paracentese der cornea, bij discisie van cataract en bij staphyloom-operatie. Alle iridectomiën, en cataract-operatiën, die met Cocaïne waren behandeld, verliepen zonder ontstekingsverschijnselen, terwijl, wat het onpijnlijk worden der operatiën betreft, de meer of mindere gunstige

resultaten afhankelijk bleken van de wijze, waarop het middel werd aangewend. De meest bevredigende uitkomsten verkreeg hij door een half uur vóór de operatie om de 5 minuten telkens 2 druppels eener 5% solutie in te druppelen.

Ten slotte beschrijft hij een geval, waarbij, wegens *seclusio pupillae*, op beide oogen iridectomie gedaan werd, het eene met, het andere zonder Cocaïne. Bij het niet gecocaïniseerd oog werd de operatie bemoeilijkt door persen en knijpen van den patient, en was het aanvatten en afknippen der iris zeer pijnlijk. Deze bezwaren bleven uit bij het van te voren met Cocaïne behandeld oog.

Verdere Waarnemingen.

Nauwelijks waren deze resultaten van Koller door de medische wereld ontvangen, of spoedig volgden een stroom van berichten, in alle landen en in tal van tijdschriften. Spoedig bevestigde in Frankrijk Vulpian, in Amerika Dr. H. D. Noyes, (New-York) verder Königstein, L. Home, Panas en vele anderen, door proeven en waarnemingen, de waarde van Kollers mededeelingen. Hier moge de opsomming volgen van deze schrijvers, om het bewijs te leveren met welke uitgebreide belangstelling het locale anaestheticum werd begroet.

Schrijvers over Cocaïne, na 17 Sept. 1884 :

- Agnew. — The medical Record, 11 Oct '84.
Alt. — The weekly medical review.
The American Journal of ophthalmology. 15 Nov. '84.
Armaignac. — Journal de méd., (Bordeaux). 28 Dec. '84.
" " " " 4 Janv. '85.
v. Anrep. — Wratsch No. 43, 45, 46, 1884.
Ayres. — The American Journ. of Ophthalm., 15 Nov. '84.
Baas. — Klin. Monatsbl. f. Augenhlk. XXII '84.
Bader. — The Lancet Nov. p. 911 '84.
Barraquer. — Gaz. méd. cat. (Barcelona) 15 Jan. '85.
Baudry. — Concours méd. 17 Janv. '85.
Benson. — Medical Times and Gazette, 25 Oct. '84.
Bosworth. — Med. Rec. 15 Nov. p. 533.
P. Bert. — La Semaine médic. 21 Janv. '85.
Blanc. — La thérapeutique contemp. méd. et chir. 21 Nov. '84.
Blumenfeld. Deutsche med. Wochenschr. No. 50.
Bobone. — Annales d'oculistique. T XCII. '84.
Brock and Arkle. — The British medic. Journ. 6 Dec. '84.
Bull. — New-York med. Journ. 25 Nov. '84
Caudwell. — The British medic. Journ. 3 Jan. '85.
Cazin. — La Semaine médicale 7 Janv. '85.
Carreras-Arago. — Indep. med. (Mexico) 1^{or} Jan. '85.
Charpentier. — Rev. méd de l'Est. 15 Janv. '85.
Chevallereau. — La France médicale. 20 Nov. '84.
Claiborne. — New-York Med. Journ. 1 Nov. '84.
Cock. — Medical News (Philadelphia) 25 Oct. '84.
Cowell. — The Brit. med. Journ. 6 Dec. '84.
Crawford. — Lancet 6 Nov. '84.
Critchett. — The Brit. med. Journ. 6 Dec. '84.
Darier — Bulletin général de Therapeutique. 15 Nov. '84.
Deneffe et Claeys. — Le chlorhydrate de cocaïne (Bruxelles. '85.)
Doleris — La Semaine médicale 21 Janv. '85.
Dor. — Revue générale d'Ophthalm. 31 Oct. '84.

- Dubois. — La Semaine médic. 21 Janv. '85.
 Eversbusch. — Aerztliches Intelligenz. bl. '85 No. 1 en 2.
 Fränkel. — Centr. Bl. f. Gynäkologie No. 49.
 Geier. — Berlin. Klin. Wochenschr. No. 50, en 51.
 Godson. — The British med. Journ. 3 Jan. '85.
 Grasset. — Comptes rendus No 22, No. 25.
 Green. — The British med. Journ. 6 Dec.
 Grüning. — N. Y. Med. Journ. Nov. 1 p. 488.
 Gunn. — The Medical Times and Gazette 25 Oct. '84.
 Hall — N. Y. Med. Jour. Dec. p 643.
 Hartley. — The British med. Journ. 6 Dec. '84.
 Hartridge. — The Medical Times 22 Nov. '84.
 Hepburn. — Med. Rec. Nov. 15. p. 534.
 Hillischer. — Wiener Med. Wochenschr. 10 Jan. '85.
 Hirschberg. — Centr. Bl. f. prakt. Augenhlk. Oct. '84.
 Höltzke. — Klin. Monatsbl. f. Augenhlk. Dec. '84.
 Holt. — Boston Med. and Surg. Journ. Nov. 20.
 Horstmann. — Deutsch. Med. Wochenschr. No. 50, No. 51. No. 6.
 Howe. — Centr. Bl. f. prakt. Augenhlk. Oct. '84.
 Hughes. — British med. Journ. 3 Jan. '85
 Hunicke. — The American Journ. of Ophthalmology Nov. 15 '84.
 Jelinek. — Wiener Med. Wochenschr. No. 45, No. 46,
 Centralblatt f. d. Gesamnte Therapie II. Jan. '85.
 Juler. — The British med. Journ. 6 Dec. '84.
 Kirchner. — Deutsche med. Wochenschr. 22 Jan. '85.
 Knapp. — The Medical Record 25 Oct. '84.
 Königstein. — Centralbl. f. d. Gesamm. Therapie. Jan. '85.
 Allgem. Med. Centr.-Zeitung. Jahrg. L III.
 Labbé. — Gaz. hebdom. de Méd. 23 Janv.
 Laborde. — La Semaine médic. 21 Janv.
 Landolt — Archives d'Ophthalmologie Nov., Dec.
 E. Merck. — Klin. Monats-Bl. f. Augenhlk. XXII.
 Meijer. — Revue générale d'Ophtalm. 31 Oct.
 v. Millingen. — Centr. blatt. f. pr. Augenhlk. Jan.
 Minor. — The Medic. Record. 11 Oct.
 Mitchell. — New-York med. Journ. 6 Dec.

- Mivant. — The British Med. I. 6 Dec.
 Moore — The Medic. Record. 18 Oct.
 Morart. — The British Med. I. 6. Dec.
 Murell. — London med. Record No. 114. p. 516.
 Nettleship. — Medic. Times and Gaz. 25 Oct.
 Noyes. — The Medic. Record 11 Oct.
 Nïeden. — Centr.-Bl. f. pr. Augenhlk. Dec.
 Obissier. — Bul. gén. de Therap. 15 Janv.
 Oliver. — The Medic. Record 18 Oct.
 Osio. — Siglo Med. 11 Jan.
 Otis. — N. Y. Med. Journ. Dec. 6. p. 635.
 Owen. — The British Med. I. 13 Dec.
 Panas. — L'union médicale. 20 Nov.
 Journal de Pharm. Janv.
 Peek. — Med. Rec. Nov. 1. p. 494.
 Polk. — Med. Rec. Nov. 1. p. 489.
 Pollak. — The Weekly medic. Review.
 Prosjer. — The British Medic. I. 6 Dec.
 Purtscher. — Centr.-Bl. f. pr. Augenhlk. Dec.
 Reichenheim. — Klin. Monats Bl. f. Augenhlk. Dec.
 Renton. — Glasgow med. Journ. Jan.
 Reijnard. — La Semaine méd. Janv. 21.
 Riley. — The New-York med. Record 14 Dec.
 Robertson. — The British med. Journ. 3 Jan.
 Roosa. — The Medic Record. 25 Oct.
 Rouquette — Thérap. Contemp. 16 Janv.
 Schenkl. — Prager med. Wochenschr. No. 45.
 Scholer. — Centr.Blt. f. pr. Augenhlk. Jan. '25
 Schweigger — Centr.Bl. f. pr. Augenhlk. Jan.
 Sedan. — Gaz. des hôpit. 20 Janv.
 Shakespeare. — Med. News. Nov. 8 p. 508.
 Seifert. — Centr. Bl. f. die gesammte Med. No. 1.
 Sprimon. — Medicîns koje obosrenie No. 20.
 Squibb. — N. Y. Med Journ. Nov. 22.
 Teillais. — Gaz. méd (Nantes) 9 Janv.
 Terrier. — Revue de chir. No. 12.

- Terrier. — L'union médic. Nov. 25.
 Trousseau. — L'union médic. 13 Nov.
 Vigier. — Gaz Hebdom. de Méd. 2 Janv.
 Vulpian. — Comptes rendus No. 20 en No. 21.
 Journ. de Pharm. Janv.
 Weber. — Klin. Monat. Bl. f Augenhk. Dec.
 Weiss. — Wiener med. Woch. No. 1.
 Williams. — Boston Med. and Surg. Journ. Nov.
 Wilson. — Med. Rec. Nov. 22.
 Zieminske — Inaug. Diss. Dorpat. '84.

Voor een groot gedeelte bevat deze litteratuur de mededeelingen, hoe het Cocaïne-zout, door de verschillende specialiteiten aangewend wordt op de mucosae van mond, oor, neus, larynx en pharynx, urethra, vagina, rectum; 't zij met het doel operatiën onpijnlijk en het physisch onderzoek gemakkelijk te maken, 't zij om de verhoogde reflex-prikkelbaarheid te verminderen.

Ik wensch echter in dit proefschrift de cocaïne-werking meer uitsluitend te beschouwen in betrekking tot de oogheekunde.

In tegenstelling met de vele berichten omtrent de anaesthetiseerende werking der Cocaïne op zieke oogen, achten Panas⁴⁶⁾, Dr. L. Blanc⁴⁷⁾ en Dr. A. Che-

⁴⁶⁾ L'union médicale, 20 Nov. 1884.

⁴⁷⁾ La Thérapeutique contemporaine médicale et chirurgicale, 21 Nov. '84.

vallereau⁴⁸⁾ de werking der Cocaïne slechts van waarde bij gezonde oogen en in gevallen van *ulcera corneae*, terwijl zij bij granuleuse aandoeningen der *conjunctivae* of bij *pannus* de Cocaïne zonder werking vonden. Daartegenover staan de waarnemingen van Terrier⁴⁹⁾, M. L. Meijer⁵⁰⁾ e. a.

Veel verschil ontmoeten wij in de wijze, waarop de *urias Cocaïni* werd toegepast, en, in verband daarmee, verschillen dan ook de resultaten. Zoo verkreeg Panas met een 50 % solutie geen ongevoeligheid der iris, terwijl M. L. Meijer bij een 2% solutie anaesthesie der iris verkreeg, als hij eenige druppels der oplossing in de corneaalwond bracht.

Dor⁵⁰⁾ ontkent dat de Cocaïne eenig succes bij iridectomiën kan geven, doch hij wendde slechts een paar druppels eener 2% solutie aan in den *conjunctiva-zak*, en niet in de corneaalwond. De literatuur bevat een aantal mededeelingen omtrent de waarde der aanwending bij oogoperatiën, die in meerdere of mindere mate elkander weerspreken.

Evenzoo vinden wij omtrent de mydriatische werking verschillen. Terwijl b. v. A. Alt⁵¹⁾ de pupilver-

⁴⁸⁾ La France médicale 20 Nov. '84, (overgenomen uit *Annales d'oculistiques* T. XCII).

⁴⁹⁾ Revue de chirurgie N^o. 12, '84.

⁵⁰⁾ Revue générale d'ophtalmologie 31 Oct. '84.

⁵¹⁾ Experiences with the muriate of Cocaïne, (The American Journal of ophtalmology, 15 Nov. 1884).

wijding bij Cocaïne-applicatie grooter vindt dan bij die van Atropine, en met hem vele Amerikaansche ophthalmologen, staan daartegenover anderen en ook Koller, die weinig gewicht hechten aan deze mydriatische werking. De tegenspraak, die men ontmoet in de proefnemingen omtrent den invloed op de accommodatie, is ook niet gering. Meijer vindt de accommodatie-stoornis van weinig beteekenis; Dor nam belangrijke accommodatie-stoornis waar, zoodat het punctum proximum van een emmetroop van 10 cM. tot op 16 cM. verplaatst werd. Hirschberg⁵²⁾ vond geene stoornis der accommodatie, evenmin als Dr. H. Hölzke⁵³⁾, die het Cocaïne-zout in 0,02 % sublimaat-oplossing gebruikte.

De opsomming der verschillende schrijvers, die zich aan deze of gene zijde, ten opzichte dezer verschillen van inzichten hebben geschaard, zou menige bladzijde vullen.

Panas ging na tot hoever de ongevoeligheid na indruppeling zich uitstrekte, en vond de grens aan den achterrand van den limbus der oogleden. Tevens zag hij dat het epithelium van de cornea een troebel aanzien verkreeg. Van dit verschijnsel vinden wij ook melding gemaakt bij W. Hunicke⁵⁴⁾. Volgens hem schijnt de cornea droog te worden, zoodat de zuiver-

⁵²⁾ Centralblatt für prakt. Augenhk. Oct. '84.

⁵³⁾ Klin. Monatsblätter. f. Augenhk. Dec. '84.

⁵⁴⁾ Application of Coc. hydrochlor. (American Journal of ophthalmology. 15 Nov. 1884).

heid der reflexiebeelden vermindert. A. Alt beweert dat dit verschijnsel moet worden toegeschreven aan eene vettige zelfstandigheid, die hij op de met Cocaïne bevochtigde oppervlakte waarnam, terwijl A. Weber⁵⁵⁾ het troebel worden der cornea toeschrijft aan stofdeeltjes, die door de ongevoeligheid daarop blijven hangen. Mij komt het voor dat de vermindering der traanafscheiding bij anaesthesie het verschijnsel verklaart.

Betreffende de werking der Cocaïne op de bloedvaten en het steeds waargenomen verschijnsel, dat bij indruppeling de conjunctiva blanker wordt, verdient vermelding hetgeen M. L. Meijer, A. Weber en A. Alt hieromtrent zeggen. Meijer zag met het ophthalmoscoop dat de vaten in den fundus van het oog zich vernauwden, en tevens bleeker worden van de conjunctiva, afname van secretie en vermindering van tensie; Weber toonde daarenboven eene daling der temperatuur aan van $1,5^{\circ}$ C.; hij zag ook na herhaalde indruppeling een gevoel van droogheid ontstaan, die zelfs de beweging der oogleden bemoeilijkte. Alt deelt mede dat hij bij cataractoperatiën, wanneer 't oog vooraf met Cocaïne is behandeld, de expulsie der lens moeilijker vindt, eene waarneming die ook door Knapp⁵⁶⁾ wordt aangegeven. Alt vestigde hierop aldus de aandacht: „the drug has an undoubted effect

⁵⁵⁾ Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Dec. 1884.

⁵⁶⁾ The Medical Record Vol. 25, No. 17, 1884.

„upon the nerves of the blood-vessels. This is „shown bij the loss of elasticity the eye shows, when „cocaïnized, *rendering the expulsion of a cataract more „difficult*, and bij the decidedly reduced bleeding in „operations, under the anaesthetic influence of „cocaïne”.

Bij de cataract-operatiën, die ik gezien heb, kwam de lens gemakkelijk door dezelfde manoeuvres, die bij chloroformnarcose toegepast worden. Maar wel ontbreekt het knijpen der oogleden, hetgeen, bij pijnlijkheid, de lens — somtijds zelfs met glasvocht — naar buiten drijft.

Alt en Adolf Weber vermelden beiden, dat de contractie der pupil, die bij het afvloeien van den humor aqueus pleegt op te treden, veel minder wordt, waar Cocaïne is ingedruppeld. Alt zegt hieromtrent „This seems to me to be a further proof, „that Cocaïne has a direct influence upon the nerves „of the blood-vessels”.

Weber beveelt ook met het oog op dit feit, de Cocaïne bij cataract-operatiën aan, en vleit zich dat de iridectomie nu minder noodig zal worden:

„Vielleicht werden auch jetzt die Fälle häufiger, wo die Iredectomie, nun vollständig ausfallen kann.”

Weber vond met den tonometer verminderde spanning van den bulbus na aanwending van Cocaïne. Hij wijst op het belang, dat men thans het instrument op cornea en sclera kan appliceeren, zonder dat er eenige reflectorische contractie volgt.

Ook M. L. Meijer nam vermindering der tensie waar, en meent dat misschien daardoor de bemoeijiking van de expulsie van lens of lensresten kan verklaard worden. Naar mijne meening zal de verminderde tensie voor een groot deel zijn toe te schrijven aan vermindering in drukking van oogleden en oogspieren op den bulbus, bij het uitblijven der reflectorische spiercontractie. Vernauwing der bloedvaten en het drooger worden van het uitwendige oog zullen intusschen, tenminste bij voortgezette inwerking, niet zonder invloed hierop blijven.

Weber stelt de vraag hoe de mydriatische werking der Cocaïne te verklaren.

Dat het geen paralyse is van de circulaire spiervezelen der iris, acht hij duidelijk, omdat de verwijde pupil op licht en convergentie blijft reageeren. Eerder acht hij de verwijding afhankelijk van eene werking op radiaire irisvezelen, en vindt in het verschijnsel een nieuw bewijs, dat er een actief dilatatorisch apparaat bestaat.

Als bewijsgrond hiervoor voert hij aan, dat eene door atropine of oculomotorius-degeneratie verlamde iris, na indruppeling van Cocaïne zich nog verder verwijdt, zoo als dit ook gezien wordt, als men na mydriasis, door atropine verkregen, den hals-sympathicus prikkelt.

De door Pilocarpine of Eserine gecontraheerde pupil, zag hij door Cocaïne weder tot de norm terugkeeren. De antagonistische werking van Pilocarpine en Cocaïne equivaleert, volgens Weber, als de

hoeveelheden in de verhouding van 1 : 4 worden gebruikt; terwijl de verhouding van Eserine tot Cocaïne 1 : 25 à 30 bedraagt. Druppelt men eene dezer mengsels in het oog, dan blijft de pupil op de normale wijde. Werd eene bepaalde hoeveelheid van het Pilocarpine-Cocaïne mengsel (6 druppels) met tusschenpoozen van 6-10 minuten in de conjunctiva zak gebracht, dan verkreeg hij bij emmetropen eene myopie van 7—8 D., welke myopie 2 uren aanhield. Hij voegt er bij, dat het voor militaire artsen van belang is te weten, dat men dus kunstmatig myopie zonder myosis kan teweeg brengen; en hij laat met het oog hierop volgen: „Hoffentlich benutzt nicht eine „unbefügte Feder die Thatsache zu einer Expectoration in den Tagesblättern!“ Alléén het niet reageeren der pupil op licht verraadt dan het verschil met ware myopie.

Het wijder openstaan der ooglidspleet na de indruppeling, brengt Weber terug tot prikkeling van den Sympathicus, die de gladde spiervezelen verzorgt, welke in den musc. levator en aan den tarsus aanwezig zijn.

V. Millingen⁵⁷⁾ zag Eserine spoediger werken bij gecocaïniseerde oogen, en verbindt hieraan het betoog dat Cocaïne niet op de elasticiteit der spierachtige elementen inwerkt, maar dat circulatie stoornissen deze Cocaïne-werking verklaren.

⁵⁷⁾ Centralbl. f. pr. Augenhilk. Jan. '85.

Hirschberg meent op grond der volgende proef te mogen aannemen dat Cocaïne de uiteinden van den N. Sympathicus prikkelt. Bij eene kat werd aan den hals deze zenuw doorgesneden. Behalve de gewone pupilvernauwing zag hij een deel der cornea door de membrana tertia bedekt worden. Indruppeling van Cocaïne gaf toen eene meerdere verwijding der pupil en retractie van het derde ooglid. Ook Höltzke nam vermeerderde verwijding waar, door indruppeling, nadat de N. Sympathicus was doorgesneden. Schöler⁵⁸⁾ zag deze meerdere mydriasis door gelijktijdige werking van doorsnijding en indruppeling niet optreden, en constateerde dat ook daarbij de pupil op licht blijft reageeren.

In de opvolging der symptomen, die door indruppeling worden te voorschijn geroepen, vindt Hirschberg aanleiding te betoogen dat de Cocaïne op het peripherische gedeelte der zenuwen inwerkt: *'t eerst* toch treedt de gevoelloosheid der oppervlakkige weefsels op, *dan* het opensperren der oogleden en de ischaemie, *'t laatste* de mydriatische werking. De oplossing schijnt dus, door diffusie in de weefsels en den humor aqueus indringende, langzamerhand op zijn weg dieper liggende zenuwuiteinden aan te doen.

⁵⁸⁾ Centr.blitt. f. pr. Augenhk. Jan. '85,

Eigen waarnemingen.

De werking van murias Cocaïni op het oog werd het eerst door mij gezien op den 15^{den} October 1884, toen Prof. Snellen op zijn college eene 5% oplossing bij een konijn indruppelde. Dadelijk werden de verschijnselen duidelijk waargenomen: anaesthesie van cornea en conjunctiva, bleek worden der conjunctivae, verwijding der ooglidspleet, en wijder worden van de pupil.

Sedert was de Cocaïne een der veelvuldigst gebruikte therapeutica op de oogheeskundige kliniek.

Dagelijks hadden wij gelegenheid, bij grootere en kleinere operatiën, het nut der aanwending te constateren. Bij verwijdering van vreemde lichamen, bij tatouëeren, wordt de manipulatie en voor patient en voor arts veel gemakkelijker. Bij het sondeeren der traanwegen worden de sondes met Cocaïne en Vaseline, 1 op 10, ingewreven. Maar vooral bij cataract-operatie bleek de aanwending een onschatbaar voordeel op te leveren. Het was toch vroeger steeds een punt van ernstige overweging of men bij extractie van cataract al dan niet zou narcotiseeren. Aan de eene zijde, zonder narcose, het gevaar van knijpen en storende bewegingen van den angstigen lijder, aan de andere zijde, bij narcose, het gevaar voor braakbewegingen, bij en na de operatie, waarbij, behalve het nadeel der aan het braken gebonden bewegingen van het hoofd, ook het gevaar dat de

contenta van maag en mond met de wondvlakte in contact kunnen komen.

Ik heb gelegenheid gehad eene reeks van extractiën te zien, waarbij na indruppeling van murias Cocaïni 5%, de patient, die angstvallig om chloroform gevraagd had, verklaarde geen pijn te gevoelen, terwijl het blijkbaar hoegenaamd geen moeite kostte de oogen rustig te houden en het knijpen na te laten. Vooral het reinigen van de wond en het verwijderen van lensresten uit het pupilvlak, kan zooveel meer ongestoord geschieden. Maar er blijkt hier nog een voordeel, hetgeen niet minder hoog is aan te schrijven. De conjunctivae worden bleeker en zeer stellig geeft het maken van de corneaalsnede minder, ja veelal geene bloeding.

Ook indien chloroform-narcose wordt aangewend, pleegt Prof. Snellen Cocaïne in te druppelen, eensdeels om de mindere bloeding, ten andere opdat de narcose niet door pijnlijke aanraking van het oog te vroeg gestoord worde.

Ook de strabismus-operatie wordt gemakkelijker verdragen onder aanwending van Cocaïne. We overtuigden ons herhaaldelijk dat de oplossing ongestraft en met goed gevolg in de wond onder de conjunctiva kan aangebracht worden. Natuurlijk blijft de drukking op den bulbus b. v. met de haken gevoelig, maar zulks kan gemakkelijker vermeden worden nu de conjunctiva ongevoelig is.

Bij eene extirpatio bulbi werden, onder voortdurende

indruppeling van Cocaïne, de conjunctivasnede en alle tenotomiën zonder merkbaren hinder bewerkstelligd; — alleen bij het doorsnijden van den opticus met de ciliairzenuwen ontstond eene kortstondige, maar heftige supraorbitaalpijn.

Niet alleen bij operatiën, ook als therapeuticum levert de Cocaïne groote voordeelen op. Herhaaldelijk bleek het nut bij episcleritis. Den 18^{de} Nov. meldde zich een patient aan, met heftige pijnen in het rechter oog. Reeds sedert 10 jaren had hij herhaaldelijk aanvallen van episcleritis gehad, die onder indruppeling van Atropine, aanwending van drukverband, inspuiting van Morphine, vooral ook na inwendig gebruik van groote doses Salicylas Sodae, spoediger of langzamer, ten slotte waren geweken. Aan de boven-buitenzijde was eene lichte sclerectasie nagebleven. Nimmer had hij een aanval van episcleritis met zoo hevige pijn gehad als thans; hij kwam steunende binnen. Na eene indruppeling van 5 % was na ééne minuut de pijn geheel verdwenen, en onder voortgezette indruppeling, telkens als zich weder eenige gevoeligheid voordeed, verminderde de injectie en was de aanval binnen twee dagen geëindigd. Bij het verder verloop bleek dat het wenschelijk was tevens een vochtig verband aan te wenden, omdat het drooger worden, hier vooral, een onaangenaam gevoel veroorzaakte.

Verder hebben wij groot nut gezien van de

urias Cocaïni in gevallen van keratitis met krampachtig knijpen der oogleden, hetgeen te meer schadelijk werkt als tevens de ooglidsranden ziekelijk zijn aangedaan.

In sommige gevallen heeft de behandeling van oogziekten zich uit te strekken tot de nasopharyngiaalholte. Het zijn de zoogenaamde scrophuleuse ziekten en vooral het trachoma folliculare, waar, zooals we aan het Gasthuis voor Ooglijders alhier dikwijls gelegenheid hadden op te merken, herstelling van het conjunctivaal-lijden dikwijls eerst dan wordt verkregen, als gelijktijdig de overeenkomstige ziekelijke aandoeningen van de slijmvliezen der nasopharyngiaalholte behandeld worden. Deze behandeling en het onderzoek der holte bleek veel gemakkelijker, als vooraf de vlakte met eene solutie van mur. Cocaïni bestreken werd.

Zelf heb ik getracht de werking der Cocaïne na te gaan, en voor zooverre mogelijk, physiologisch te verklaren.

Daar, waar deze verklaring onzekerheid overlaat, achtte ik het van belang de opvolging, de duur en het verloop dier verschijnselen zoo nauwkeurig mogelijk te constateeren.

Ik heb daarom oplossingen van verschillende sterkte aangewend, bij dieren, bij mij zelven en bij eenige mijner medestudenten. Voor de bereidwilligheid, waarmede zij zich voor deze niet altijd aan-

genome proeven beschikbaar hebben gesteld, breng ik hen hier mijnen oprechten dank!

Achtereenvolgend wensch ik mijne bevindingen mede te deelen betreffende de volgende verschijnselen:
 de anaesthesie,
 de verdere werking op cornea en conjunctiva,
 het opensperren der oogleden,
 de mydriatische werking.

De anaesthetiseerende werking wordt in den regel voorafgegaan door een prikkelend brandend gevoel. Dit bracht mij tot de vraag of er misschien een weinig vrij zuur in het praeparaat aanwezig kon zijn, te meer, daar de oplossing in den regel eene zure reactie vertoont. De reactie met methyl-aniline violet wijst dan ook, met groote waarschijnlijkheid, op het aanwezig zijn van eenig vrij zoutzuur.

Ik loste daarom eene hoeveelheid murias Cocaïni in chloroform op, waarbij eene bruine kleur ontstond. Na uitdamping onder eene klok met natronkalk, en daarna drooging bij eene temperatuur van 60° à 70° , verkreeg ik een kristallijn zout, waarvan de oplossing genoegzaam neutraal was.

Maar ook hiermede ontstond hetzelfde brandend gevoel, zoodat dit wel niet aan de zure reactie is toe te schrijven.

Misschien zal deze prikkelende werking samenhangen

met het chemisch proces, dat in het zenuwweefsel moet plaats grijpen om de anaesthesie tot stand te brengen.

Ééne minuut na aanwending van een druppel eener 3 % oplossing heeft het prikkelend gevoel plaats gemaakt voor duidelijke gevoelloosheid van cornea en conjunctiva. Aanwending van een tweede druppel geeft dan geene nieuwe prikkeling. De anaesthesie bereikt in den regel haar maximum na drie minuten, bij sommigen eerst na 8 à 10 minuten, en vermindert dan spoedig. Den langsten duur der anaesthesie verkreeg ik door herhaalde aanwending, gedurende $\frac{3}{4}$ uur, van eene 2 % oplossing, waarbij deze nog 35 minuten daarna duidelijk was aan te toonen.

Ik vond de werking genoegzaam gelijk bij den mensch, den hond, de kat, het konijn, de duif.

Bij kikvorschen treedt zij echter sneller op.

Zoowel bij den mensch als bij verschillende dieren komen individueele verschillen voor. De werking is in het oog springend minder, dáár waar traanafscheiding bestaat. Bij gelijktijdige prikkeling met ammonia-dampen verminderde de werking. Sterke soluties geven geene evenredig sterkere werking. Wel veroorzaken zij meerdere prikkeling en traanafscheiding, welke laatste dan ook zal medewerken tot deze onevenredigheid. In het algemeen is voor een gezond oog eene 2 % oplossing wel het doelmatigst. Bij verhoogde traanafscheiding is eene sterkere oplossing noodig.

In verband met den hoogen prijs verdient in vele gevallen, in plaats der waterige oplossing, de aanwending in vaseline of in gelatine-plaatjes aanbeveling. Deze geeft minder verlies en langere inwerking.

Kan ook de iris ongevoelig gemaakt worden? Proeven op dieren gaven mij hieromtrent geene vaste overtuiging. Bij operatiën, iridectomie en extractie der lens, scheen mij zulks wel toe, vooral, wanneer na het maken der wond, nog een druppel werd aangewend.

Om na te gaan in hoeverre eene oplossing door de intacte cornea diffundeert, keerde ik de proef om, en bracht ik de oplossing binnen het oog. Aanvankelijk kreeg ik de gewone verschijnselen van anaesthesie; maar het was mogelijk dat een deel der oplossing bij het terugtrekken van het spuitje in de conjunctiva zak was gekomen. Ik richtte daarom een tweede proef op de volgende wijze in: bij een konijn spande ik het onderooglid bovenwaarts en bracht nu den tubus van het spuitje door de huid langs den orbitaalrand zoover mogelijk naar achteren in de sclerotica. Alvorens te spuiten overtuigde ik mij dat de tubus buiten de conjunctiva zak was gebleven.

Ik verkreeg toen geene anaesthesie van cornea of conjunctiva.

Op dezelfde wijze bracht ik door eene huidwond eenig droog Cocaïne-zout in het subconjunctivaal celweefsel, zonder dat dit met de vrije oppervlakte van conjunctiva en cornea in aanraking kon komen.

Deze proef leerde mij, dat hierbij de anaesthesie zich bepaalde tot het conjunctivaal-weefsel in de onmiddellijke nabijheid van de aanwending, maar dat de cornea en conjunctiva bulbi gevoelig bleven.

Om meer langdurige inwerking te verkrijgen bracht ik ongeveer 10 milligr. Cocaïnum purum, dat zooveel minder oplosbaar is, op de cornea van een konijn. De anaesthesie duurde hierbij ongeveer een uur, terwijl bij eene zelfde hoeveelheid van het cocaïne-zout in substantie, de anaesthesie reeds binnen 20 minuten verdween.

De geringe werking, die verkregen wordt bij het inbrengen in het oog, waarbij de oplossing in contact komt met de stammen der ciliairzenuwen, bewijst ook dat de werking niet op de zenuwstammen, maar op de uiteinden der zenuwen plaats vindt. Van welken aard de chemische werking hier is blijft onopgelost. Ik trachtte microscopisch na te gaan of eenige coagulatie van levend protoplasma zoude te zien zijn, maar tot hiertoe waren de uitkomsten negatief. Versch epiteliüm uit de keelholte van een kikvorsch, dat in vocht zijne trilhaarbeweging lang behoudt, bleef onveranderd voorttrillen bij toevoeging van murias Cocaïni.

Als *verdere werking op de conjunctiva*, trekt het eerst de aandacht de ischaemie. Na indruppeling ontstaat gelijktijdig met de ongevoeligheid meerdere bleekheid van het bindvlies. De zichtbare conjunc-

tivaal-stammen worden smaller, ja verdwijnen soms gedeeltelijk voor het bloote oog.

Met het focaal-microscoop van Liebreich nam ik waar, dat bij den mensch de kleinere vaten in de conjunctiva, na indruppeling, minder in aantal en tevens onduidelijker werden gezien dan vóór dien tijd.

Met het ophtalmoscoop kon ik *vóór en na* indruppeling geen verschil constateeren in het lumen der chorioïdeaalvaten bij albino konijnen.

Bij episcleritis werden de diep gelegen vaten tijdelijk bleeker. Bij operatiën bleek herhaaldelijk dat insnijding van de conjunctiva minder bloeding veroorzaakte. Dit is mede een reden waarom, ook indien chloroformnarcose aangewend wordt, toch ook Cocaïne aanbeveling verdient; maar het voorname doel hierbij is, dat de narcose veel minder door gevoeligheid van het uitwendig oog wordt gestoord.

Opmerkelijk is dat de bleekheid van 't bindvlies en de anaesthesie bijna geheel gelijken tred houden.

Zoude hier misschien een oorzakelijk verband mogen gezocht worden?

Kan hier wellicht de belemmerde bloedsaanvoer door vernauwing of sluiting van de kleinste vaten eene functioneele stoornis van de gevoels-zintuig-elementen te voorschijn roepen, evenals we visus interruptus zien ontstaan op het oogenblik dat door drukking op het oog de circulatie zoodanig gestoord wordt, dat de slagaderpols zich vertoont? — De

gegevens ontbreken alsnog om deze hypothese nader uit te werken; maar ik noem ze hier, omdat het eenigermate bevreemding wekt dat hetzelfde agens op de ééne zenuwfunctie paralyseerend werkt, terwijl we voor de andere eene prikkelende werking moeten aannemen.

Een ander verschijnsel, dat blijkbaar een gevolg moet zijn van de opgenoemde, is het gevoel van droogheid. Alle irritatie geeft door reflex vermeerderde afscheiding, van anaesthesie mag men het tegengestelde verwachten; we zien de traanafscheiding dan ook verminderen, terwijl ook de ischaemie mindere functie van het oppervlakkige klierweefsel kan geven.

Bij meerdere droogte en verdamping is vermindering van de tensie van het oog waarschijnlijk, en de uitkomst bevestigt die verwachting. Na voortgezette indruppeling wordt het normale oog weeker, zoodat zulks met de vingertoppen duidelijk is waar te nemen; bij tonometrische bepaling wordt dit ook bevestigd. Ik had gelegenheid, in een geval van chronisch glaucoma, te constateeren dat de zeer hooge tensie na voortgezette indruppeling afnam. Bij aanwending van pilocarpine daalde de tensie daarop veel sneller. In twee andere gevallen was de uitkomst negatief; maar daar waren ook de myotica zonder effect.

Een ander verschijnsel, dat na aanwending van

Cocaïne in den regel de aandacht trekt, is het *opensperren der oogleden*. Het oog is verder geopend; schijnt grooter, zooals dit bij protrusie voorkomt. Van protrusie is echter, bij zoo nauwkeurig mogelijke meting, mij niets kunnen blijken. Op theoretische gronden heeft men de waarschijnlijkheid uitgesproken, dat de verklaring hiervan zou te zoeken zijn in eene contractie van de gladde spiervezelen van het ooglid. Contractie van dergelijke vezelen toch zal wel de oorzaak zijn van de ischaemie, waarschijnlijk ook van de pupilverwijding. Het kwam mij voor dat hier echter een experimenteel bewijs wordt geeischt. Ik meende dit te kunnen leveren, door te zien wat de invloed zou zijn, indien Cocaïne hypodermatisch in het ooglid wordt ingespoten. Indien de diffundeerende vloeistof op de gladde spiervezelen direct of door innervatie inwerkt, dan mag van inspuiting wel maximale werking worden verwacht. Na inspuiting, onder voorzorgen dat de vloeistof niet met de conjunctiva in aanraking kwam, kreeg ik op 24 Maart '85 bij patient N^o. 97, oud 59 jaar, die vóór 22 dagen door prof. Snellen op beide oogen geopereerd was van senile Cataract en thans een visus = $\frac{6}{12}$ en $\frac{6}{18}$ had, na inspuiting van 0,2 gr. eener 2% solutie mur. Cocaïni in het linker onderooglid en bij een tweede patient N^o. 520, oud 19 jaar, met neuritis optici en verschijnselen van tumor cerebri na inspuiting met dezelfde hoeveelheid der solutie in het linker bovenooglid, bij beiden

volstrekt geen opensperren van de oogleden, terwijl toch de zwelling van het ooglid niet van dien aard was, dat zij het verschijnsel zou doen voorbijzien. Tevens bevestigden zich deze resultaten bij konijnen.

Ik meen met Koller dat we hier geene andere verklaring behoeven dan de opheffing van reflexwerking. Bij alle irritatie van het oog vernaawt de de ooglidspleet door reflectorische spanning der oogleden. Evenals ten opzichte der traanafscheiding mag men tegengestelde werking door anaesthesie verwachten.

Het optreden en verdwijnen der verschijnselen van gevoelloosheid en van ooglidspleetverwijding vallen steeds samen.

Later optredend dan de opgenoemde verschijnselen en van langeren duur is de verwijding der pupil. Ook deze werking der Cocaïne verdient ten volle de opmerkzaamheid.

De *pupilverwijding* ontstaat ook tengevolge van plaatselijke werking van het middel, want het waterachtig vocht van het gecocaïniseerd oog, geeft na indruppeling weder verwijding.

De mydriasis is nooit volkomen. Ook bij telkens herhaalde indruppeling van sterke oplossingen, bereikt de grootte der pupil nooit de grootst mogelijke verwijding en blijft zij vernauwen onder invloed van licht en accommodatieve beweging.

Tevens doet Eserine de pupil vernauwen. Door Atropine kan altijd meerdere verwijding worden verkregen. Maar ook omgekeerd. De mydriasis door Atropine verkregen, vermeerdert door opvolgende indruppeling van Cocaïne. Uit een en ander blijkt, dat er een verschil van werking is tusschen Cocaïne en de verdere mydriatica.

Alvorens mij aan de physiologische verklaring hiervan te wagen, heb ik gemeend de werking van verschillende oplossingen en het verloop daarvan te bepalen en in curven te brengen.

Het levert eigenaardige bezwaren op om met nauwkeurigheid de grootte eener beweegelijke pupil te bepalen. Toevallige verandering van licht en elke inspanning van accommodatie brengen wijzigingen te weeg.

Vele van de verschillende methoden tot meting der pupil zijn hier niet wel aan te wenden en ook overbodig. Het is niet noodig de absolute grootte te bepalen; we wenschen den gang van toename en afname der mydriasis in zijn tijdsverloop te leeren kennen.

Na eenige voorloopige proeven bleek mij voor mijn doel voldoende de grootte der pupil te schatten door vergelijking met een reeks van zwarte schijven, zooals door Follin is aanbevolen. Ik gebruikte daartoe den fransche maatstaf voor catheters naar Charrière, waarvan de diameters telkens met $\frac{1}{3}$ m.M. toenemen. Men kan zeer goed schatten welke grootte

daartusschen is gelegen, zoodat $\frac{1}{6}$ m.M. worden onderscheiden.

Deze methode had tevens het voordeel boven meer nauwkeurige meting met samengestelde hulpmiddelen, dat de bepaling overal en ten alle tijde kan geschieden, terwijl ik toch de personen, die zich aan een onderzoek wilden onderwerpen, niet steeds op dezelfde plaats kon bijeenbrengen.

Het juiste begin der verwijding is uit den aard der zaak, niet met zekerheid te bepalen en is ook bij verschillende indruppelingen ongelijk.

Het schijnt dat de absorptie bij drooge oogen grooter wordt, waarom dan ook eene tweede indruppeling, als de traanafscheiding door de voorafgaande aanwending verminderd is, sterker werkt. Natuurlijk zal profuse traanafscheiding de werking verminderen of opheffen, omdat de solutie dan al te zeer verdund wordt.

Het effect der aanwending van één druppel eener 2^o/_o solutie werd in twintig gevallen door mij nauwkeurig waargenomen. Ik droeg daarbij zorg, telkens zooveel mogelijk een druppel van dezelfde grootte op dezelfde wijze aan te wenden.

Van de 20 waarnemingen was de gemiddelde tijd, waarop 't eerst verwijding zichtbaar was, 15 minuten. De grootste mate* van verwijding ($1\frac{1}{2}$ m.M.) werd bereikt gemiddeld na 33 minuten. Gemiddeld na 5^u 15' was alle werking voorbij.

Deze cijfers loopten echter belangrijk uiteen. Na

indruppeling eener 2% solutie gedurende een half uur, telkens om de 5 minuten, was de verwijding gemiddeld 12 minuten na de eerste indruppeling zichtbaar, bereikte de grootste diameter ($3\frac{2}{3}$ m.M.) 42 minuten na de eerste indruppeling en was eerst gemiddeld na 24 uren geheel verdwenen.

Toen ik met de indruppeling om de 5 minuten gedurende een uur voortging, kreeg ik bij de 12^{de} aanwending de grootste verwijding ($5\frac{1}{3}$ m.M.), welke ongeveer 6 uren aanhield. Na 27 uren was de pupil tot de norm teruggekeerd.

Van enkele der meest nauwkeurige reeksen van observatiën voeg ik hierbij de curven.

De gestippelde lijn duidt de wijde der pupil aan van het andere oog. Elke stip van deze lijn geeft tevens aan, de tijd waarop de waarneming achtereenvolgend telkens op beide oogen is geschied.

Uit deze curven blijkt dadelijk dat het verschil in werking van een druppel van soluties van verschillende sterkte niet veel verschilt; dat daarentegen grootere en meer langdurige mydriasis wordt verkregen door herhaalde indruppelingen.

Ter vergelijking voeg ik hierbij eene curve, verkregen door indruppeling van één druppel eener solutie van Atropinum 1 op 10.000.

Zeer frappeerde mij daarbij de vernauwing, die aanvankelijk ontstaat en die herhaaldelijk door mij werd waargenomen. Later vond ik dat dit ver-

schijnsel ook reeds vermeld is door Rossbach en Froehlich⁵⁹⁾, echter tegengesproken wordt door Krenchel⁶⁰⁾.

Ik trachtte bij dieren de werking, nog meer dan door herhaalde indruppeling, te accumuleeren en spoot daartoe eene solutie onder de conjunctiva. Ook werd, zooals bij de proeven betreffende de anaesthesie reeds is medegedeeld, murius cocaini en een ander maal cocaïnum in substantie onder de conjunctiva gebracht, in het laatste geval was de werking wel langduriger, maar niet vollediger dan bij herhaalde indruppeling der solutie. Inspuiting in de voorste oogkamer en in het glasvocht van een konijn veroorzaakten aanvankelijk vernauwing der pupil, waarschijnlijk tengevolge van de irritatie der operatie.

Eene enkele indruppeling bij den mensch gaf geene voor mij overtuigende vermindering van accommodatie. Bij mij zelven en bij anderen heb ik herhaaldelijk met den optometer van Donders het naaste punt bepaald, vóór en na krachtige en voortgezette indruppeling. Teruggaan van het naaste punt bleek mij echter hierbij voor een gedeelte afhankelijk van de pupilverwijding. Toen ik de voorzorg nam voor

⁵⁹⁾ Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Atropin und Physostigmin auf Pupille und Herz. Verhandl. der Würzburger phys. med. Geselsch. Neue Folge V Bd. en in „Pflüger's Archiv der ges. Physiol. Bd. X 1875 p. 383—464.

⁶⁰⁾ Ueber die Wirkung des Muscarins auf Accommodation und Pupille. Arch. f. Ophth. XX, I, 135—150.

het oog een plaatje te plaatsen met een ronde opening ter grootte van de oorspronkelijke pupil, bleek dat er slechts een accommodatieverlies was van 0.5 D.

Dit verlies herstelt zich, lang voor dat de pupil de normale grootte heeft herkreken. Een en ander levert een werkelijk verschil op tusschen de werking van Cocaïne en Atropine.

Bij Atropine berust de mydriasis in hoofdzaak blijkbaar op verlamming van den sphincter pupillae. Bij zwakke soluties is deze ook onvolkomen, maar bij herhaling der aanwending neemt zij toe en vertoont dan tevens parese der accommodatie, welke verschijnselen beide door Cocaïne niet in die mate kunnen worden verkregen.

Ook de duidelijke werking, die na aanwending van Cocaïne verkregen kan worden zoowel door Atropine als door Eserine en omgekeerd, duidt er op dat de Cocaïne niet in de eerste plaats op den sphincter werkt.

De vaatvernauwende werking, die op de conjunctiva duidelijk blijkt, is ook voor de iris wel te verwachten, hoewel ze bij het albinokonijn niet overtuigend blijkt, in verband met de vormverandering van de iris. Hetzelfde is het geval bij prikkeling van den n. Sympathicus, waarbij stellig vaatvernauwing plaats heeft, die de pupil doet verwijden, misschien in beide gevallen met samentrekking der radiaire vezelen, die trouwens, volgens sommigen, anatomisch niet overtuigend zijn aangetoond.

Ik stel mij voor dat sterke contractie der irisvaten

verminderde voeding van den sphincter zal moeten veroorzaken, zoodat behalve door de direkt radiair werkende contractie der vaten, ook door opvolgende vermindering van de werking der circulaire vezelen, de mydriasis toeneemt.

Men neemt aan dat de mydriatische werking van Atropine en Daturine zich daardoor onderscheiden dat bij Atropine verwijding ⁶¹⁾, bij Daturine vernauwing ⁶²⁾ der bloedvaten plaats heeft. Ik overtuigde mij dat de mydriasis door $\frac{1}{6}$ % Daturine oplossing meer volkomen is, dan door $\frac{1}{6}$ % Atropine oplossing. In het eerste geval zag ik bij konijnen geen, in het tweede wel vermeerdering der mydriasis door opvolgende aanwending van Cocaïne.

Het schijnt mij aannemelijk toe dat de vaatvernauwende werking der Cocaïne verbonden met de sphincterverlammende werking van Atropine, alsdan overeenkomt met de dubbele werking der Daturine. Volgens A. Ladenburg ⁶³⁾ is Daturine een mengsel van Atropine en Hyoscyamine: Door aanwending bij konijnen van eene geconcentreerde solutie van Hyoscyamine met Atropine zag ik dezelfde mydriatische werking, die door Daturine of

⁶¹⁾ Wegner. Archiv. für Ophth. XII, 2. p. 16.

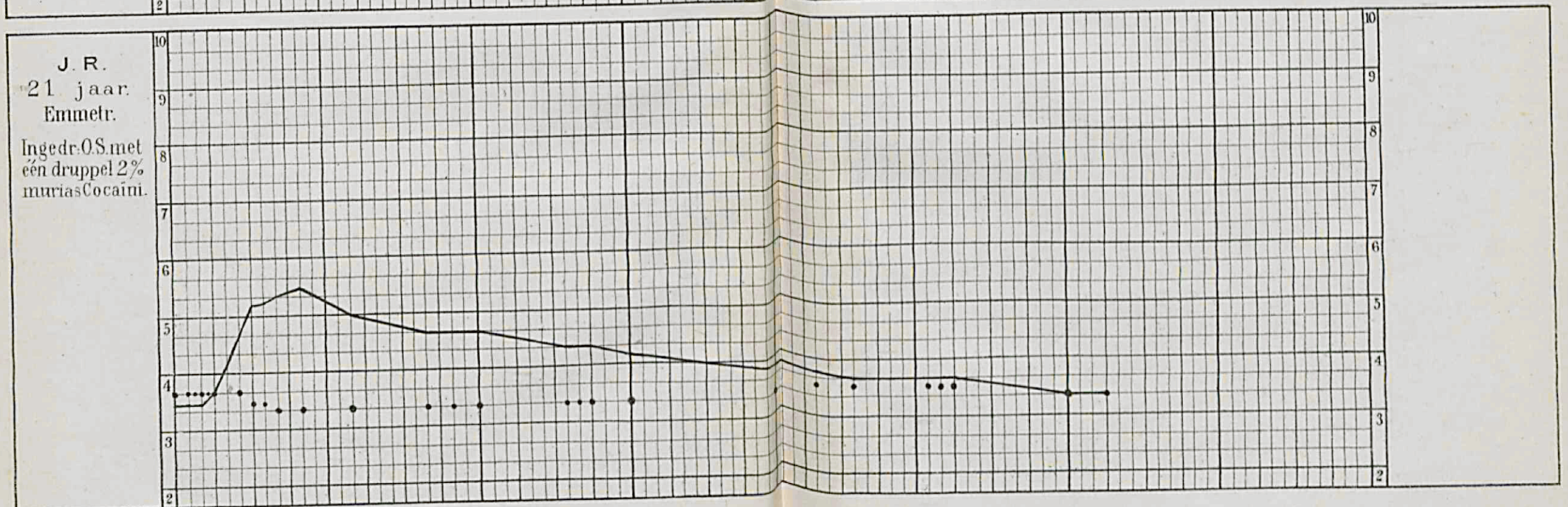
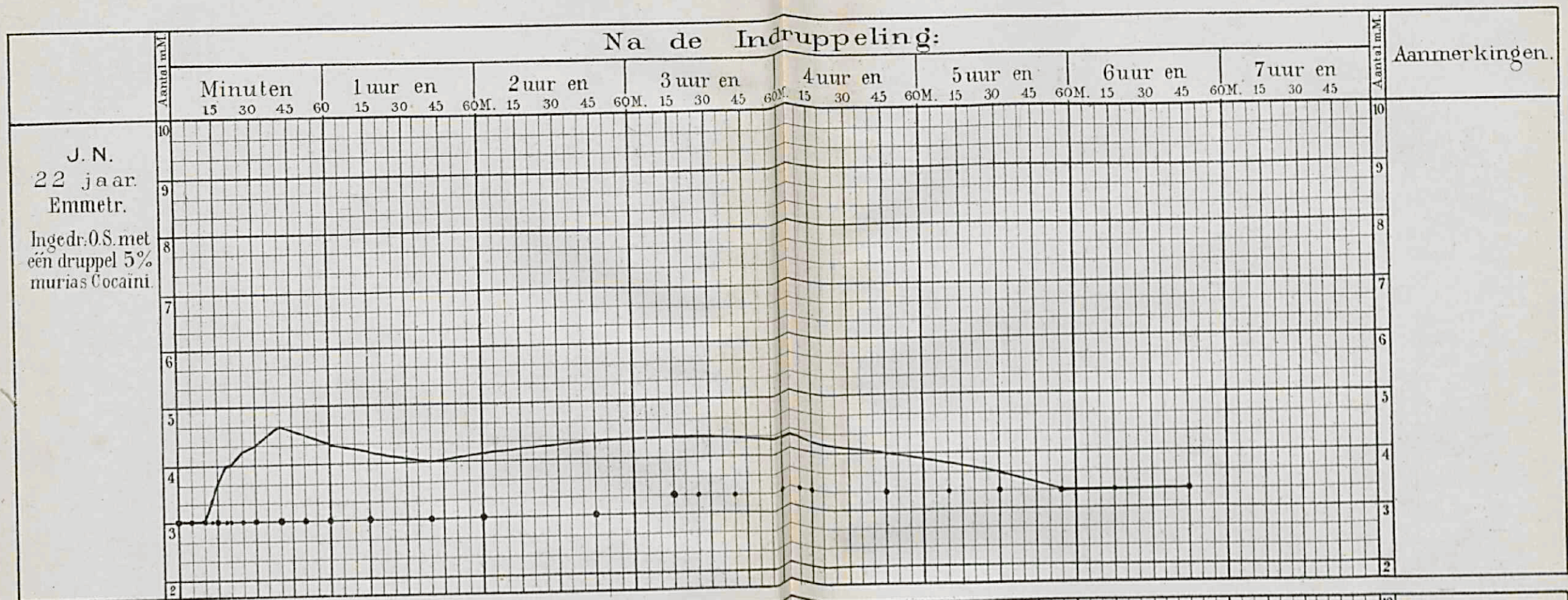
⁶²⁾ Fano. „De l'emploi de la daturine comme mydriatique Gaz des Hôp." 1875. p. 963.

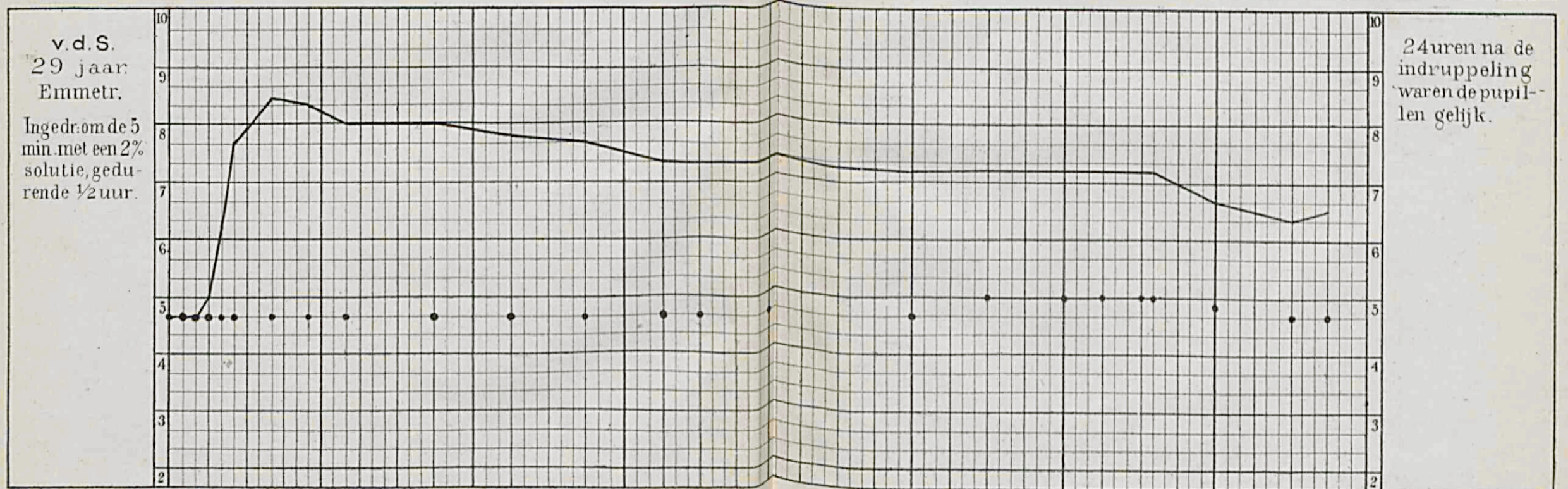
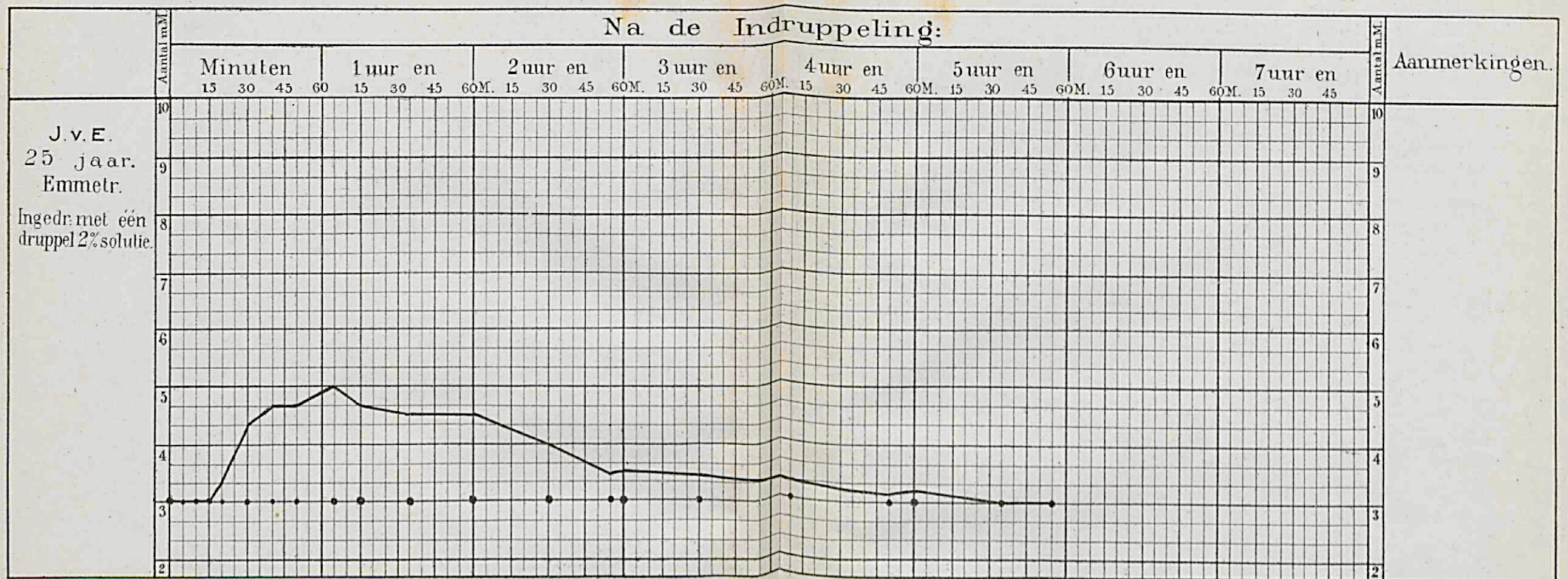
⁶³⁾ In de Fransche Academie op 12 April 1880 medegedeeld en overgenomen in „Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch." 13^{ter} Jahrg. 1880.

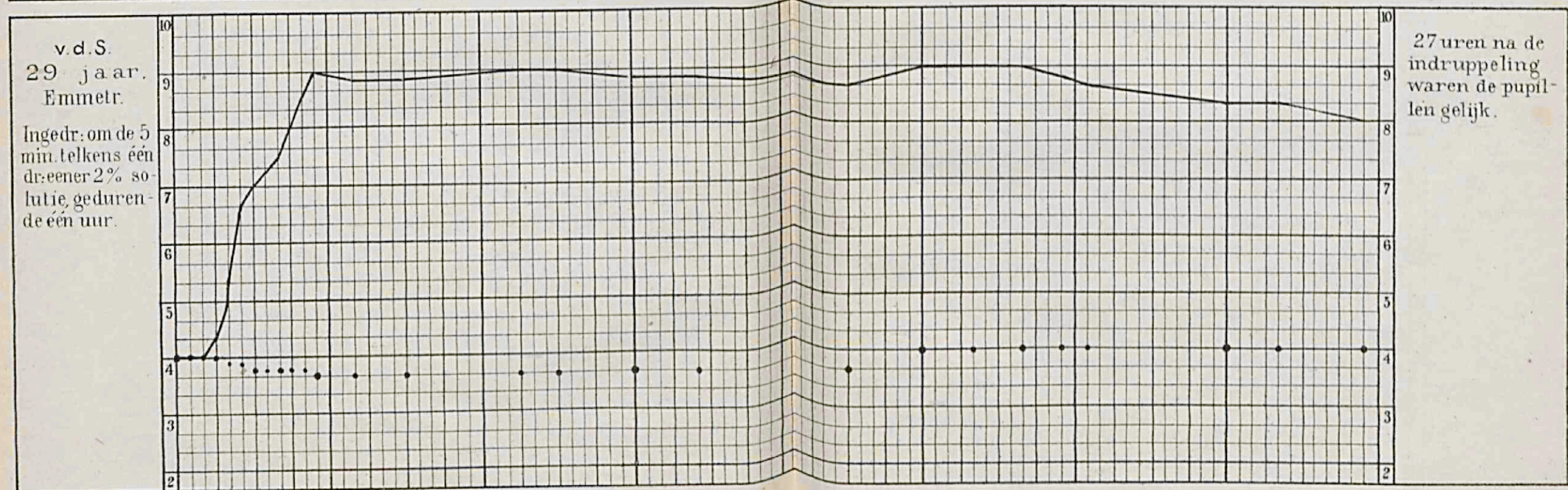
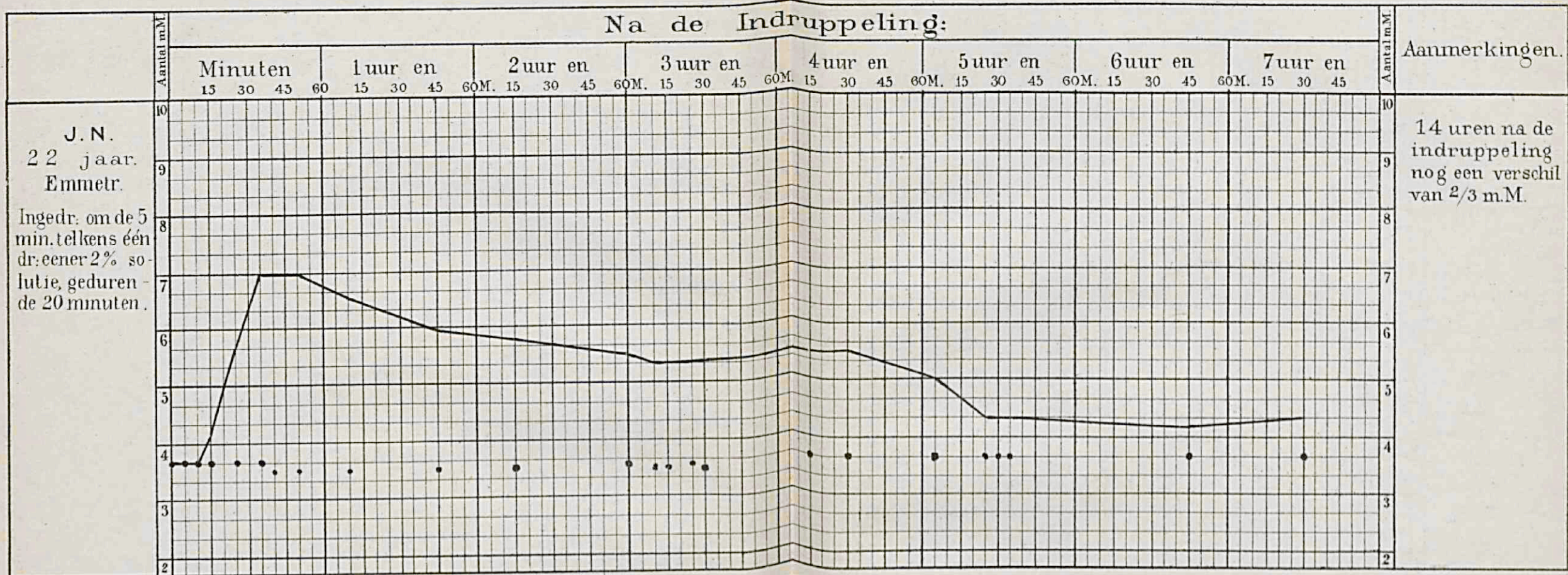
door combinatie van Atropine en Cocaïne verkregen wordt. Met de Hyoscyamine-oplossing afzonderlijk kwam eene matige mydriasis tot stand; opvolgende indruppeling van 2% Cocaïne gaf nu verdere verwijding, echter minder, naar het mij toescheen, dan in het geatropiniseerd oog door Cocaïne tot stand komt.

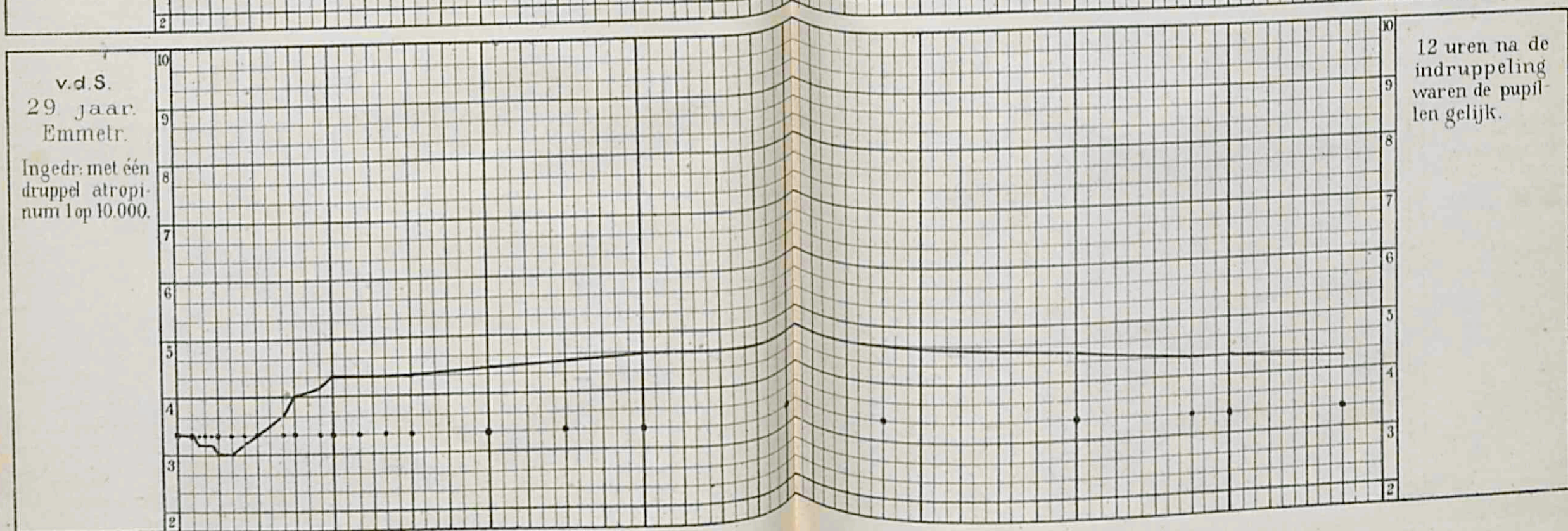
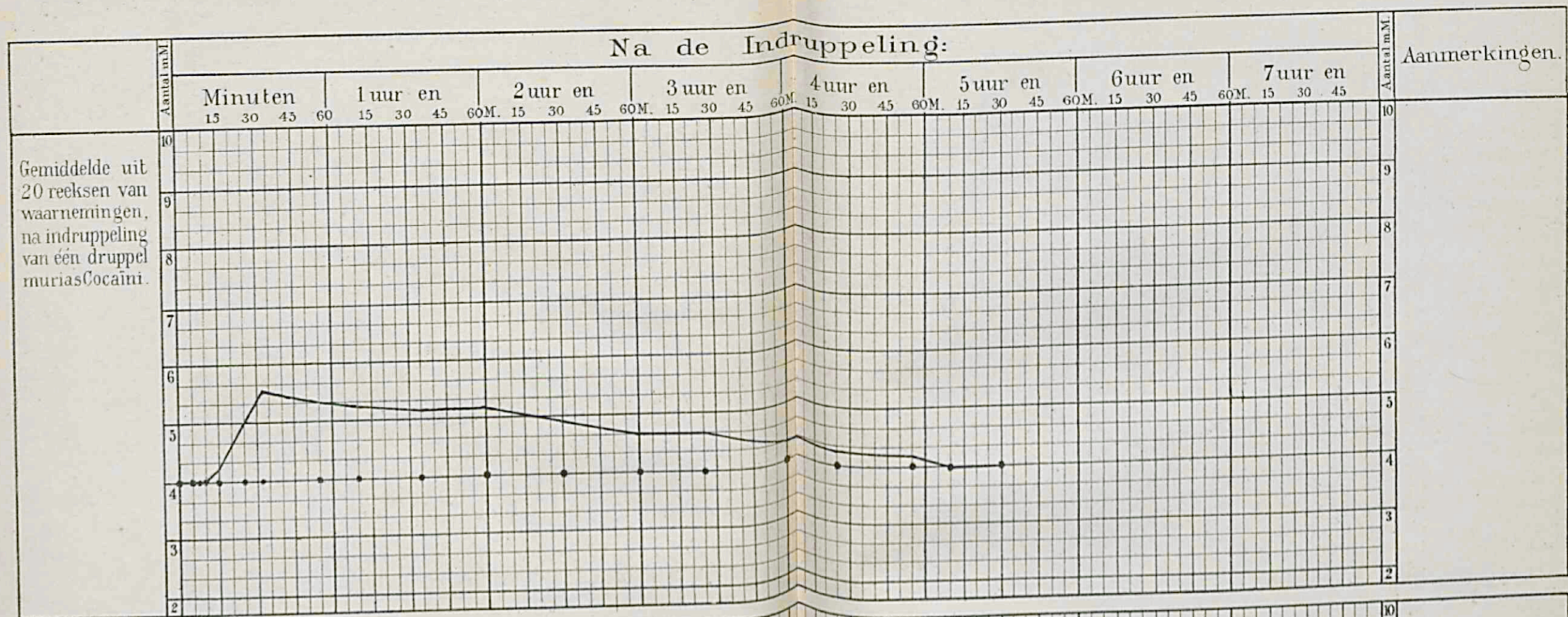
De resultaten van mijne beschouwingen komen, zoowel uitgaande van de mededeelingen van anderen, als ook van mijne eigene waarnemingen kort samengevat hierop neer:

- 1°. *De anaesthesie door Cocaïne berust op stoornis der functiën van de uiteinden der gevoels-zenuwen.*
- 2°. *Cocaïne werkt niet in op de zenuwstammen.*
- 3°. *Cocaïne vernauwt de kleine raten.*
- 4°. *Het droog worden van conjunctiva en cornea vindt zijne verklaring, deels in de anaesthetiseerende, deels in de vaatvernauwende werking. Evenzoo de vermindering der tensie.*
- 5°. *Het opensperren der oogleden berust niet op contractie der gladde spiervezelen, maar is toe te schrijven aan uitblijven van reflexwerking.*
- 6°. *De mydriatische werking van Cocaïne berust op contractie der radiair werkende vezelen.*
- 7°. *Cocaïne verlamt niet direkt den sphincter pupillae en den musculus ciliaris.*

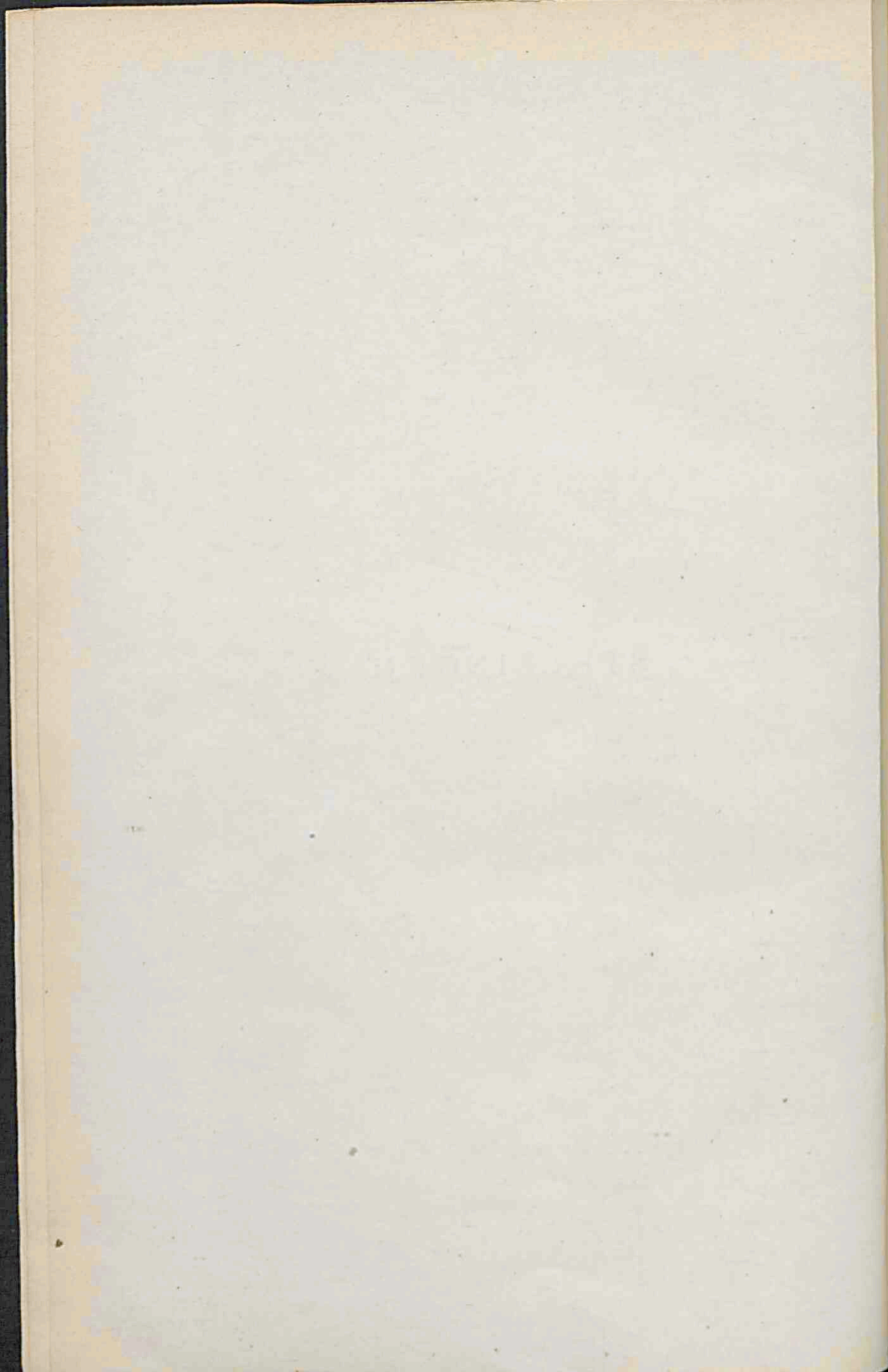








STELLINGEN.



STELLINGEN.

I.

Actieve pupilverwijding komt èn door de werking van radiaire spiervezelen èn door vasomotorischen invloed tot stand.

II.

De gegevens, waarop Niemetschek de hypothese stelt dat het centrum van kleurperceptie in de voorste hersenwindingen is te zoeken, zijn onvoldoende en ongegrond.

III.

Het menstruatieproces wordt het best verklaard door de theorie van Loewenthal.

IV.

Bij *ulcus corneae* is aanwending van atropine dikwijls onnoodig of zelfs gecontraïndiceerd.

V.

Het *ligamentum teres femoris* is een gedeelte van de pees van den *musculus pectineus*.

VI.

De *phimosi*-operatie is te verkiezen boven de dilatatie van het *praeputium*.

VII.

Radicale behandeling van *strictura urethrae* bestaat in externe urethrotomie.

V.

Bij vrouwen is lithotripsie boven lithotomie te verkiezen.

IX.

De rationeele behandeling van *cystitis* moet eene lokale zijn.

X.

Idiopatische amenorrhoe beschouwe men niet als eene ziekte, maar als een hulpmiddel ter genezing.

XI.

Bij puerperae bestaat geen direkt verband tusschen koprostase en koorts.

XII.

Diphtheritis behandelde men niet met papayotine.

XIII.

Stations voor de behandeling van phthisis pulmonum zijn af te keuren.

XIV.

De behandeling van hystericæ eischt dat zij van elkaar geïsoleerd blijven.

XV.

A priori valt het te betwijfelen of eenig inwendig

toegediend middel, gedurende den cholera-aanval, kan baten.

XVI.

Therapie beruste niet op empirie.

XVII.

Het registreeren der polslagen worde een integreerend deel van het physisch onderzoek.

XVIII.

De theorie van Cohnheim geeft geene voldoende verklaring voor het ontstaan van tumoren.

XIX.

Aseptica zijn overbodig op wondvlakten met gezond granulatie-weefsel.

XX.

Algemeene verplichting van vaccinatie en revaccinatie is voor het oogenblik niet noodzakelijk.

XXI.

Overbevolking is een der voornaamste oorzaken van prostitutie.

XXII.

De huisarts, die het aan zijne zorg toevertrouwde huisgezin slechts bezoekt, als hij geroepen wordt, vervult niet zijn plicht als medicus.

