



Universiteit
Leiden
The Netherlands

'De vermeerdering onze kennis': Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees (1851-1966)

Vree, P.H.

Citation

Vree, P. H. (2020, October 21). 'De vermeerdering onze kennis': Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees (1851-1966). Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137217>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137217>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137217> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Vree, P.H.

Title: 'De vermeerdering onzer kennis': Bereiding en onderzoek van geneesmiddelen in Nederlandse farmacopees (1851–1966)

Issue date: 2020-10-21

4. Natuurwetenschap tot 1860

4.1. Inleiding

De eerste nationale farmacopee, die verscheen in 1805, de *Pharmacopoea Batava*, in 1807 gevolgd door de Nederlandse vertaling *Bataafsche Apotheek*, was grotendeels gebaseerd op de *Pharmacopoea Amstelodamensis Nova*, ofwel de nieuwe Amsterdamsche Apotheek, uit 1792¹⁴⁷. Wie deze uitgave vergelijkt met de *Pharmacopoea Amstelredamensis* uit 1636 zal waarnemen welk een grote ontwikkeling in de wetenschappelijke inzichten er in een kleine twee eeuwen had plaatsgevonden¹⁴⁸, inzichten die in de negentiende eeuw grotendeels verdere uitbreiding en toepassing vonden. De Amsterdamsche stadsfarmacopee van 1636 bevatte 447 enkelvoudige stoffen (simplicia) en 344 samengestelde geneesmiddelen (composita)¹⁴⁹. Het samengesteld geneesmiddel 'theriac' bevatte 58 bestanddelen, merendeels van plantaardige en enkele van dierlijke en minerale herkomst. Na mengen en maandenlang 'fermenteren' ontstond dan het gewenste geneesmiddel. Eind achttiende eeuw namen de samenstellers van de farmacopee afscheid van beroemde preparaten 'theriac' en 'mithridatum'. Het aandeel aan chemische preparaten en galenische bereidingen nam sterk toe. Dit was geen puur Nederlands verschijnsel. Urdang schreef dat rond het midden van de achttiende eeuw farmacopees uit diverse landen als resultaat van wetenschappelijke vorderingen, vooral in de scheikunde, vereenvoudiging van de geneesmiddelenwetenschap invoerden¹⁵⁰. Lawall noemde in zijn "*Four thousand years of Pharmacy*" de achttiende eeuw de progressieve eeuw, de farmacie zat in de lift, de scheikunde werd wetenschap, de moderne wetenschap nam een aanvang¹⁵¹. De vraag om welke veranderingen het ging, waar en door wie die vernieuwingen plaats vonden, komt hierna aan de orde.

¹⁴⁷ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807), 3

¹⁴⁸ Wittop Koning, D.A., *Compendium* (Lochem Gent: De Tijdstroom 1986), 62, 228

¹⁴⁹ Wittop Koning, D.A., "De oorsprong van de Amsterdamsche Pharmacopee van 1636", *Pharmaceutisch Weekblad* 85 (1950) 802

¹⁵⁰ Urdang, G., "The development of Pharmacopoeias. A Review with Special Reference to the Pharmacopoea Internationalis", *Bulletin World Health Organization* 4 (1951) 587

¹⁵¹ Lawall, C.H., *Four thousand years of Pharmacy* (Philadelphia London: Lippincott 1927), 352

4.2. Kenmerken van de nieuwe wetenschap

Wat waren die ontwikkelingen? De beoefening van de natuurwetenschappen was reeds in zestiende eeuw in de universiteiten aan de invloed van de theologie onttrokken¹⁵². In volgende eeuwen werd wetenschap niet alleen in universiteiten beoefend, het werd ook gepraktiseerd in daartoe opgerichte academies en, in de achttiende eeuw, in genootschappen die over bibliotheken beschikten en een portefeuille met tijdschriften er op nahielden¹⁵³.

De tweede ontwikkeling was het verrichten van experimenten volgens de wetenschappelijke methode, namelijk het herhaald doorlopen van de cyclus experimenteren → waarnemen → verklaren → experimenteren, en zo voort. Het experiment werd de sleutel tot kennis¹⁵⁴. Een mooi voorbeeld daarvan is te vinden in het werk van Fontana (1730–1803), die met proeven in dieren onderzoek verrichtte naar vergiften, zoals addergif, laurierskers en braaknoot^{155 156}. Zijn aanpak was gebaseerd op het uitgangspunt dat het experiment onder gecontroleerde omstandigheden plaats moet vinden en bij herhaling dezelfde uitkomst diende op te leveren. Ook maakte hij gebruik van een controlegroep van dieren.

De derde factor was de toepassing van de wiskunde bij het verklaren van natuurwetenschappelijke verschijnselen, zo mogelijk zelfs het voorspellen van resultaten uit nog te verrichten experimenten: ‘Huygens schiep natuurkunde vanuit berekeningen’¹⁵⁷. Apothekers en alchemisten werkten al vroeg met kwantiteiten, de toepassing ervan op de scheikunde werd zichtbaar in publicaties over de uitkomsten van experimenten die in het midden van de achttiende eeuw verschenen.

Heilbron¹⁵⁸ ging uitgebreid in op de effecten van de door hem genoemde ‘quantifying spirit’ in de praktijk van de achttiende eeuw. Hij merkte op dat ook botanici aangestoken werden door het kwantificeren en systematiseren. Ridenour¹⁵⁹ sprak van de introductie van de kwantitatieve factor in de wetenschap.

Fysische meetinstrumenten werden steeds nauwkeuriger¹⁶⁰. In 1700 was de weergave van tijdmeting nog met een verschil van 10 minuten, een eeuw later in onderdelen van een

¹⁵² Jorink, E., *Het boek der Natuere. Nederlandse geleerden en de wonderen van Gods schepping 1575–1715* (Leiden: Primavera Pers 2006), 112, 428

¹⁵³ Vermij, R., *De geest uit de fles.* (e-book) (Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds 2014), hoofdstuk 4

¹⁵⁴ Turner, G.L.E., *Antieke wetenschappelijke instrumenten* (Bussum: Moussault 1981), 141

¹⁵⁵ Kreek, F.W. van der, A.W.M.van Hasselt (1814–1902), *de eerste docent toxicologie in Nederland.* (Proefschrift Universiteit Utrecht, 2000) 21, 34, 36 (<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/259/inhoud.htm?sequence=18>)

¹⁵⁶ Laurierkers bevat cyaanwaterstof, braaknoot bevat strychnine, zo bleek begin 19^e eeuw.

¹⁵⁷ Verbatim van lezing van Dijksterhuis, F.J., *De beginselen van Christiaan Huygens* (Leiden: Boerhaavemuseum 2013).

¹⁵⁸ Heilbron, J.L., “Introductory essay” to: Frangsmyr, T. J. L. Heilbron, R. E. Rider, (editors) *The Quantifying spirit in the 18th Century.* (Berkeley: Univ. California 1990)

¹⁵⁹ Ridenour, M., *A brief history of chemistry,* (pdf) (Waldorf Education 2004), 45

¹⁶⁰ Heilbron, ibidem, “Introductory essay”

seconde, dus een factor 100 nauwkeuriger. Het uurwerk van Huygens was nauwkeurig tot op 10 seconden per etmaal, de chronometers rond 1800 tot op een vijfde seconde. Eenzelfde verbetering was ook te zien bij barometers en thermometers. Daardoor nam de kwantitatieve informatie sterk toe. Veel werd samengevat in tabellen. Balansen voor speciale doeleinden en voor kleine hoeveelheden werden ontwikkeld. De ontwikkeling van de eudiometer maakte de meting van gassen mogelijk¹⁶¹. Ze bleken van belang voor de chemische laboratoria. Kwantiteit werd een kernbegrip in de nieuwe tijd. Alles kon en moest in maat en getal worden uitgedrukt.

Van oudsher waren chemici (alchemisten) bezig geweest met zaken als scheiding (analyse), samenstellen (synthese), ontleding, afzondering (isolering) en transformatie. Deze handelingen stonden aanvankelijk in een kwaad daglicht¹⁶². De kennis van de alchemisten werd de basis voor speculatie over het hoe en waarom van de waargenomen verschijnselen. Men poogde ze te verklaren met begrippen als affiniteiten tussen stoffen.

Gaandeweg de zeventiende eeuw vond ook het concept van het deeltjeskarakter van de materie, atomair of corpusculair ingang¹⁶³. Een trend die in gelijke richting werkte, was de opvatting dat een bepaald bestanddeel in een natuurproduct verantwoordelijk was voor de geneeskragtige werking. Deze gedachte sloot aan op het begrip 'quinta essentia' uit de Oudheid en Middeleeuwen¹⁶⁴ dat vanaf de zestiende eeuw een andere invulling kreeg: destilleren om het wezen van de substantie te bereiken^{165 166}. Verdere rationalisatie van dit begrip leidde tot het formuleren van het begrip 'beginsel'¹⁶⁷ of met de Engelse term 'principle'¹⁶⁸, termen die tot nu toe in gebruik zijn gebleven.

4.3. Ontwikkelingen in de natuurwetenschappen

4.3.1. Inleiding

Van alle gebieden van de natuurwetenschap die invloed hebben uitgeoefend op de inhoud van de farmacopee is die van de scheikunde het meest uitgesproken. Waar de natuurkunde in de jaren rond 1700 een aanzienlijke sprong voorwaarts had gemaakt, verwierf de scheikunde

¹⁶¹ "Eudiometer", *Merriam-Webster.com Dictionary*, Merriam-Webster, <https://www.merriam-webster.com/dictionary/eudiometer>. Geraadpleegd 6 Mar. 2020

¹⁶² Vermij, R., *Kleine geschiedenis van de wetenschap*. (Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds 2006), 24

¹⁶³ Brock, W.H., *The Fontana History of Chemistry* (e-book) (Oxford: Harper Press 2008), 28

¹⁶⁴ Loon, P. van, "Quinta essentia en de betekenis van een middeleeuwse medisch-alchemistische tekst" (scriptie 11 januari 2016). [Openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/37388](https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/37388) (Geraadpleegd 23 februari 2018)

¹⁶⁵ Bierman, A.I. "Materia medica in historisch perspectief", *Foliolum XIX*, Editie III (Feb 2006) 36

¹⁶⁶ Beukers, H., "Genezen met Alkali en Acidum", *Foliolum XIX*, Editie III (Feb 2006) 39-43

¹⁶⁷ Müller-Jahncke, W. D., C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005), 65-67

¹⁶⁸ Ridenour, M., *ibidem*, 26

in de periode rond 1800 nieuwe inzichten die tot vooruitgang leidden. In de periode die ruwweg loopt van 1750–1860 kan de geschiedenis van de scheikunde nog vanuit één perspectief beschreven worden. De wetenschappelijke ontwikkelingen na deze periode zijn dermate omvangrijk dat in dit proefschrift een keuze gemaakt is. Als regel komen slechts aspecten aan de orde die betekenis hebben voor de samenstelling van de farmacopee. De er in beschreven geneesmiddelen zijn voor een belangrijk deel simplicia van biologische herkomst of mineraal van aard, soms ook een chemische bereiding. Uit deze bestanddelen kunnen samengestelde preparaten en bereidingen gemaakt worden. Wat betreft de stoffen van minerale herkomst wilde men de elementen leren kennen. Toen het besef doordrong dat plantaardige en dierlijke producten bepaalde stoffen bevatten die verantwoordelijk zijn voor de gewenste werking, ontstond allerwege een zoektocht naar werkzame substanties. De stoffen waren tot dan toe aanwezig in het onbewerkte plantaardige of dierlijke product, of in geconcentreerde vorm in een extract, maar onderzoekers stelden alles in het werk om werkzame stoffen in zuivere vorm in handen krijgen. Waar zij slaagden stelden zij ook pogingen in het werk om de aard van de werking te achterhalen.

Aldus ontstonden ook beschrijvingen van de materia medica, ofwel de geneesmiddelen-schat, gericht de toepassing bij ziekten en kwalen. Het werk van de Franeker hoogleraar Ypey kan hiertoe als geschikt voorbeeld dienen. Hij publiceerde in 1811 een boek met therapeutische toepassingen¹⁶⁹ van in de *Bataafsche Apotheek* beschreven geneesmiddelen. Een tiental jaren later verscheen Magendie's *Formulaire*¹⁷⁰ die farmacologische eigenschappen van kort tevoren ontdekte zuivere stoffen zoals morfine en strychnine beschreef. Hoewel de monografieën van Nederlandse farmacopees nooit farmacotherapeutische eigenschappen hebben vermeld, waren deze wel bepalend voor het al dan niet opnemen van een monografie. Ontwikkelingen in de farmacologie vormen daarmee het decor achter de farmacopee. Alleen bij de biologische waardebevestigingen die in de twintigste eeuw werden beschreven speelt de farmacologie een zichtbare rol. Hierna worden alleen de scheikunde en de plantkunde belicht. Ontwikkelingen in de dierkunde speelden nog geen rol van betekenis.

4.3.2. Scheikunde

Het onderzoek naar de mineralen, voornamelijk anorganische stoffen, werd in de periode tot 1800 vooral gekenmerkt door analytisch onderzoek gericht op het ontdekken en identificeren van elementen en verbindingen ervan. In de eerste helft van de achttiende eeuw speelden

¹⁶⁹ Ypey, A., *Handboek der materies medica, ofte Aanwijzing der kentekenen en kragten der voornaamste geneesmiddelen, voor mingeoefende liefhebbers der geneeskunde, ook dienende tot bevordering van het gebruik der Bataafsche apotheek* (Amsterdam: Van Vliet 1811)

¹⁷⁰ Magendie, F., *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments* (Paris: Méquignon-Marvis, 1822, ⁴1827)

kwantitatieve verhoudingen in scheikundige verbindingen nog geen rol van betekenis in de chemische theorie. In 1783 beschreef Lavoisier (1743–1794), op basis van nauwkeurig uitgevoerde kwantitatieve experimenten, verbranding als een reactie met zuurstof¹⁷¹. Enkele jaren tevoren had Priestley (1733–1804) zuurstof ontdekt¹⁷². Zij legden met hun experimenten definitief de basis voor de kwantitatieve benadering van scheikundige vraagstukken. In de praktijk bestond die aanpak al langer, de alchemisten hadden ervaringskennis opgedaan met verhoudingen en hoeveelheden. Weliswaar gaven farmacopees in bereidingsvoorschriften reeds omschreven hoeveelheden aan, maar het was nieuw om kwantitatieve relaties tussen elementen in scheikundige verbindingen vast te stellen.

In 1789 publiceerde Lavoisier zijn scheikundige theorie met als kern het behoud van massa bij een chemische reactie. Zijn opvattingen vonden reeds voor het jaar 1800 ook in Nederland algemene ingang. Dat blijkt uit het voorbericht van de *Nederlandsche Apotheek* van 1807: ‘de voorlichtende fakkel van den onsterfelijken Lavoisier’¹⁷³. Dalton (1766–1844) stelde in 1807 op grond van zijn onderzoek vaste wetmatige verhoudingen in stikstof-zuurstof-verbindingen en koolstof-zuurstof-verbindingen voor. Hij verklaarde dit met zijn atoomtheorie van 1808: verbindingen komen tot stand door combinatie van gehele atomen, uit te drukken in verhoudingen van gehele getallen. Door de toenmalige onnauwkeurigheid van de kwantitatieve analyse was er wel nog veel onzekerheid over de juiste verhoudingen¹⁷⁴.

Berzelius (1779–1848) slaagde er als vaardig analyticus in om atoomgewichten nauwkeurig te bepalen. Hij publiceerde in 1814 het kortschrift voor atomen en moleculen, bijv. H voor waterstof, en schreef een leerboek waarin voor zeer veel elementen analysemethoden en de te gebruiken hulpmiddelen en instrumenten stonden beschreven. Daarmee werd volgens Ursula Klein¹⁷⁵ de theoretische basis gelegd voor de kwantitatieve analyse. Berzelius wist volgens haar de chemische theorie te vatten in een soort chemische algebra waarmee berekeningen konden worden uitgevoerd. Elk specifiek atoom bleek een bepaalde valentie te hebben, waarmee de structuur van een verbinding kon worden gevonden¹⁷⁶. Eén natriumatoom was gebonden aan één atoom chloor en vormde natriumchloride. Het calciumatoom bond twee chlooratomen. Natrium en chloor kregen de valentie 1 en calcium 2.

Halverwege de negentiende eeuw waren vrijwel alle chemische elementen ontdekt. Men kende de onderlinge verhoudingen tussen de atoomgewichten, maar er was nog geen

¹⁷¹ Alphen, J. van, *Overzicht van de geschiedenis van de organische chemie voor 1870* (Leiden-Amsterdam: Stenfert Kroese 1933), 35

¹⁷² Alphen, ibidem, 32

¹⁷³ *Bataafsche Apotheek* (Amsterdam: Allart 1807), 3

¹⁷⁴ Alphen, ibidem, 38-39

¹⁷⁵ Klein, U., “Not a pure science. Chemistry in the 18th and 19th centuries”, *Science* 306 (2004) 981

¹⁷⁶ Alphen, ibidem, 101

overeenstemming over de aanduiding van atoom- en molecuulgewichten¹⁷⁷. Ook liepen de opvattingen over de begrippen atoom, molecuul en equivalent sterk uiteen en daarmee over de bijbehorende toekenning van gewichten. De onderlinge gewichtsverhoudingen werden of op waterstof is 1 herleid of op zuurstof is 100. Water werd beschreven als HO, H²O² of als H²O. Mohr (1806–1879) beschreef in de eerste uitgave van zijn leerboek over titreren (1853) de oertiterstof oxaalzuur (de ijkstof in de alkalimetrie) met een ‘atoomgewicht’ van 63 (thans molecuulgewicht 125,997, equivalentgewicht 62,997). Hoewel de normaaloplossing daarmee identiek was aan de huidige oplossing, was de theoretische achtergrond onjuist, slechts op basis van empirische waarnemingen had hij dit getal bepaald.

Wetenschappelijke consensus in de scheikunde over de genoemde begrippen kwam in 1860 tot stand tijdens een internationaal congres van hoogleraren en docenten in de chemie in Karlsruhe. Kekulé speelde daarbij een voorname rol. Zeer invloedrijk bleek het theoretische werk van Cannizzaro. Men vond elkaar in diens voorstellen en definieerde onder meer de begrippen atoom en molecule¹⁷⁸. Toen bijna alle elementen waren ontdekt en de meeste eigenschappen ervan waren vastgesteld, poogden vele geleerden orde te brengen in de veelheid ervan¹⁷⁹. Het gelukte Mendelejev in 1869 met een sluitend voorstel te komen waarbij de atomen op atoommassa en gemeenschappelijke eigenschappen werden gerangschikt: ‘het periodiek systeem der elementen’¹⁸⁰.

4.3.3. Plantkunde

Plantaardige producten hebben van oudsher een voorname plaats in de farmacopee gehad. Ook dierlijke substanties werden als geneesmiddel toegepast. De eerste vraag die een apotheker zich bij het gebruik van een plantaardig product moest stellen, voordat hij aan de bewerking of bereiding begon, was of hij de juiste plant in handen had. Daarvoor waren hulpmiddelen nodig, zoals beschrijvingen, afbeeldingen en vergelijkingsmateriaal.

Daartoe werden atlanten geraadpleegd. Een beroemd boek was dat van Dodoens¹⁸¹, de stadsarts van Mechelen (B), die met zijn in de Nederlandse taal geschreven *Cruijdeboeck* met afbeeldingen uit 1554, de bedoeling had de apotheker te helpen bij zijn keus in de moeilijke plantenwereld: ‘er was inderdaad nood aan een duidelijke en eenvoudige beschrijving van

¹⁷⁷ Alphen, *ibidem*, 84, 85

¹⁷⁸ Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 233

¹⁷⁹ Spronsen, J.W. van, “De wegbereiding tot de opstelling van het periodiek systeem der elementen”, *Chemisch Weekblad* 53 (1957) 129-132

¹⁸⁰ Spronsen, J.W. van, *The periodic system of chemical elements. The history of the first hundred years* (Amsterdam: Elsevier 1969), 346

¹⁸¹ Gilias, G., “Dodoens en de farmacie in de zestiende eeuw”, in: Gilias, G., C. van Tilburg, V. van Roy (red.) *Rembert Dodoens. Een zestiende-eeuwse kruidenwetenschapper, zijn tijd- en vakgenoten en zijn betekenis* (Antwerpen-Apeldoorn: Garant 2016), 53-72

de gekende en een groot aantal nieuwe geneeskrachtige planten, hun medische indicaties, hun schadelijke werking en een exact gebruik'. In de negentiende eeuw waren atlassen van Oskamp, met medewerking van Houttuyn, Kraus en Ypey, beschikbaar^{182 183}. De Flora van Oudemans, hoogleraar in de kruidkunde, uit 1859–1862 inventariseerde alle in Nederland voorkomende wilde planten, voorzien van afbeeldingen¹⁸⁴. De Vriese gaf een zakboekje¹⁸⁵ uit 'voor leerlingen in de pharmacie en geneeskunst, bij 't bezoeken van den kruidtuin', (uitsluitend tekst, geen afbeeldingen).

Wat betreft de algemene biologie geeft Theunissen¹⁸⁶ aan dat pas in de tweede helft van de achttiende eeuw zich langzaam de contouren begonnen af te tekenen van een zelfstandige 'wetenschap van het leven'. In de achttiende eeuw had de beoefening van de botanie de overhand op het zoölogische onderzoek, in de volgende eeuwen was het juist andersom.

Wetenschappelijke vorderingen in de plantkunde waren, anders dan bij de scheikunde, niet alle van directe betekenis voor de farmacopee. Voor de apotheker is de plant, of een deel ervan, van belang voor de toepassing als geneesmiddel, zelden als zodanig, soms als bewerkt product of extract, maar vooral als bron voor het te isoleren werkzaam bestanddeel in geconcentreerde of zuivere vorm. Dat geldt net zo voor therapeutische substanties van dierlijke herkomst. Om deze reden worden in dit hoofdstuk slechts de wetenschappelijke aspecten uit de biologie beschreven die van belang zijn voor de opstelling van farmacopee monografieën.

De meest betekenisvolle wetenschappelijk vooruitgang in de biologie betreft de naamgeving en classificatie van dieren en planten door Linnaeus halverwege de achttiende eeuw. Tot die tijd was de naamgeving nogal verwarrend. Linnaeus bracht daarin orde met zijn boek *Systema Naturae* en werd daarmee de grondlegger van huidige taxonomie. In de botanie bereikte hij de natuurlijkste classificatie¹⁸⁷. Hij nam de seksuele kenmerken ('fructificatie') als uitgangspunt voor de indeling, liet andere kenmerken buiten beschouwing en voerde de binomiale nomenclatuur in¹⁸⁸. Zijn systeem voor planten kende klassen, orden, families, geslachten en soorten. Later volgde een dergelijk aanpak ook in de zoölogie. Daarmee werd tevens een wezenlijk

¹⁸² Oskamp, D.L., 'Afbeeldingen der artseniengewassen met derzelver Nederduitsche en Latijnsche beschrijvingen' (Amsterdam: Sepp & Zoon 1796-1813)

¹⁸³ Deel 1–6 is naar de oorspronkelijke Duitse uitgave van Johannes Zorn (1784–1790). Deze boeken zijn voor Nederland bewerkt door resp. Oskamp (deel 1), Houttuyn (deel 2), Krauss (delen 3–6). Deel 7 is later toegevoegd, voor Nederland bewerkt door A.Ypey. (website: //leeswerk.nl/artseniengewassen/, geraadpleegd 7 maart 2020)

¹⁸⁴ In 1982 en 1995 verschenen herdrukken van deze atlas, volgens opgave van de Koninklijke Bibliotheek: *De flora van Nederland* van dr. C.A.J.A. Oudemans: atlas naar de eerste uitgave van 1859–1862 / opnieuw van tekst voorzien door Louis de Koning; [red. en aanvullende teksten: Dick van Koten]

¹⁸⁵ Vriese, W.H. de, *De medicijn-hof, beschrijving der voornaamste geneesrijke gewassen, vermeld in de "Nederlandsche apotheek": een zakboekje* (Leiden: Hazenberg 1852)

¹⁸⁶ Theunissen, B., R.P.W. Visser, *De wetten van het leven. Historische grondslagen van de biologie 1750–1950* (Baarn: Ambo 1996), 50

¹⁸⁷ Theunissen, Visser, *ibidem*, 40

¹⁸⁸ Theunissen, Visser, *ibidem*, 37

punt voor de beschrijving van geneesmiddelen in farmacopees gerealiseerd. De basis van het systeem van Linnaeus volgens het binaire model, geslachtsnaam en soortnaam, bijvoorbeeld *Atropa belladonna* L., wordt in verbeterde en aangevulde vorm tot in onze tijd gehanteerd.

De meest betekenisvolle praktische verbetering was de binoculaire microscoop die in het begin van de negentiende eeuw toepasbaar werd¹⁸⁹. Wat Van Leeuwenhoek 150 jaar eerder kon zien, lukte andere onderzoekers na hem niet, want het geheim van het slijpen van goede lenzen was met hem mee het graf ingegaan. Met een uit twee lenzen samengestelde microscoop probeerde men dit probleem op te lossen, maar men zag artefacten die leidden tot onbetrouwbare waarnemingen. Pas in 1820 kreeg met name Abbe de chromatische aberratie onder controle en bereikte hij ook een groter oplossend vermogen¹⁹⁰. Met een microtoom werd het mogelijk zulke dunne plakjes te snijden dat het monster bekeken kon worden met doorvallend in plaats van opvallend licht. Een voorname factor was ook dat men met kleurstoffen verschillende structuren kon onderscheiden. Zo werd ontdekt dat levende organismen opgebouwd waren uit cellen. In 1831 nam men waar dat de cel een kern bevat¹⁹¹. Enkele jaren later volgde de beschrijving van specifieke cellen in dierlijk weefsel, zoals hersen- en zenuwcellen. De botanicus Schleiden concludeerde eind dertiger jaren dat de cel de elementaire bouwsteen is van de plant. Aangezien planten in tegenstelling tot dierlijke cellen een duidelijke celwand hebben, duurde het tot 1839 voordat men kon besluiten dat de cel de bouwsteen is in alle levende natuur. Nog tien jaar later werd ontdekt dat deling het normale vermenigvuldigingsmechanisme van de cel is¹⁹². Welke processen zich in de cel afspelen, de celfysiologie, werd pas een eeuw later in kaart gebracht. Wel vermoedde men dat levensverschijnselen als groei en verwerking van voedingsstoffen op cellulaire processen berusten¹⁹³.

In Nederland verrichte Harting belangrijk werk op het gebied van de microscopie¹⁹⁴. Hij bestudeerde niet alleen morfologische structuren, maar besteedde ook aandacht aan chemische bestanddelen.

‘Daarentegen ben ik des te uitvoeriger geweest in de opsomming en beschouwing van de middelen tot onderzoek, waartoe eene meer dan twintigjarige ervaring mij in staat stelde. Daaronder heb ik eene ruime plaats toegekend aan die, welke strekken tot opsporing der scheikundige eigenschappen. Eigenlijk zoude dit mikrochemische gedeelte in een scheikundig handboek behooren, doch eensdeels is het meerendeel der tegenwoordige handboeken in dit opzigt nog arm, anderdeels laat zich de opname ter dezer plaatse ook regtvaardigen door de overweging, dat, wat de werktuiglijke middelen,

¹⁸⁹ Fournier, M., “Hooflijnen van de microscopie in de negentiende eeuw”, *Gewina* 6 (1983) 60

¹⁹⁰ Hecht, E., *Optics* (San Francisco: Pearson Education Inc 2002) 1-9

¹⁹¹ Fournier, ibidem, 61

¹⁹² Theunissen, Visser, ibidem, 110-111

¹⁹³ Theunissen, Visser, ibidem, 112

¹⁹⁴ Harting, P., *Het mikroskoop, deszelfs gebruik, geschiedenis en tegenwoordige toestand, een handboek voor natuur- en geneeskundigen* (Utrecht: Van Paddenburg 1850), IX

als messen, scharen, naalden enzv., zijn voor de herkenning der morphologische bestanddeelen, de scheikundige middelen zulks kunnen geacht worden te wezen voor de herkenning van den aard der stoffen, waaruit een ligchaam bestaat.’

Met deze aanpak was hij een voorloper van de schrijvers over farmacognosie die verderop in dit proefschrift behandeld worden.

4.4. Betekenis voor de farmacie

Oudemans, lid van de farmacopee-commissie die de Tweede uitgave van de *Nederlandsche Pharmacopoea* (1871) voorbereidde en voorzitter van de commissie die de Derde uitgave (1889) samenstelde, besprak in 1859 in zijn inwijdingsrede¹⁹⁵ als hoogleraar in de kruidkunde aan het Atheneum Illustre te Amsterdam de geschiedenis van de plantkunde. Hij stelde dat vanaf de eerste tot de zestiende eeuw het aantal bekende planten toenam van 1200 tot 6000. Er was tot aan Linnaeus geen wetenschappelijke nomenclatuur. De ontleedkunde maakte in de achttiende eeuw niet zoveel vorderingen, daarentegen wel de fysiologie van gewassen. Met hulp van de scheikunde kreeg men inzicht in de ademhaling van planten en de samenstelling van lucht. Vooruitgang in de microscopie en het gebruik van micrometers kwamen de ontleedkunde ten goede. De toepassing van scheikundige kleuringen en gepolariseerd licht vergrootte de kennis aanzienlijk. De celleer kwam op. Thans, zo vervolgde hij, zijn er twee à drie honderdduizend planten bekend. In de samenvatting noemde hij vooral de microscoop en de kruidentuinen grote aanwinsten voor de kruidkunde. Opvallend is dat hij in zijn rede geen aandacht schonk aan de stoffen die in planten te vinden zijn. Hij behandelde alkaloiden, glycosiden, oliën en harsen, en dergelijke wel uitgebreid in zijn eerder in 1854–1856 verschenen ‘Aanteekeningen’¹⁹⁶. In het voorbericht van dit 661 bladzijden tellende boekwerk legde Oudemans voor het uitvoeren van onderzoek van planten de nadruk op de inwendige structuur van de plant, die meer dan uitwendige kenmerken, standvastiger en niet te vervalsen zijn. Over de microscoop merkte hij op:

‘Wat de beschrijving van de structuur der geneesmiddelen betreft, deze keurde ik noodig om de reeds hierboven vermelde redenen, terwijl ik daarbij tevens op ’t oog had, vooral ’t opkomende geslacht van apothekers aan te sporen, voortaan ook ’t mikroskoop onder hunne benodigde werktuigen op te nemen, en dit even vlijtig te gebruiken, waar het op ’t kennen der geneesmiddelen aankomt, als hunnen reagentia en chemische apparaten’¹⁹⁷.

¹⁹⁵ Oudemans, C.A.J.A., *Inwijdingsrede over de plantkunde beschouwd in hare trapsgewijze ontwikkeling van de vroegste tijden*. (Utrecht, Amsterdam: Van der Post, 1859)

¹⁹⁶ Oudemans, C.A.J.A., *Aanteekeningen op het systematisch- en pharmacognostisch-botanische gedeelte van de Pharmacopoea Neerlandica*. (Rotterdam: Petri, 1854–1856), III

¹⁹⁷ Oudemans, *Aanteekeningen*, ibidem, VIII

Frison memoreerde in een herdenkingsartikel de betekenis van Oudemans die de toepassing van de microscoop bij het onderzoek van plantaardige simplicia al in een vroeg stadium krachtig had aanbevolen¹⁹⁸.

4.4.1. Inhoudsstoffen

De gedachte dat bepaalde stoffen in planten verantwoordelijk zouden zijn voor de werking leidde in Frankrijk tot planmatig onderzoek van een verscheidenheid van planten. Sappen van uitgeperste planten, extracten ervan en de stoffen verkregen uit natte of droge destillatie werden op dieren beproefd¹⁹⁹. Deze en andere onderzoeken leidden tot de ontdekking van scheikundige verbindingen in planten. Reeds eeuwen waren stoffen bekend als azijn, toegepast om zijn vermogen om stenen op te lossen, en alcohol dat door gisting uit wijn verkregen werd. Men won vette en vluchtige oliën uit planten en saccharose uit suikerriet. In de tweede helft van de achttiende eeuw werden er veel meer stoffen gevonden in planten, de meeste ervan met een zuur karakter. De bekendste ervan waren: mierenzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, melkzuur en glycerine. Vooral de apotheker Scheele schreef vele nieuwe vondsten op zijn naam²⁰⁰. Een aantal werd beschreven in de artsenij-wetboeken van 1807 en 1826, zie tabel 4.1.

Tabel 4.1. Organische substanties ontdekt tussen 1750 en 1800

Jaartal	Stofnaam	Ontdekker	NA Bat	NA Belg
	Azijnzuur		✓	✓
1749	Mierenzuur	Marggraf		
1759	Azijnether			
1769	Wijnsteenzuur	Scheele; Retzius	✓	✓
1779	Oxaalzuur	Wiegler	✓	✓
1773	Ureum	Rouelle		
1775	Galluszuur	Scheele		
1776	Urinezuur	Scheele		
1783	Glycerine	Scheele		
1784	Citroenzuur	Scheele		✓
1785	Appelzuur	Scheele		
1780	Melkzuur	Scheele		
1790	Ether van mierenzuur			
1790	Ether van oxaalzuur			
1790	Ether van benzoëzuur			

¹⁹⁸ Frison, E., "C.A.J.A. Oudemans herdacht bij de honderdste verjaring van het verschijnen zijner aantekeningen op het systematisch- en Pharmacognostisch-botanisch gedeelte der Pharmacopoea Neerlandica 1854–1856", *Bulletin van de Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux* 8 (1954) 5-15

¹⁹⁹ Müller-Jahncke, W. D., C. Friedrich, U. Meyer, *Arzneimittelgeschichte* (Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005), 65

²⁰⁰ Alphen, *ibidem*, 44

4.4.1.1. Ontdekking van alkaloiden en glycosiden in natuurproducten

De vondst van zuren stimuleerde vele onderzoekers tot verdere naspeuringen, zo ook Sertürner. Hij onderzocht opium, mede naar aanleiding van klachten van artsen dat de werkzaamheid zo uiteenliep, en vond meconzuur, dat tot zijn teleurstelling geen slaapverwekkende werking uitoefende. Hij zocht verder en kreeg, geheel tegen de toen heersende opvatting in dat planten slechts zure stoffen bevatten, een alkalisch reagerende, bittere stof, kristallijn in handen, die wel de slaapverwekkende werking vertoonde, en die hij daarom morfine noemde²⁰¹. Anderen volgden hem op dit nieuwe spoor, waarop een lange reeks alkaloiden uit vele soorten planten van allerlei soort gevonden werden. Vele ervan bleken een therapeutisch of toxisch effect te hebben op het menselijk lichaam.

Enkele tientallen jaren later, in 1830, werd amygdaline, bestaande uit benzaldehyde, cyaan en twee glucosemoleculen, als eerste van een nieuwe groep aan elkaar verwante verbindingen van het type glycosiden, in vaste vorm verkregen^{202 203}. Glycosiden zijn verbindingen die als gemeenschappelijk kenmerk hebben dat ze een of meer suikerresten gebonden aan een niet-suikerhoudende rest – aglycon genoemd – bezitten. De meest bekende vertegenwoordiger uit deze groep van stoffen zijn de hartglycosiden digitoxine en digoxine. De eerste officiële beschrijving van deze plant die dit type stoffen bevatten stond in de *Nieuwe Amsterdamsche Apotheek* (1792) en de *Bataafsche Apotheek* (1807), maar pas rond 1821 werd een nog betrekkelijk onzuiver preparaat met de naam digitaline verkregen²⁰⁴, later verder in gezuiverde vorm (zie § 10.4.).

Van de meeste natuurstoffen kon al in een vroeg stadium de chemische brutoformule, het verhoudingsgetal tussen koolstof, waterstof, zuurstof en stikstof, bepaald worden, de onderlinge relatie tussen de elementen kon nog niet worden vastgesteld. Het voornaamste kenmerk dat men kon vinden, was de oplosbaarheid in organische oplosmiddelen, af te leiden uit de methode van isolatie.

4.4.1.2. Monografieën van planten(delen) opgenomen in de *Nederlandsche Apotheek* (1851) waarbij werkzame stoffen worden vermeld

De samenstelling van de *Nederlandsche Apotheek* van 1851 vond plaats in de periode van 1842 tot 1848. Van de in deze uitgave beschreven planten noemden de samenstellers waar mogelijk de werkzame scheikundige stof.

De plantkundige beschrijvingen blijven hier korthedshalve achterwege. De scheikundige beschrijving van Moederkoorn is, als voorbeeld, ongewijzigd geciteerd uit de be-

²⁰¹ Snelders, H.A.M., *Wetenschap en intuïtie. Het Duitse romantisch-speculatief natuuronderzoek rond 1800.* (Baarn: Ambo 1994), 118

²⁰² Steinegger, E., R. Hänsel, *Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie* (Berlin: Springer-Verlag 1963), 243

²⁰³ Schneider, W., *Geschichte der Pharmazeutischen Chemie* (Weinheim: Verlag Chemie 1972), 242

²⁰⁴ Bijlsma, U.G., e.a., *De digitalis en hare therapeutische toepassing* (RIPTO) ('s-Gravenhage: Algemeene landsdrukkerij 1938), 25

treffende monografie. Daarna volgt een tabel met een selectie van planten met toentertijd werkzaam bevonden stoffen. Planten met werkzame stoffen zoals vluchtige oliën, looistoffen, zeepachtige bestanddelen, slijmen, zijn niet opgenomen in deze lijst, evenmin als die met de vermelding ‘het werkzaam bestanddeel is onbekend’.

Moederkoorn (*Secale Cornutum*): ‘Behalve de aan alle planten eigene bestanddeelen, komen hier voor extractiefstof, welke overeenkomt met eene gelijke stof aan de zwammen eigen, en ergotine, welke een rood-bruin poeder vormt, dat oplosbaar is in alcohol, onoplosbaar in aether, en naar ’t schijnt, het werkzaam beginsel is.’

In tabel 4.2. zijn in de *Nederlandsche Apotheek* van 1851 beschreven planten geselecteerd waarin werkzame stoffen waren gevonden. De selectie omvat geen planten die vluchtige of vette olie bevatten.

Tabel 4.2. Planten in de Nederlandsche Apotheek (1851) met vermelding van werkzame stof(fen)

Nederlandse naam	Latijnse naam	Werkzame stof(fen)
Moederkoorn	<i>Secale cornutum</i>	Ergotine (onzeker)
Witte nieswortel	<i>Veratrum album</i> L.	Veratrine-(sabadilzuur)
Sever- of sabadilzaad	<i>Semen sabadillae</i>	Veratrine en twee harsen
Tijdeloozen zaad	<i>Semen colchici</i>	Colchicine
Drooge zee-ajuin	<i>Scilla siccata</i>	Scillitine
Rhabarberwortel	<i>Radix rhabarbari</i>	Rheine
Valeriaanwortel	<i>Radix valerianae</i>	Bittere extractiefstof; valerianaanzuur
Wormzaad	<i>Semens Cinae; S. santonici</i>	Santonine *)
Bittere bijvoet-alsem	<i>Herba c. Summitates Absinthii</i>	Absinthine
Geneeskrachtige Goudsbloem	<i>Flores et Herba Calendulae</i>	Calenduline
Braakwortel	<i>Radix Ipecacuanhae</i>	Emetine
Kina-bast	<i>Cinchona div. soorten</i>	Kinine, cinchonine e.a. (+ gehalte)
Braaknoot	<i>Strychnos Nux Vomica</i> L.	Strychnine, brucine
Doornappel kruid en zaden	<i>Herba et Semen Stramonii</i>	Daturine **)
Belladonna wortel en kruid	<i>Radix et Herba Belladonnae</i>	Atropine **)
Bilzenkruid	<i>Herba Hyoscyami</i>	Hyoscyamine
Gevlekte scheerling kruid	<i>Herba Cicutae</i>	Coniïne
Stoercksche Monnikskapkruid	<i>Herba Aconiti Napellia</i>	Conitine
Stinkende gauwekruid	<i>Herba Chelidonii Majoris</i>	Chelidonine; sanguinarine **)
Opium, heulsap	<i>Papaver somniferum</i> L.	Meconiumzuur, morphine
Laurierkersbladen	<i>Folia Laurocerasi</i>	Benzoylwaterstof; blaauwzuur
Zoethoutwortel	<i>Radix Liquiritiae</i>	Glycyrrhizine
Alexandrijnsche Sennabladen	<i>Folia Sennae Alexandrinae</i>	Buikzuiverend beginsel (cathartine)

* Tevens als stof beschreven in NA1; ** Loogzoutig beginsel.

4.4.1.3. *Enkelvoudige organische natuurstoffen in de Nederlandse Apotheek van 1851*

Deze uitgave nam voor het eerst monografieën van de volgende, uit planten gewonnen, zuivere stoffen op: cinchonine, cinchoninesulfaat, kinine, kininebisulfaat, kininehydrochloride, kininesulfaat, morfine, morfine-acetaat, morfinehydrochloride, morfinesulfaat, strychnine, strychninenitraat, tannine, valerianaanzuur, veratrine en zinkvalerianaat, enkele ervan daarna in zoutvorm omgezet. Ook melksuiker, afkomstig van koemelk, werd als zuivere stof beschreven.

Deze editie gaf, anders dan vorige uitgaven, geen lijst met reagentia.

4.4.1.4. *Nieuwe monografieën in de Nederlandsche Apotheek van 1871*

De samenstelling van de Nederlandsche Apotheek van 1871 vond plaats in de periode van 1867 tot 1870. Deze uitgave nam de volgende nieuwe monografieën van natuurproducten op: aconitine, atropinesulfaat, benzoëzuur, codeïne, coffeïne, coniïne, galluszuur, glycerine, kininecitraat, kininetannaat, magnesiumlactaat, santonine, stearinezuur, suiker en zinklactaat.

De lijst met reagentia bevatte, inclusief oplosmiddelen, 60 items, zonder specificatie. Slechts enkele hebben een organische herkomst: curcumapapier, indigo-oplossing, rood en blauw lakmoespapier, wijnsteenzuur, zetmeel, zuringzuur en zuringzure ammoniak.

4.5. **Samenvatting van de periode voor 1860**

De periode die vooraf gaat aan de uitgave van de *Nederlandsche Apotheek* in 1851 en ten dele ook die van 1871 laat duidelijk zien dat de scheikundige kennis toenam, zowel wat betreft elementen en verbindingen, als inzicht in onderlinge verhoudingen. De experimentele benadering van vraagstukken met kwantitatieve methoden droeg bij aan de vermeerdering van kennis over de natuurwetenschappen in het algemeen en in het bijzonder de scheikunde. Bij de biologie valt op dat naast de systematische naamgeving ook het scheikundig onderzoek van planten ingang vond. De toepassing van microscopie betekent eveneens een grote stap voorwaarts, vooral voor de weefselleer en het kwaliteitsonderzoek van plantaardige geneesmiddelen. Het onderzoek naar inhoudsstoffen in planten is een uiting van het inzicht dat de vergiftige of heilzame werking toegeschreven kan worden aan een werkzaam bestanddeel.

