



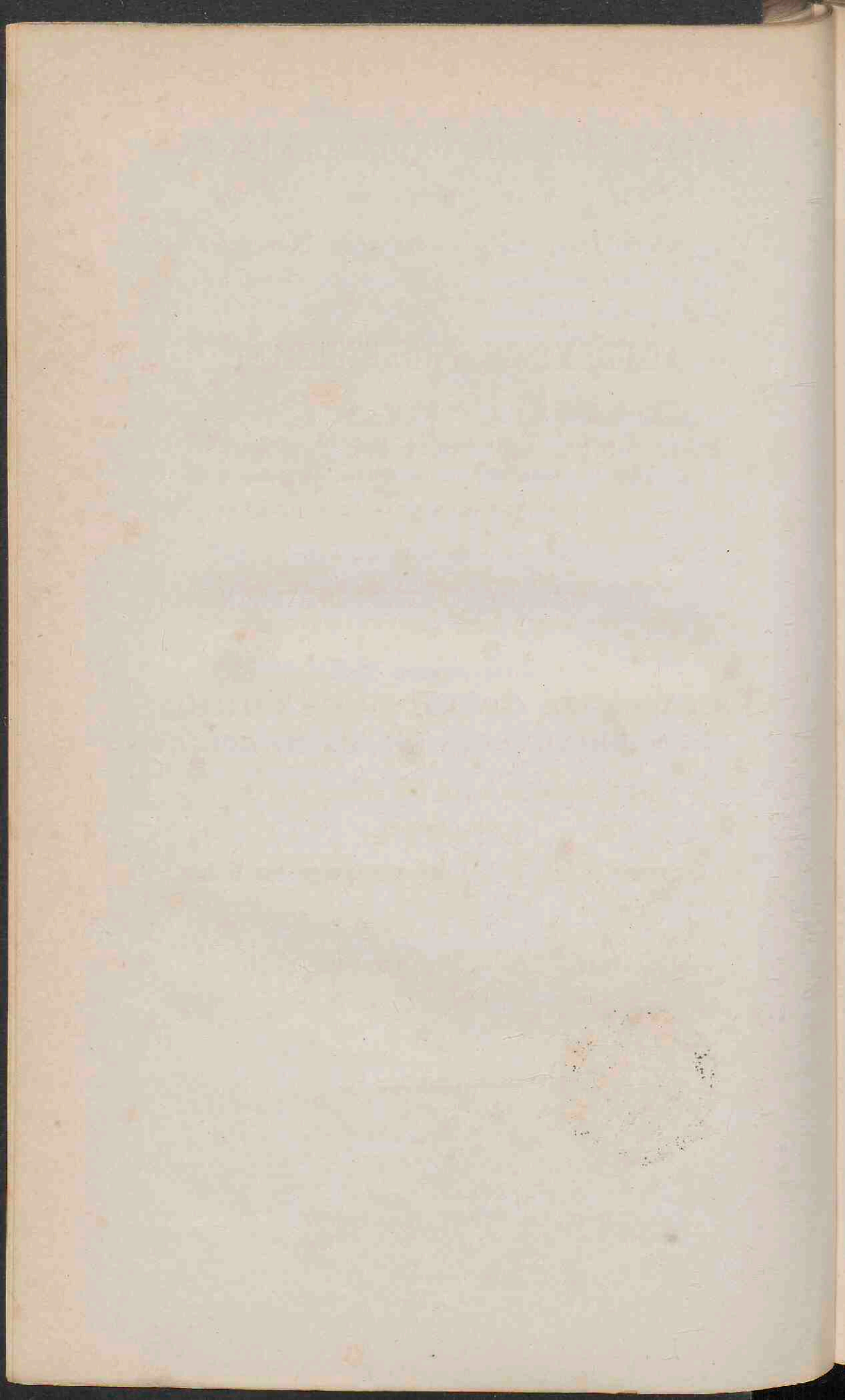
Physiologische onderzoeken omtrent de werking van papaverine, codeïne en narceïne

<https://hdl.handle.net/1874/256224>

PHYSIOLOGISCHE ONDERZOEKINGEN

OMTRENT DE WERKING VAN

PAPAVERINE, CODEÏNE EN NARCEÏNE.



PHYSIOLOGISCHE ONDERZOEKINGEN

OMTRENT DE WERKING VAN

Papaverine, Codeïne en Narceïne.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. J. I. DOEDES,

GEWOON HOOGLEERBAAR IN DE GODGELEERDE FACULTEIT,

MET TOESTEMMING VAN DEN ACADEMISCHEN SENAAT

EN

VOLGENS BESLUIT DER GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN

DE HOOGESCHOOL TE UTRECHT,

TE VERDEDIGEN

op Dingsdag 3 Juni 1873, des namiddags ten 6 ure,

DOOR

JOHANNES ANDRIES VAN DER STOK,

geboren te Zuilen.



UTRECHT,

J. G. VAN TERVEEN EN ZOON.

1873.

AAN MIJNE DIERBARE OUDERS.

Aan het einde mijner Akademische studiën mag ik de gelegenheid niet voorbij laten gaan, om met geestdrift de pen op te nemen en allen welverdiende hulde en dankzegging te brengen, die mij tot dusverre zoo vaak ter hulpe kwamen, waar zich moeielijke oogenblikken voordeden.

U, HoogGeleerde Heer, Professor DONDEERS, Hooggeachte Promotor, breng ik mijne oprechte dankbetuigingen voor de welwillendheid, waarmede UHGel. mijnen arbeid beoordeelde; en tevens voor de hoogst aangename wijze waarop UHoogGel. kleinere of grootere gebreken mij daarin onder het oog bracht.

Aan U, mijn hooggeachten Vriend, Professor PLACE, reik ik meer dan ooit met warmte de vriendenhand, voor wat Gij deelt om mij in het samenstellen mijner dissertatie behulpzaam te wezen. Moge onze vriendschap, die reeds van vroeger dagteekent, van even langen duur zijn, als bij mij de herinnering aan de leerrijke gezellige dagen, die ik in Uw Laboratorium doorbracht!

Den Heer Officier van Gezondheid der 1^e klasse PILGRIM, mijnen hooggeachten voormaligen Chef, die mij in staat stelde mijne onderzoekingen, te Amsterdam aangevangen, te Delft

voort te zetten, betuig ik mijnen oprechten dank voor de vele bewijzen van toegenegenheid toen en reeds vóór dien tijd van ZEd.Gestr. ondervonden. Ook Professor KOOLJKER, Professor OUDEMANS te Delft en den Heer KÜHN, assistent aan het Physiologisch Laboratorium te Amsterdam, zeg ik hartelijk dank voor de mij zoo mildeljk verleende hulp.

Gij allen, die ik hoogacht; mijne vroegere leermeesters, mijne betrekkingen en vrienden; ontvangt dit boekje als een bewijs mijner toegenegenheid.

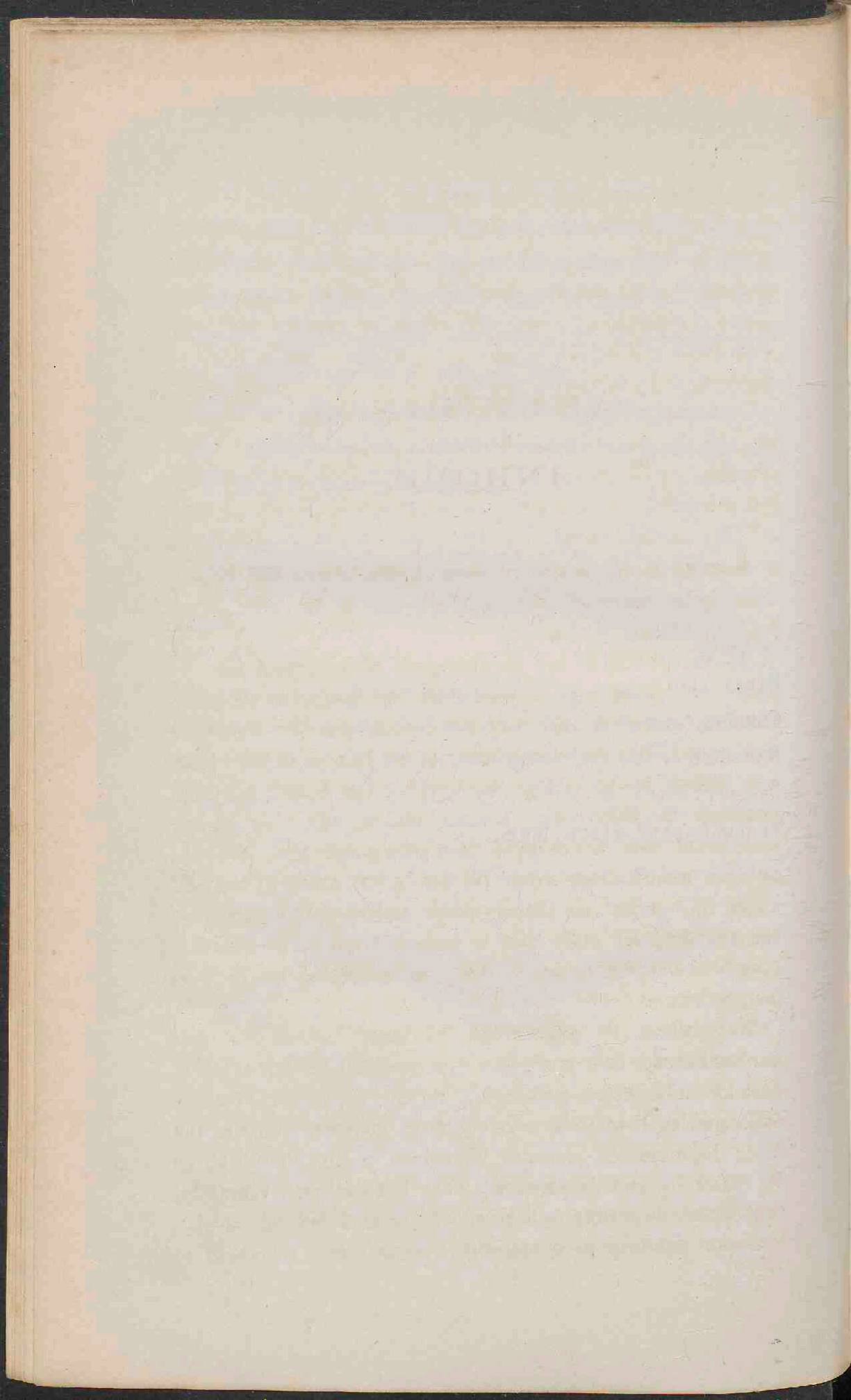
LEEWARDEN,

Mei 1873.

V. D. STOK.

INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	1
PAPAVERINE	4
CODEÏNE.	24
NARCEÏNE	49
BESLUIT	62
VERGELIJKENDE TABEL, ENZ.	64
THESES	65



INLEIDING.

Meer en meer onderzocht men in den lateren tijd de physiologische werking van stoffen, die in de geneeskunde hare toepassing vinden.

Te Amsterdam in het physiologisch laboratorium voor een ander onderwerp experimenteerende, als waarover dit boekje handelt, moest ik mij voor het bestudeeren der litteratuur met de klassieke onderzoekingen van VON BEZOLD en BLOEBAUM, wat betreft de physiologische werking van Sulph. Atropini, genomen te Würzburg, bekend maken. Te dier plaatse onderzocht ook GSCHIEDLEN de werking der Acet. Morphic. op even nauwkeurige wijze. Dit laatste met aandacht lezende, kwam ik op het denkbeeld cenige andere opium-alkaloïden aan een dergelijk onderzoek te onderwerpen, opdat meerdere zekerheid omtrent hunne werking en toepassing mocht worden verkregen.

Wat betreft de papaverine, hiermede hadden twee zeer gunstig bekende en betrouwbare experimentatoren geheel tegengestelde uitkomsten verkregen, terwijl na dien tijd geene onderzoekingen met dat alkaloid meer genomen werden. Het is te bejammeren, dat ons bij beiden — CL. BERNARD, en W. BAXT — niet de proeven, maar bijna alleen, vooral bij den eerste, de resultaten daarvan worden medegedeeld, zoodat het voor den criticus onmogelijk is, met eenige zekerheid te

bepalen, waar en hoe bij den een of den ander eene fout in de proeven of in het onderzoek op chemische reactiën met het alkaloid is ingeslopen.

De physiologische werking van Narceïne nog zeer weinig nagegaan zijnde, besloot ik, om ook dit mijne aandacht niet te laten ontgaan; terwijl ik, wegens de geringe resultaten, welke ik van dit laatste kreeg, ook onderzoekingen met Codeïne aan de overigen toevoegde.

De proeven, waarin bepaling der bloedsdrukking is opgenomen, werden in het physiologisch laboratorium te Amsterdam verricht en werd mij daarbij de behulpzame hand geboden door mijn' vriend Prof. PLACE en zijn' adsistent den Heer KÜHN.

Toen mijn verloftijd verstreken was, had ik het geluk te Delft, mijn toenmalig garnizoen, mijne onderzoekingen te kunnen voortzetten. Kon pols- en ademhalingsfrequentie, met kymographion etc., niet graphisch worden voorgesteld, omdat de benoodigdheden daartoe mij in Delft ontbraken, toch waag ik te beweren, dat door strikte nauwkeurigheid in mijne onderzoekingen met stethoskoop etc. geene fouten of onjuistheden in getallen aan te wijzen zijn.

Het was mijn plan, in overleg met Prof. PLACE, bij het nemen der proeven geheel het systeem te volgen van von BEZOLD, BLOEBAUM en GSCHIEDLEN. Bitter werd ik hierin teleurgesteld door eene plotselinge en geheel onverwachte overplaatsing naar Leeuwarden, zoodat ik onderzoekingen omtrent den invloed der alkaloiden op motorische en sensibele zenuwen geheel heb moeten achterwege laten.

Met het oog op de bewering van BAXT, dat BERNARD soms met verkeerde en onzuivere preparaten gewerkt had, vind ik het raadzaam hier mede te deelen van waar ik de alkaloiden ontving.

De papaverine uit het physiologisch laboratorium te Amsterdam en van den Heer Kipp (in chemicaliën) te Delft, welke laatste verklaarde, de mij geleverde kristallen direct van

Thromsdorff te hebben ontvangen, terwijl bovendien Prof. OUDEMANS de groote beleefdheid had, de papaverine bij den Heer Kipp gekocht, volgens de methode van HESSE, voor mij te zuiveren. Codeïne en Narceïne ontving ik van den Heer Kipp en deze van Thromsdorff; terwijl ik tevens eenige proeven nam met codeïne, voor wier zuiverheid Prof. OUDEMANS mij instond. Verder bewezen eenige reactiën, die ik volgens DRAGENDORFF op de alkaloïden bewerkstelligde, mij ten duidelijkste, dat ik niet met verontreinigde preparaten zou experimenteeren.

Het bovenstaande meende ik aan de beschrijving van iedere stof in het bijzonder en de proefnemingen daarmede vooraf te moeten laten gaan.

PAPAVERINE.



De papaverine werd in 1838 door MERCK¹⁾ in het opium ontdekt en ontving hare formule van den ontdekker en ANDERSON²⁾. Zij kristalliseert uit wijngeest in den vorm van witte opeengehoopte naaldjes of schubjes; is in water bijna onoplosbaar en moeielijk oplosbaar in wijngeest en aether. Geconcentreerd SO³ kleurt haar oogenblikkelijk (volgens MERCK) donker violet en lost haar op, tot eene violette zich slechts langzaam ontleurende vloeistof. Deze proef wordt door MERCK voor eene uitstekende reactie gehouden en ook door BAXT gereleveerd ten bewijze, dat hij het zuiverste preparaat tot experimentatie bezeten had, in tegenoverstelling van het alkaloid door BERNARD bij de proefneming gebruikt en dat door BAXT wordt genoemd, of een onzuiver of een ander geweest te zijn.

De onderzoekingen van den jongsten tijd, door HESSE³⁾ en DRAGENDORFF⁴⁾ breedvoerig besproken, leeren, dat genoemde reactie niet aan de papaverine, maar aan eene verontreiniging behoort, door HESSE evenwel niet genoemd.

1) *Ann. d. Chem. u. Pharm.* T. LXVI. p. 125 en T. LXXIII. p. 50. 1838.

2) *Transact. R. Soc. Edinb.* T. XXI. p. 1 en 195. 1851.

3) *Ann. d. Chem. u. Pharm.* T. B. p. 153 en 62. 1871.

4) *Beiträge z. gerichtl. Chem. enz.* p. 152 en 153. 1872.

Zuivere papaverine wordt, volgens laatstgenoemde, door zwavelzuur kleurloos opgelost; eerst bij verwarming wordt de oplossing zwak en na langdurig verhitten donker-violet gekleurd. DRAGENDORFF beweert tevens, dat nog wel degelijk papaverine in den handel voorkomt, die met geconcentreerd SO^3 oogenblikkelijk blauw of blauw-violet wordt.

Bevat het SO^3 , dat tot oplossing dienen moet, een weinig molybdeenzuur natron, dan ontstaat er eene prachtig violette kleur, die spoedig blauw, daarna geelachtig wordt en na 24 uren verdwijnt.

Uit verdunde oplossingen van het papaverine-zout verkrijgt men met phosphormolybdeenzuur geen praecipitaat (karakteristiek volgens HUSEMANN), met kaliumkwikzilverjodid een geelachtig wit, — met platinachlorid een bijna wit — en met goudchlorid een donkergeel neêrslag. Ammoniak, bijtende en koolzure alkaliën praecipiteeren papaverine. Wat betreft de niet vermelde reactiën op het te onderzoeken alkaloid, verwijs ik naar HUSEMANN ¹⁾ en DRAGENDORFF ²⁾.

De physiologische werking der papaverine werd nagegaan door SCHROFF, HOFMANN, LEIDESDORF, ALBERS, CL. BERNARD en BAXT; terwijl hunne resultaten opmerkelijk uiteenlopend zijn.

SCHROFF ³⁾ houdt de papaverine voor geheel onwerkzaam en HOFMANN ⁴⁾ is hetzelfde gevoelen toegedaan, daar hij zoutzure papaverine tot 0.420 grm. zelf innam en nòch slaap, nòch spierverslapping, maar alleenlijk eene hoogst geringe afname der polsfrequentie, met opvolgende nog geringere toename waarnam. LEIDESDORF ⁵⁾ daarentegen zag, na toedoening van het alkaloid, voortdurend eene vrij belangrijke daling van het aantal hartcontractiën (van 100 op 76 in de minuut).

1) HUSEMANN. *Die Pflanzenstoffe in chem., physiol., pharmakol. u. toxicol. Hinsicht.* Berlin 1871.

2) *Beiträge z. gerichtl. Chem. einzelner organischer Gifte.* Petersburg 1872.

3) *Lehrbuch d. Pharmakologie* 1869.

4) *Wien. med. Wochenschr.* p. 58 en 59. 1868.

5) *Zeitschr. d. Wien. Aerzte.* p. 13 en 115. 1868.

Terwijl ALBERS¹⁾, daarin overeenstemmende met CL. BERNARD²⁾, de papaverine tot de tetanus verwekkende opiumbestanddeelen rekent en haar zelfs, in dit opzicht, boven codeïne en morphine plaatst, waarbij eerstgenoemde tevens vooraf eene verhoogde gevoeligheid beschrijft, ontkent BAXT³⁾ genoemde werking als aan de papaverine te behooren en noemt dit laatste een hypnotisch werkend alkaloid bij uitnemendheid, terwijl hij het wil toegepast zien als antitetanicum bij strychnine- en thebaine-intoxicatie. Hij maakt verder opmerkzaam op de buitengewone verlangzaming van den hartslag bij kikvorschen, na onderhuidsche injectie van 1—2 milligrm. van het alkaloid. Wat betreft de verminderde prikkelbaarheid, deze ontstaat volgens BAXT niet door verandering der motorische zenuwen en der spieren, maar door verlamming der reflectorische werkdadigheid. Zeer eigenaardig, zoo vervolgt schrijver, schijnen de peripherische eindigingen der gevoelszenuwen aangedaan te zijn. De SETSCHENOW'sCHE Hemmungscentra ondergaan, volgens zijne onderzoekingen, geene verandering. De werking der papaverine is op menschen nagegaan door LEIDESDORFF, HOFMANN en REISSNER.

LEIDESDORFF schrijft het alkaloid hypnotische eigenschappen toe, wanneer het als medicament vroeg is toegediend, daar, volgens hem, de slaap eerst na verloop van 5—7 uren intreedt. Dezelfde onderzoeker raadt het voorschrijven der papaverine zeer aan bij eene algemeen opgewonden toestand, — evenzoo BAXT; terwijl HOFMANN en REISSNER, na toediening van papaverine, bij dergelijke patiënten volstrekt geen' gunstige werking observeerden, zelfs wanneer de dosis 0.120 grm. bedroeg.

De hieronder te beschrijven proeven werden genomen, of op dieren die opgebonden waren, of op konijnen, die vrij

1) *Arch. f. pathol. Anat.* T. XXVI. p. 3, 4 en 225. 1863.

2) *Comptes rendues.* T. LIX. p. 406. 1864.

3) *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1869.

op eene lange tafel rondliepen. De bloedsdrukking werd door meting der curven bepaald, die op het kymographion waren beschreven. Voor het gemiddelde der maxima en minima werden, evenals bij de andere alkaloiden, telkens 6 toppen en 6 dalen der curve gemeten. De ademhalingen werden voor het meerendeel met het bloote oog nagegaan, de pulsatiën door middel van eenen stethoskoop nauwkeurig opgenomen, terwijl de temperatuur steeds in ano werd gemeten. De papaverine werd onder de huid geïnjecteerd in oplossing van 1 op 100. De proefnemingen zijn gerangschikt naar de aangewende dosis.

WAARMEMINGEN OMTRENT DEN INVLOED DER PAPAVERINE OP
BLOEDSOMLOOP, ADEMHALING EN TEMPERATUUR.

1. 8 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (van Kipp), in eene dosis.

Hond, mann. geslacht. Gewicht 10,8 Klgm.

Tijd,		Aantal hartslagen in 1'	Aantal ademhalingen in 1'	Temperatuur.
1h. 45'	Hond normaal.	96	25	38°.8
2h. 5'	Subcutane injectie van 0.080 grm. <i>Mur. papaver.</i>			
2h. 10'		100	26	38°.5
2h. 25'		116	24	38°.5
2h. 45'		92	28	38°.2
2h. 50'			16	

Het onderzoek wordt geëindigd.

II. 10 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch Laboratorium te Amsterdam), in *éene dosis*.

Hona, mann. geslacht. Gewicht 5 Klgrm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.
1h. 55'	Hond normaal, pupillen nauw.	116	16
2h.		108	16
2h. 4'	Subcutane injectie van 0.100 grm. <i>Mur. papav.</i>		
2h. 13'	Hond wordt rustig en slaperig.		15
2h. 18'		116	13
2h. 20'		124	12
2h. 25'	Pupillen sterk vernauwd. Hond slaapt.	128	8
2h. 28'		112	8
2h. 29'		120	14
2h. 30'		100	10
2h. 35'		92	13
2h. 36'		80	10
2h. 40'		104	8
2h. 45'	Hond ontwaakt; pupillen verwij- den zich.		10
2h. 46'			12
2h. 47'		108	10
2h. 48'		92	12
2h. 54'		84	12
3h. 4'	Hond krijgt manége-bewegingen; pupillen verwijd.		10
3h. 10'		104	12
3h. 14'	Krampen der nekspieren.		
3h. 15'	Hond wederom rustig.	120	10
3h. 20'		120	14
3h. 22'	Krampen der nekspieren; de hond schijnt ongevoelig maar het be-		

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.
4h. 6'	76	13
4h. 30' Pupillen verwijd.	92	16
Het onderzoek wordt geëindigd.		

III. 10 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch
Laboratorium te Amsterdam), *in ééne dosis.*

Hond, mann. geslacht. Gewicht 6.7 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.
3h. 30' Hond normaal.	88	16
3h. 45'	100	18
3h. 48' Subcutane injectie van 0.100 gm. <i>Mur. papav.</i> over twee plaatsen verdeeld.		
4h. 7'	120	12
4h. 11' Hond wordt rustig; pupillen ver- wijd.	124	11
4h. 15' Hond slaapt.	120	10
4h. 16'	108	12
4h. 20' Pupillen vernauwd.	80	10
4h. 45' Pulsatiën wegens hevig beven niet te tellen; hond ontwaakt.		12
Het onderzoek wordt geëindigd.		

IV. 10 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch
Laboratorium te Amsterdam), in *ééne dosis*.

Hond, mann. geslacht. Gewicht 9.18 Klgm.

Tijd.	Bloedsdrukking in m.m. Hg. in arter. carotis			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalin- gen in 1'.
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
2h. 5'	165	113	139	64	16
	Hond normaal.				
2h. 10'	203	119½	161	48	14
2h. 40'	Subcutane inj. van 0.100 grm. <i>Mur. pa-</i> <i>pav.</i> over 2 plaatsen verdeeld.				
3h. 10'	179	108	143½	136	10
3h. 20'	161	128	144½	136	8
3h. 25'	Rustige slaap.				
3h. 30'	Canule verstopt en uitgespoten; geen bloedverlies.				
3h. 45'	176	116	146	76	6
3h. 50'	Canule verstopt en uitgespoten.				
3h. 55'	173	103	138	84	12
4h.					
	hartecon- trac- tiën niet te registreeren. Pulsatiën ge- teld in de <i>Art.</i> <i>cruralis</i> .				
				68	10
4h. 10'	Hond losgemaakt; volledige narcose; pupil sterk vernauwd, anus wijd open, bloederige urine vlocit af.				
	Het onderzoek wordt geëindigd.				

V. 10 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch Laboratorium te Amsterdam), in *éene dosis*.

Hond, mann. geslacht. Gewicht 9.13 Klgm.

De comateuse toestand, waarin de hond gisteren (IV) verkeerde, bestaat nog gedeeltelijk; de pupil is normaal; de canule wordt in de Art. cruralis sinistra ingebracht met eenig bloedverlies.

Tijd.	Bloedsdrukking in m. m. Hg. in art. crur. sin.			Aantal hartslagen in 60''	Aantal ademha- lingen in 60''
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
12h. 50'	161	125	143	112	28
1h. 8'	Subcut. injectie van 0.100 grm. <i>Mur. papav.</i> over 2 plaatsen ver- deeld.				
1h. 20'	Hond onrustig en jankt.				26
1h. 50'	156	132	144	132	24
2h.	Plotseling dyspnoea; ademhaling staat stil, tracheotomie; kunst- matige ademhaling met blaasbalk; hond herstelt.				
2h. 3'	Beide N. N. vagi ge- ïsoleerd, diepe nar- cose; pupil sterk ver- nauwd.				
2h. 15'					
2h. 35'					
2h. 35'	152	144	148	144	20
2h. 40'	Canule verstopt en uitgespoten.				
2h. 41'	148	140	144	152	18
2h. 50'	148	138	143	164	20
3h. 10'	Nerv. vag. sinister af- gebonden.		Bloedsdrukking daalt tijdelijk.	Het hart staat één oogenblik stil.	

Tijd.		Bloedsdrukking in m. m. Hg. in art. crur. sin.			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademha- lingen in 1'.
		Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
3h. 13'	Op dezelfde zenuw iets hooger ook eene ligatuur; de zenuw wordt tusschen de ligaturen doorge- seden.					
3h. 15'	De Nerv. vagus wordt aan het centrale ein- de geprikkeld.	130	126	128	176	80
	Tijdens de prikkeling	120	118	119	172	Geene.
	Na de prikkeling.	132	132	132	180	Geene.
3h. 16'	De Nerv. vagus wordt aan het centrale ein- de geprikkeld.	138	134	136	172	64
	Tijdens de prikkeling	130	120	125	142	Geene.
	Na de prikkeling.	146	134	140	144	Geene.
3h. 30'	De Nerv. vagus dex- ter wordt doorge- seden.					Geene. Tijdelijk.
3h. 31'	Nerv. vagus aan het centrale einde ge- prikkeld.				176	10
	Tijdens de prikkeling.				168	Geene.
	Na de prikkeling.	142	130	136	176	Geene.
3h. 44'		138	132	135	172	9
3h. 49'	Nerv. vagus sinister aan het peripherische einde geprikkeld.	138	134	136	160	12
	Tijdens de prikkeling in 17 $\frac{7}{8}$ "		40	40	Geene	10

Tijd.	Bloedsdrukking in			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademha- lingen in 1'.
	m m.	Hy. in art.	crur. sin.		
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
Na de prikkeling in					
3 $\frac{1}{8}$ ''			198	198	160 10
Er ontstaat tetanus			Rijst in 10'' tot 258 om daarna te dalen.	258	Geene Geene
4h.	Gevoeligheid zeer verminderd, hond wordt losgemaakt.				
4h. 5'	Volledige narcose; koude douches op hoofd en rug met merkbare vermindering der narcose; pupil vernauwd.				
	Het onderzoek wordt geëindigd.				

VI. 13 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch Laboratorium te Amsterdam), *in ééne dosis.*

Konijn, mann. geslacht Gewicht 1,55 Klgm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.	Temperatuur.
2h. 10'		272	96	40°
2h. 25'	Subcut. inject. van 0.130 gram. <i>Mur. papaverini.</i>			
2h. 30'		292	90	
2h. 35'	Verminderde gevoeligheid.		87	38° 8
2h. 45'		244	64	
2h. 50'		276	50	
2h. 55'	Konijn slaapt rustig, oog- leden gesloten.		53	
3h. 14'		256	58	
3h. 35'		240	52	37° 3

Het onderzoek wordt geëindigd.

VII. 15 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch
Laboratorium te Amsterdam), *in drie doses.*

Konijn, vrouwel. geslacht. Gewicht 1.2 Klgrm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.	Temperatuur.
2h. 15' Pupillen wijd.	204	134	39°.3
2h. 25' Subcut. inject. van 0.050 gram. <i>Mur. papaverini</i> .			
2h. 29' Pupil vernauwt.	320	112	39°
2h. 35' konijn schreeuwt.	296	111	38°.3
2h. 37' konijn wordt slaperig.	316		37°.2
2h. 42'		100	
2h. 50' Pupil sterk vernauwd; konijn schreeuwt.		98	
2h. 51'	312	90	37°
2h. 52' konijn slaapt met snor- kende ademhaling.		90	
3h. 30' konijn schijnt te ont- waken; pupil iets verwijd.	304	104	37°
3h. 34'	Ontelbaar.		36°.9
3h. 45' Subcutane inject. van 0.050 gram. <i>Mur. papaver</i> .			
3h. 55'	268	98	
4h. 9'	Ontelbaar.	102	35°.5
4h. 10' Subcutane inject. van 0.050 gram. <i>Mur. papav.</i>			
4h. 15'	320	90	35°.1
4h. 20' Pupillen vernauwd; konijn slaapt met snorkende ademhaling.			

Het onderzoek wordt geëindigd.

VII. 15 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch
Laboratorium te Amsterdam); in twee doses.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1.2 Klgm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 1'.	Aantal adembalingen in 1'.	Temperatuur.
2h. 45'		240	128	39°.7
3h.	Subcutane inject. van 0.100 grm. <i>Mur. papav.</i>			
3h. 6'	Hartstoot versterkt.	268	188	
3h. 11'	Konijn strekt met kracht de achterbeenen plotseling achteruit en blijft in die positie liggen; urine vloeit af.		200	
3h. 13'	Anus wijd open.	240	240	36°.9
3h. 20'	Konijn slaapt; oogleden gesloten; pupil iets ver- nauwd; troebel witte urine vloeit af.		220	
3h. 25'		236	256	
3h. 30'		220	224	
3h. 42'		240	198	34°.8
3h. 43'	Pupil vernauwd.	220	168	
3h. 50'	Subcutane injectie van 0.050 grm. <i>Mur. papaver.</i>			
3h. 52'	Tremor.	236	80	
3h. 57'		232	72	
4h. 15'	Pupil iets verwijd.	228	60	
4h. 20'		256	63	34°.7
4h. 28'	Tremor.	240	60	

Het onderzoek wordt geëindigd.

IX. 15 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch
Laboratorium te Amsterdam); *in ééne dosis.*

Hond, vrouw. geslacht Gewicht 8.5 Klgrm

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.
11h. 20' Pupillen verwijd.	72	14
11h. 25' Subcutane inject. van 0.150 grm. Mur. papaver.		
11h. 30' Pupillen verkleinen.		14
11h. 31'	80	13
11h. 37'	76	12
11h. 45'	88	10
11h. 55'	80	10
11h. 57'	80	8
12h. 10' Hond slaperig; pupillen vernauwd; tremor.		7
12h. 20'	64?	8
12h. 30' Hond ontwaakt; pulsatiën door hevig beven niet nauwkeurig te tellen.		

Het onderzoek wordt geëindigd.

X. 18 Kub. Centim. *Mur. papaverini*
(van Kipp en volgens de methode van Hesse gezuiverd door
Prof. Oudemans), *in ééne dosis.*

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.3 Klgrm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.	Temperatuur.
2h. 10'	308	72	40°.
2h. 20' Subcutane injectie van 0.180 grm. Mur. papav.			

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.	Temperatuur.	
2h. 30'	300	68		
2h. 35'	Gevoeligheid vermindert.	312	64	38° 5
2h. 45'	220	54		
2h. 47'	Konijn slaapt rustig; oogleden gesloten; hoorbare adem- haling.		50	
2h. 50'	272			
3h. 12'	296	52	37° 8	
3h. 16'	Het onderzoek wordt geëin- digd.	51		

XI. 20 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (uit het Physiologisch
Laboratorium te Amsterdam), in twee doses.

Hond, mann. geslacht. Gewicht 6.7 Klgrm.

Tijd.	Bloedsdrukking in m. m. Hg. in arteria carotis sinistra.			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalin- gen in 1'.
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
2h.	Art. carotis sinistra blootgelegd en ca- nule ingebracht.				
2h. 40'	193 ¹ / ₃	145 ¹ / ₃	169	68(?)	48
2h. 45'	192 ¹ / ₃	153	172 ² / ₃	120	56
3h.	Canule verstopt en uitgespoten.				
3h. 10'	151	145 ¹ / ₃	148 ¹ / ₃	112	72
3h. 13'	Subcutane inject. van 0.050 grm. <i>Mur. pa-</i> <i>pav.</i> in iedere lies.				
3h. 19'	Hond onrustig en jankt.				
3h. 30'	152 ² / ₃	141 ¹ / ₃	147	124	56

Tijd.	Bloedsdrukking in m. m Hg. in arteria carot. sinistra.			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademha- lingen in 1'.
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
	3h. 46'	133	124		
3h. 48'	Rustige slaap; pupil vernauwd.				30
4h.	Subcutane inject. van 0.100 grm. Mur. papav. over 2 plaatsen verdeeld.				
4h. 20'	120 $\frac{1}{3}$	106 $\frac{2}{3}$	113 $\frac{1}{2}$	158	24
4h. 25'	Zeer sterke pupilvernauwing en diepe narcose.				20
	118 $\frac{2}{3}$	107 $\frac{2}{3}$	113 $\frac{1}{6}$	134	
4h. 30'	Hond ongevoelig op geïnjecteerde plaatsen.				
	119 $\frac{2}{3}$	102 $\frac{2}{3}$	111 $\frac{1}{6}$	144	20
4h. 37'	103 $\frac{1}{3}$	100 $\frac{2}{3}$	102	198	28
	Hond wordt soporeus en bezwijkt ten 4h. 48'.				

XII. 22 Kub. Centim. *Mur. papaverini* (van Kipp), in twee doses.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.7 Klgrm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal adembalingen in 1'.	Temperatuur.
2h.	320	124	40°.1
2h. 10'	Subcutane inject. van 0.120 grm. Mur. papav.		
2h. 20'	Konijn strekt zich in de lengte uit.		
	296	280	38°.2
2h. 25'	Achterbeenen worden krampachtig uitgestrekt.		
	308	188	
2h. 30'	Pupil sterk vernauwd; konijn slaapt.		
	292	172	37°.5

Tijd.		Aantal hartslagen in 1'.	Aantal adembaligen in 1'.	Temperatuur.
2h. 45'	Geringe convulsiën der nek- spieren.	308	136	
2h. 50'	Konijn strekt bij tusschenpoo- zen de achterbeenen kramp- achtig naar achteren; gevoe- lig op den wervelkolom; tremor.	268	108	
3h. 9'		292	76	
3h. 17'		288	72	
3h. 22'		280	64	
3h. 27'		288	60	36°.3
3h. 35'	Subcutane inject. van 0.100 gram. Mur. papaverini.			
3h. 45'		312	92	
3h. 50'		304	90	38°
4h.	Pupil vernauwd.	308	88	
4h. 9'		288	78	37°.9

Het onderzoek wordt geëindigd.

XIII. 24 Kub. Centim. *Mur. papaverini*

(Van Kipp en volgens de methode van Hesse gezuiverd door
Prof. Oudemans); *in drie doses.*

Konijn, vrouw, geslacht. Gewicht 1,2 Kilgrm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 1'.	Aantal adembaligen in 1'.	Temperatuur.
1h. 25'		268	152	38°
1h. 30'	Subcutane inject. van 0.080 gram. Mur. papaverini.			
1h. 35'		332	104	36°
1h. 47'	Konijn schreeuwt.	380	88	36°.4

Tijd.	Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalingen in 1'.	Temperatuur.
2h. 5'	280	88	36°.1
2h. 10'	Konijn wordt narcotisch.		
2h. 22'	292	88	35°.9
2h. 37'	Subcutane inject. van 0.080 gram. Mur. papaverini.		
2h. 43'	296	88	35°.2
3h. 50'	Konijn hoogst gevoelig bij aanraking, geluiden enz.		
	400	84	36°.5
3h. 55'	Overgevoeligheid verdwenen; pupillen vernauwd; narcose verminderd.		
	300	80	
3h. 59'	Subcutane inject. van 0.080 gram. Mur. papaverini.		
4h. 2'	260	80	
4h. 10'	276	84	
4h. 17'	Konijn schreeuwt hevig.		

zeer onregelmatig.

Het onderzoek wordt geëindigd.

KORT OVERZICHT.

Doorloopen wij met aandacht de reeks van gedane proefnemingen, dan komen wij tot het volgende resultaat.

De invloed der papaverine op de polsfrequentie kan, hoc gering ook, gezegd worden eerst eene vermeerdering en daarna eene vermindering te wezen.

Reeds duidelijk komt dit bij den hond uit (I, II, III en IV), doch ook bij konijnen (VI, VIII en XI); terwijl in V, VII, IX, X en XIII eene blijvend versnelde — en in XII eene blijvend vertraagde polsfrequentie voorkomt.

De bloedsdrukking daalt allengs (duidelijk bij grootere giften, X,) en de pols kan daarbij frequent blijven. Bij honden ontstaan door papaverine geene krampen, wel bij konijnen; zich bij deze laatsten vooral uitende, door het strekken der achterste extremiteiten en geringe convulsiën der halsspieren (VIII en XII). Bij beide diersoorten trad in den regel rustige slaap in, soms met snorkende of hoorbare ademhaling (VII en XI.)

De temperatuur, na papaverine-intoxicatie, daalt aanzienlijk, (4° in 1½ uur, VIII) nu eens regelmatig (VI, VII, VIII en XI), dan weder onregelmatig (XII en XIII) en in mindere mate; in één geval was de daling in één uur slechts 0°.6 (I).

De pupillen, bij den aanvang der proeven meestal van normale grootte, verwijdden zich eerst, om bij intredenden slaap eene, in den regel, sterke vernauwing te ondergaan, welke bij het ontwaken weder voor pupilverwijding plaats maakt (II, VII en VIII), terwijl in één geval (X), waarin de hond sterk narcotisch bleef en ook in dien toestand stierf, de pupil 12 minuten vóór den dood sterk vernauwd werd bevonden.

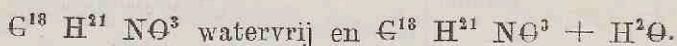
Bij alle proeven konden wij aanmerkelijke verlangzaming der respiratie-frequentie constateeren, terwijl het geringste getal daarvoor, op dat oogenblik werd gevonden, waarop de diepste slaap bestond (II, III, IV, IX en XI). In VII zien wij, hoe, na toediening van iedere subcutane injectie, ook binnen korten tijd (5—10 minuten) respiratie-verlangzaming intreedt. VIII en XII doen ons treffend langen tijd (45—60 minuten) belangrijke respiratie-versnelling opmerken, totdat plotseling hevig algemeen beven zich voordoet en van dat oogenblik de respiratie-verlangzaming in hooge mate te constateeren is.

Doorsnijding, alsmede prikkeling van den Nervus vagus aan beide uiteinden, heeft, ook na vergiftiging met papaverine, het gewone effect (V).

TABEL omtrent het intreden van den slaap na
papaverine-toediening.

Nommers der proeven.	Soort.	Ge- slacht.	Gewicht in Kilogrammen.	Tijdsverloop tusschen papa- verine-toediening en intredenden slaap.	Gegeven dosis in Grammen.
II	Hond.	M.	5	21'	0.100
III	"	"	6.7	27'	0.100
IV	"	"	9.13	45'	0.100
VI	Konijn.	"	1.55	30'	0.130
VII	"	Vr.	1.2	27'	0.050
IX	Hond.	"	8.5	45'	0.150
X	"	M.	6.7	35'	0.050
XI	Konijn.	"	1.3	27'	0.180
XII	"	"	1.7	20	0.120
XIII	"	Vr.	1.2	40'	0.080

CODEÏNE.



De codeïne werd in 1832 door ROBIQUET ¹⁾ ontdekt, ontleende haren naam van het Grieksche *κώδειον* (maankop) en ontving hare formule van GERHARDT. Zij komt voor in het opium en wordt daaruit volgens methoden van ROBERTSON-GREGORIJ, ANDERSON, WINCKLER en anderen verkregen. Omtrent het gehalte van opium aan codeïne is men het niet geheel eens, daar volgens MULDER, Smyrnasche opium, $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ % codeïne bevat en MERCK en SCHINDLER slechts $\frac{1}{4}$ % opgeven.

In Constantinopelsche vond SCHINDLER, en MERCK in Bengaalsche $\frac{1}{2}$ % codeïne.

Het alkaloid is reukloos, smaakt zwak bitter en reageert sterk alkalisch. Water lost het zeer moeielijk op en vereischt dan een bepaalden warmtegraad (ROBIQUET), terwijl het na toevoeging van eenige druppels zoutzuur gemakkelijk in koud water oplost. Het kristal vormt regelmatige kleurlooze en doorzichtige oktaëders en zuilen van het orthorhombische systeem. Geconcentreerd zwavelzuur lost de codeïne kleurloos op; evenwel na 8 dagen wordt de oplossing blauw, welke verkleuring sneller intreedt en intensiever is, als aan het zwavelzuur geringe hoeveelheden salpeterzuur zijn toegevoegd.

1) *Jour. de Chim. médic.* T. IX, p. 96. 1832.

2) *Ann. de Chim. et de Phys.* T. VII, p. 253. 1848.

Verwarmt men de zwavelzure codeïne-oplossing tot 150° en voegt men er, na afkoeling, een' droppel salpeterzuur bij, dan ontstaat eene bloedroode kleur. Geconcentreerd zwavelzuur, waarvan iedere kub. centim. 0.001 grm. molybdeenzure natron bevat, lost het alkaloid met vuil groene kleur op, die spoedig prachtig koningsblauw en, eerst na verloop van 24 uren, lichtgeel wordt. In geconcentreerd salpeterzuur wordt codeïne met eene roode kleur opgelost. Uit zeer sterk verdunde oplossingen van het codeïne-zout, verkrijgt men met pikrinezuur een geel- en met kaliumbismuthjodid een oranje-rood praecipitaat. Ammoniak scheidt uit de zoutoplossingen, bij genoegzame concentratie, de codeïne, eerst na eenigen tijd, in kleine ondoorzichtige kristallen uit. Kaliloog praecipiteert de codeïne oogenblikkelijk; koolzure alkalien doen geen nederslag ontstaan. Omtrent het zich verhouden der codeïne tegenover reagentiën, in het bovenstaande niet opgenoemd, verwijs ik ook hier naar HUSEMANN¹⁾ en DRAGENDORFF²⁾. Wanneer wij, wat de physiologische werking der codeïne betreft, de litteratuur nagaan, vinden wij een tal van onderzoekers.

In 1833 experimenteerde KUNKEL³⁾ met codeïne; later CL. BERNARD, BERTHÉ, WACHS, BAXT en FALCK.

Volgens KUNKEL heeft de codeïne geen' verlammden invloed op de achterste ledematen, maar zij veroorzaakt convulsiën in de extremiteiten en halsspieren en schijnt den dood te veroorzaken door inwerking op de kleine hersenen en het verlengde merg, zich, tijdens het leven, door een eigenaardig achteruitloopen der dieren kenmerkende. Volgens hem heeft codeïne-intoxicatie pols- en respiratie-versnelling ten gevolge.

BERTHÉ⁴⁾ beschrijft als verschijnselen na toediening van

1) *Die Pflanzenstoffe in chém., physiol., pharmak. u. toxicol. Hinsicht.* Berlin 1871.

2) *Beiträge z. gerichtl. Chem. einzelner organ. Gifte.* St. Petersburg, 1872.

3) *Journ. de Chim. médic.* T. XI, p. 223, 1833.

4) *Monit. des Hôpît.* 1856; *Comptes rend.* T. LIX, p. 914, en 186. 1864.

het alkaloid aan dieren: stupor, liggen op de zijde, onmogelijkheid zich op te richten, vermindering der respiratiefrequentie en verzwakking van den hartslag; verder eene comateuse toestand of plotseling schreeuwen en hevige convulsiën. Hij neemt den verlamdenden invloed op de achterste extremiteiten wel aan, maar ontkent ten sterkste de werking op de kleine hersenen en de medulla oblongata.

CL. BERNARD ¹⁾ heeft bijna uitsluitend de hypnotische eigenschappen nagegaan, en zag, na codeïne-gebruik, slaap intreden, waaruit het dier evenwel zeer gemakkelijk ontwaakte.

De onderzoekingen van WACHS ²⁾ leeren het volgende.

Bij duiven zag hij, na giften van 0.010—0.025 grm., geene convulsiën maar versnelling der respiratie, braakbewegingen en slaperigheid; grootere doses hadden meestal klonische krampen ten gevolge. Bij konijnen zag hij knikken met het hoofd, beven van het geheele ligchaam, achteruitloopen en manége-bewegingen, uitpuilen der bulbi als prodromi der convulsiën, daarna een aanval van opisthotonus met onderdrukking der respiratie en na meerdere aanvallen, algemeene paralyse en dood. Verder vond hij geene constante verschijnselen bij codeïne-intoxicatie, wat betreft de temperatuur bij konijnen, terwijl bij honden eene temperatuursdaling te observeeren was. DRAGENDORFF beschrijft een geval, waarbij men bij een' hond belangrijke temperatuurstijging kon waarnemen.

BAXT ³⁾ eindigt zijne onderzoekingen met codeïne, aldus.

»Kaninchen und Meerschweinchen erhielten 1 decigramm. und
»noch mehr Codein subcutan injicirt, ohne irgend welche
»bemerkbare Vergiftigungs-Erscheinungen zu zeigen, ausser
»einer leichten Herabsetzung der Reizbarkeit bei den Meer-

1) *Comptes rendus* T. LIX. p. 406. 1864.

2) *Das Codein*. Inaug. dissert. Maagdenburg 1868.

3) *Arch. für Anatom. u. Physiol.* p. 112. 1869.

»schweinchen. Kaninchen zeigten gar keine Veränderung ihres normalen Zustandes. Hiernach unterscheidet sich das Codeïn in dem allgemeinen Wirkungscharakter von den früher beschriebenen Alkaloïden dadurch, dass die convulsions-erregende Wirkung bei denselben viel schwächer zum Vorschein kommt, als selbst beim Narkotin, während aber die schlafmachende, beruhigende Wirkung viel deutlicher hervortritt' 1).

De conclusiën, die FALCK 2) uit zijne onderzoekingen maakt, zijn, behalve de sectie-beschrijvingen der vergiftigde dieren, de volgende.

1^e Voor konijnen schijnt de codcïne een zwaarder vergift te zijn, dan voor honden.

2^e Eene onderhuidsche inspuiting eener zoutzure codeïne-oplossing werkt minder vergiftig, dan in het bloed ingespoten.

3^e De werking van zoutzure-codeïne is des te grooter en intensiever, hoe grooter de toegediende dosis is.

4^e Ontvangen dieren van gelijke grootte en soort, eene even groote en doodelijk werkende dosis subcutaan op dezelfde plaats, zoo sterven zij binnen gelijke tijden.

5 De intensiteit der werking van zoutzure-thebaïne is veel grooter dan die der zoutzure-codeïne.

De proefnemingen op menschen zijn genomen door GREGORIJ, BARBIER, MARTIN SOLON, E. ROBIQUET, DWORZAK, en HEINRICH.

Kleine doses hadden, volgens die onderzoekers, zeer weinig effect; terwijl grootere doses polsversnelling, een warintegevoel op het hoofd en het aangezicht, jeukte over de geheele huid, misselijkheid, braken en eindelijk slaap ten gevolge hadden.

Volgens enkelen zou de codeïne op het gangliënsysteem eenen bijzonderen, — op de hersenhemisfeeren eenen geringen — en op het ruggemerg in het geheel geen invloed hebben.

1) *Arch. für Anatom. u. Physiol.* p. 126. 1869.

2) *Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Codeïns.* *Deutsche Klinik* N^o. 25—36. 1870.

Bij zooveel verschil in meening kan het niet anders, als der wetenschap welkom zijn, wanneer ik de reeds genomen proeven met enkelen vermeerderd heb, mij daarbij de woorden van FALCK herinnerende :

»Wenn es nun richtig ist, dass kaum ein einzelner Mensch alles das ausführen kann, was zur Erreichung einer unanlastbaren Theorie der Wirkung des Opiums gethan werden muss, so begreift es sich, wie wünschenswerth es ist, dass Viele auf dasselbe Ziel hinausarbeiten 1).»

De hieronder vermelde proeven hebben allecnlijk betrekking op veranderingen in bloedsdrukking, respiratie- en pulsatie-frequentie, temperatuur en algemeene verschijnselen; na codeïne-intoxicatie. Het alkaloid werd, in oplossing van 1 op 100, of subcutaan aangewend, of in de vena cruralis ingespoten, of door middel van eenen katheter in den maag ingebracht. Daar ik mij niet meer naar Amsterdam kon begeven, om, evenals bij de onderzoekingen met papaverine, de verandering in bloedsdrukking zelf na te gaan, heeft Prof. PLACE mij de vriendschapsdienst bewezen, daaromtrent twee zeer interessante proeven voor mij te nemen.

Niet van belang ontbloomt is de mededeeling dat de dieren, waarmede ik experimenteerde, tijdens de proeven niet opgebonden waren.

De ademhalingen werden met het bloote oog geobserveerd; de hartcontractiën door middel van eenen stethoscoop nauwkeurig nagegaan en geteld; terwijl de temperatuur in ano werd gemeten.

1) *Deutsche Klinik*, 1870, p. 225.

WAARNEMINGEN OMTRENT DEN INVLOED DER CODEÏNE OP
BLOEDSOMLOOP, ADEMHALING EN TEMPERATUUR.

I. 4 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Kipp), in ééne dosis.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1.25 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
2h. 47' Pupillen normaal, konijn zeer levendig.	78	30	39°.7
3h. 3' Subcutane inject. van 0.040 grm. <i>Mur. Cod.</i>			
3h. 7' Konijn wordt rustig.	79	20	
3h. 14' Pupil vernauwd, neiging tot slapen.	70	17	39°.1
3h. 23'	64	17	
3h. 30' Pupil zeer vernauwd.	43	19	
3h. 35'			38°.8
3h. 45'	36	19	
3h. 50' Zeer geringe convulsiën.			
3h. 54' Voortdurend convulsiën, konijn gevoelig op het onderste gedeelte van den wervelkolom.	38	18	
4h. 5' Met een' hevigen sprong begint een aanval van tetanus, opisthotonus, exophthalmus, pupillen verwijd, hartcontractiën, wegens zwakken hartslag, ontelbaar.			Geene.
4h 7' Tetanus-aanval voorbij, konijn springt op bij het stooten aan de tafel.			
4h. 9' Pupillen verwijd.	55	22	
4h 14'			zeer onregelmatig. 37°.6

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''	Aantal adembaligen in 15''	Temperatuur.
4h. 16'			Konijn slaapt rustig, oog- leden gesloten.
4h. 29'	58	15	Konijn blijft slapen.

zeer regelmatig.

Het onderzoek wordt geëindigd.

II. 4 Kub. Centim. Mur. Codeïni (van Kipp), in ééne dosis.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1,25 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembaligen in 15''.	
2h. 7'	77	19	Pupillen normaal.
2h. 14'			Subcutane injectie van 0.040 grm. Mur. Cod.
2h. 19'	80	18	
2h. 22'	77	12	
2h. 28'	68	14	Pupillen vernauwd.
2h. 35'			Konijn gevoelig op den rug.
2h. 37'	52	18	
2h. 43'			Zeer geringe convulsiën, konijn sluit de oogleden, langzamerhand ont- staan heviger convulsiën, vooral bij aanraking der achterbeenen.
	51	16	
2h. 49'			Hevige convulsiën, pupillen ver- wijd, hoofd wordt achterover ge- worpen, trismus, tetanus, opis- thotonus, aanval voorbij.
	54 ?	Geene.	
2h. 52'	78	26	
2h. 53'		28	Tonische krampen der nekspieren.
2h. 58'	55	22	Pupillen vernauwen zich.
3h. 6'	54	24	
3h. 17'			Sterk verwijde pupil.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembaligen in 15''.
3h. 24' Oogleden gesloten, konijn slaapt.	57	15
	zeer onregel- matig.	zeer onregel- matig.
3h. 55'	58	14

Het onderzoek wordt geëindigd.

III. 5 Kub. Centim. *Mur. Codeini* (van Kipp), in *éene dosis*.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.4 Klgrm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembaligen in 15''.	Temperatuur.
1h. 55' Pupillen normaal.	79	29	40° 1
1h. 57' Subcut. inject. van 0.050 grm. Mur. God.			
2h. 5'	77	27	39° 4
2h. 11'	73	22	39°
2h. 16' Pupillen iets nauwer, konijn wordt slaperig.	67	20	38° 9
2h. 21'	38	11	
2h. 24' Konijn is zeer gevoelig als men het onderste gedeelte van den wervelkolom aan- raakt.	zeer onregel- matig.	zeer onregel- matig.	
2h. 28'			38° 3
2h. 30'	35	14	
2h. 38' Oogleden worden gesloten.	41	14	38°
2h. 53'	54	30	37° 5
2h. 54' Konijn slaapt, nu en dan geringe convulsiën, pupillen iets verwijd.	Onregel- matig.	Zeer onregel- matig.	
3h. 5'	57	Ontelbaar.	

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
3h. 6'	Van tijd tot tijd worden de oogleden geopend en zien wij de bulbi naar binnen en beneden gedraaid.			
3h. 7'	Hevige tetanus, exophthalmus, trismus, konijn komt bij.	?	Geene.	
3h. 12'		35	30	37°.4
3h. 20'	Konijn icts minder gevoelig, zeer kleine tonische krampen der nekspieren.		Zeer onregelmatig.	
		63		37°.2
3h. 30'			22	
3h. 45'		74	15 ¹ / ₂	36°.4
4h. 4'	Konijn slaapt.	76	14	37°.2
4h. 7'	Pupillen verwijd, konijn slaapt rustig.		Zeer regelmatig.	
4h. 17'		73	14	36°.8
			Zeer regelmatig.	

Het onderzoek wordt geëindigd.

IV. 5 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Kipp), in ééne dosis.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1.3 Klgm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
2h. 9'	Pupillen normaal.	68	34
2h. 15'	Subcut. inject. van 0.050 grm. <i>Mur. Cod.</i>		
2h. 20'		68	31
2h. 24'	Pupillen sterk vernauwd.	65	28
2h. 28'		64	16
2h. 35'	Konijn gevoelig op den rug.		
2h. 36'		54	12

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembalingsen in 15''.
2h. 42'		50	41
2h. 43'	Kleine convulsiën, pupillen zeer klein.		
2h. 55'		45	9
3h. 4'	Pupillen verwijden zich.	34	7
3h. 21'	Tonische krampen der nekspieren.	36	10
3h. 35'	Pupillen verwijd, nu en dan vrij hevige convulsiën.		
3h. 48'		54	16
4h. 6'		61	17½
4h. 37'	Konijn zit met gesloten oogleden en slaapt rustig.	66	14

Zeer regelmatig.

Het onderzoek wordt geëindigd.

V. 6 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Kipp), in ééne dosis.

Konijn, man. geslacht. Gewicht 1.37 Klgm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembalingsen in 15''.
2h. 2'	Pupillen normaal.	58	18
2h. 18'	Subcut. inject. van 0.060 grm. <i>Mur. Cod.</i>		
2h. 20'		56	11
2h. 25'		50	9½
2h. 29'		52	8
2h. 35'	Konijn hoogst gevoelig op den rug.		
2h. 38'		48	7½
2h. 45'	Convulsiën bij aanraking der ach- terbeenen.	39	6½
2h. 49'	Oogleden gesloten, tonische krampen der nekspieren.		
2h. 56'		36	12

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
3h. 4'	Oogleden soms geopend, draaiing der bulbi naar beneden en binnen.	47	10
3h. 14'	Na tal van convulsiën ontstaat plotseling hevige tetanus, die met een' geweldigen sprong begint, pupil vernauwd, hoorbare trismus, exophthalmus.	?	Geene.
3h. 16'	Konijn komt bij, pupil verwijd.	?	?
3h. 17'	Wederom een tetanus-aanval.	?	Geene.
3h. 19'	Konijn hersteld, pupil verwijd, tremor.	47	25
3h. 22'	Pupil normaal, voortdurend kleine convulsiën, tonische krampen der nekspieren.		
3h. 27'	Neiging tot slapen.		
3h. 30'	Hevige tetanus en opvolgende tremor en convulsiën, exophthalmus.	?	Geene.
3h. 33'		62	18
3h. 37'	Hevige tetanus beginnende met een' harden schreeuw, pupil vernauwd.	?	Geene.
3h. 45'	Tremor, hevige convulsiën, kin naar de borst gebogen.	?	Niet waarneembaar.
3h. 47'	Ooren recht overeind, hoorbare trismus, pupil sterk verwijd.		
3h. 48'			20
3h. 49'	Convulsiën.	58	Niet waarneembaar.
4h. 2'		53	14½
4h. 15'	Bij aanraking van den neus hoorbare trismus, oogleden gesloten, zeer kalme respiratie, nu en dan kleine convulsiën.	47	11½
4h. 25'	Hevige tetanus.	?	Geene.
4h. 27'	Paralyse der voor- en achterbeenen,		

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembalingen in 15''.
clonische aangezichtskrampen, anus wijd open, ontlasting eener witte slijmerige stof, pupil verwijd, ko- nijn ligt op de zijde.		
4h. 37'	26	24
4h. 40'	Konijn ademt oppervlakkig, hartcontractiën niet meer waar te nemen. Bij de minste aanraking, zelfs bij blazen op het hoofd, hoorbare kaakkrimp, Het onderzoek wordt geëindigd.	

VI. 8 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Kipp), in ééne dosis.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1 Klgrm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembalingen in 15''.	Temperatuur.
2h. 33'	70	28	38° 7
2h. 51'	Subcut. inject. van 0.080 grm. <i>Mur. Cod.</i>		
3h. 30'	Konijn hoogst gevoelig, op- schrikken bij stooten aan de tafel.		
	70	29	
3h. 43'	Hevige convulsiën; gedurende de aanvallen daalt de tempe- ratuur nog lager dan zij reeds is.		
	85	Ontelbaar wegens onregelmatigheid.	38° 4
3h. 47'	Plotselinge clonische krampen der aangezichtsspieren, convul- siën.		
	Onhoorbaar.	10 ?	
3h. 48'	Pupillen sterk verwijd.		
	Onhoorbaar.	6	
3h. 49'	Hevige tetanus, opisthotonus, hoorbare trismus.		
	Onhoorbaar.	Geene.	
3h. 50'	Konijn sterft.		

VII. 8 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Kipp), *in ééne dosis.**Konijn*, vrouw. geslacht. Gewicht 1.2 Klgm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15".	Aantal adembalingen in 15".	Temperatuur.
2h. 55'	Pupillen normaal.	66	24	39°.5
2h. 56'	Subcut. inject. van 0.080 grm. <i>Mur. Cod.</i>			
3h.		74	20	
3h. 2'	Pupillen sterk vernauwd.			38°.4
3h. 5'	Pupillen zeer sterk vernauwd.	53	20	
3h. 7'	<i>Konijn</i> is zeer gevoelig: vat men het aan, dan verwijdt zich de pupil, om bij verwijdering der hand weder te contraheeren. Het wordt meer en meer sla- perig en zit kalm met gesloten oogleden.			
3h. 8'		45	17½	38°
3h. 12'	Van tijd tot tijd kleine con- vulsiën, meer in aantal toe- nemende bij stooten aan de tafel en vooral bij het kloppen op het onderste gedeelte van de wervelkolom van het ge- intoxiceerde dier.			
3h. 17'		52	20	37°.4
3h. 19'	De convulsiën worden sterker, plotseling ontstaat hevige teta- nus, opisthotonus, hoorbare trismus.	?	Geene.	
3h. 20'	Aanval voorbij.	34	13	
3h. 21'	Voortdurend kleine convulsiën, afgewisseld met korte tetanus- aanvallen; pupillen zijn tijdens den aanval verwijdt; er bestaat			

Tijd.	Aantal hartslagen in 15".	Aantal ademhalingen in 15".	Temperatuur.
dan exophthalmus; in vrije oogenblikken schijnt er paralyse te bestaan der spieren van de extremiteiten.	?	40	
3h. 25' Steeds convulsiën, pupil verwijd.	?	?	37°.2
3h. 29'	32	20	
3h. 30' Pupil vernauwd.	35	Zeer onregelmatig. Ontelbaar.	
3h. 36' Hevige tetanus.	Ontelbaar.	Geene.	
3h. 37'	28	Ontelbaar.	36°.4
3h. 47' Dood in een' tetanus-aanval, pupillen gecontraheerd, oogleden open, anus wijd geopend, urine vloeit af. Toen de dood intrad was de temperatuur.			35°.4

VIII. 8 Kub. Centim. (?) *Mur. Codeïni* (van Kipp), in twee doses.

Hond, mann. geslacht. Gewicht 5 Klgrm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15".	Aantal ademhalingen in 15".	Temperatuur.
3h. 10'	28	5	38°.7
3h. 14' Subcut. inject. van 0.080 grm. <i>Mur. Cod.</i> Door hevige bewegingen van den hond, die door den assistent niet goed wordt vastgehouden, breekt de canule van het spuitje af, zoodat niet te bepalen is, of de bovengenoemde hoeveelheid werkelijk is ingespoten.			

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
3h. 15'			In een stukje vleesch wordt den hond nog 0.010 grm. Mur. Cod. toegediend.
3h. 35'	26	4	
3h. 37'	26	4	
3h. 55'			Hartcontractiën niet te tellen, wegens hare onregelmatigheid en zwakheid, zeker evenwel zeer verlangzaamd. 3
4h.			Narcose, braakbewegingen, onwillekeurige ontlasting der faeces.
4h. 5'			Hond slaapt. Het onderzoek wordt geëindigd.

IX. 9 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Prof. Oudemans),
in ééne dosis.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.7 Kilgrm.

Tijd	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
2h. 28'	53	14
2h. 38'		
2h. 45'	47	12 $\frac{1}{2}$
2h. 49'	33	9
2h. 52'		
2h. 53'	35	9 $\frac{1}{2}$
2h. 55'		
2h. 58'		
2h. 59'		

X. 9 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Prof. Oudemans),
in ééne dosis in vena cruralis.

Hond, mann. geslacht. Gewicht 5,85 Klgrm.

Tijd.	Bloedsdrukking in Art. carotis in m. m. Hg.			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal adembal- gen in 1'.
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
	Normaal Curve	166	148	157	104
Na Injectie.				49	196

Onregelmatig.

Bij deze proef, door Prof. PLACE genomen, werd onmiddellijk vóór Curve II, 9 Kub. Centim. Codeïne-oplossing (1%) in de vena cruralis ingespoten, waarop krampen en intensieve diffuse roodheid der huid volgde; terwijl in Curve II de hartslag onafhankelijk was geworden van de respiratie-phase. Terstond na afloop van Curve II, werd de buik snel geopend, om te zien, of de vaten in het mesenterium en de darmwanden eveneens waren uitgezet. Dit was niet het geval; vernauwing was evenmin te constateeren. Na weinige oogenblikken werden de blootliggende vaten zeer verwijd, zooals na opening van den buik steeds wordt waargenomen.

In aansluiting aan deze proef, werd bij een konijn de buik, onder water van bloedtemperatuur, geopend (methode van SANDERS en VAN BRAAM HOUCKGEEST) en daarbij Codeïne-oplossing in de vena jugularis gespoten, om te zien, of in de buksingewanden eene vicariërende vaatvernauwing of vaatverwijding zou optreden. Er werd geene verandering in het lumen der vaten waargenomen.

XI. 10 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Prof. Oudemans),
in twee doses in de vena cruralis ingespoten.

Hond, als bij X.

Bloedsdrakking als bij de vorige proef gemeten in Art. carotis. Twee luchtkussens, één voor respiratie en één voor

hartslag. Tijd ook hier geregistreerd met metronoom en electro-magneet.

Tijd.	Bloedsdrukking in m. m. Hg.			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal adembalin- gen in 1'.	
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.			
2h. 30'	Curve I.	180	123	151	72	20
	» II.	188	106	147	104	20
3h.	» III.	166	110	138	116	16
De invloed der Res- piratie-phase op den duur van den hart- slag is zeer sterk uitgedrukt.						
Injectie van 0.055 gram. Mur. Cod. in Ven. crur. en on- middelijk na de in- spuiting Curve IV beschreven.						
3h. 10'	Curve IV.			38	188	28
3h. 20'	» V.	78	74	76	220	24
3h. 35'	» VI.	100	88	94	204	22
3h. 37'	Injectie van 0.045 gram. Mur. Cod. in Ven. crural.					
4h.	Curve VII.	104	100	96	208	20
4h. 10'	Algemeene convul- siën.					
4h. 12'	Curve VIII.			88		
4h. 20'	Hevige opisthotonus.					
4h. 25'	Clonische krampen der kaakspieren en der spieren van de extrémitéiten. Tonische samentrekking van hals- en rugspieren.					

Bijna onmiddelijk na de injectie wordt de huid

(buik, borst, hals, snoet) diffuus rood en op aanvoelen zeer warm.

Na de injectie is de invloed der ademhalings-fasen op den duur der harts-perioden niet meer merkbaar.

XII. 13 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Prof. Oudemans),
in twee doses.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.4 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
1h. 31' Pupillen normaal.	73	15
1h. 47' Subcut. inject. van 0.060 grm. Mur. Cod.		
1h. 57' Oogleden gesloten.	43	12
2h. 4' Nu en dan convulsiën, konijn zeer gevoelig.	44	10
2h. 9' Tonische krampen der nekspieren.	44	7½
2h. 17'	35	6½
2h. 20'	36	9
	met inter- missiën.	onregel- matig.
2h. 27'	38	10
2h. 34'	34	10
2h. 52' Konijn wordt levendiger.	63	13
3h.	54	13½
3h. 39' Subcut. inject. van 0.070 grm. Mur. Cod.		
3h. 46' Convulsiën in hooge mate, konijn ligt lang uitgestrekt op de linker zijde, exophthalmus, trismus, nu en dan convulsiën, paralytische toe- stand.		
	zeer onregel- matig.	zeer onregel- matig.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
3h. 55'	Clonische krampen der aangezichts- spieren, hoorbare trismus, urine vloeit af, achterbeenen totaal ver- stijfd, voorbeenen paralytisch.		
4h.	Konijn sterft, zeer spoedig en in hooge mate ontstaat de rigor mortis.		

XIII. 15 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Kipp), in *ééne dosis*.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1,54 Klgrm.

Tija.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
3h. 45'	Pupillen normaal.	79	23½
3h. 47'	Subcutane inject. van 0.150 grm. <i>Mur. Cod.</i>		
3h. 48'	Pupillen vernauwen zich.	72	22
3h. 52'	Gevoelig op den rug, oogleden gesloten.	63	19
3h. 56'	Oogleden plotseling wijd geopend.	46	30
4h.	Konijn rustig, oogleden dicht, con- vulsiën, konijn strekt zich in de lengte uit.	40	15
4h. 3'	Hevige tetanus, pupil verwijd, opisthotonus, exophthalmus, tris- mus, aanval voorbij.	?	Geene.
4h. 4'	Tetanus, aanval voorbij.	?	Geene.
4h. 5'	Tetanus, cornea-gevoeligheid niet verloren, zelfs niet in den aanval.	?	Geene.
4h. 7'	Convulsiën, afgewisseld met tetanus aanvallen, cornea-gevoeligheid ver- loren.		

Hoogst onregelmatig.

- 4h. 10' Intredende paralytische toestand. ? Onwaarneembaar.
 4h. 12' Konijn sterft.
-

XIV. 22 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Kipp), in ééne dosis.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1.3 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15".	Aantal ademhalingen in 15".
2h. 40' Pupil normaal.	79	27
2h. 50' Subcutane inject. van 0.220 grm. Mur. Cod.		
2h. 54'	69	16
2h. 58' Pupillen vernauwd, konijn hoogst gevoelig.	39	13
3h. Convulsiën, tremor, oogleden ge- sloten.		
3h. 2'	45	17½
	Zeer onregelmatig.	Zeer onregelmatig.
3h. 4' Tetanus, trismus, exophthalmus, opisthotonus, sterk verwijde pupil.		
3h. 10' Paralyse en dood.		

XV. 25 Kub. Centim. *Mur. Codeïni* (van Prof. Oudcmans),
 in drie doses.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.32 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15".	Aantal ademhalingen in 15".
1h. 31'	67	15½
1h. 45' Injectie, door eenen katheter in den maag, van 0.060 grm. Mur. Cod.		
1h. 57'	77	14
2h. 4' Konijn slaapt en is toch gevoelig.	79	13

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
2h. 9'	74	12
2h. 20'	75	15
2h. 35'	72	16
2h. 44'	Injectie als ten 1h. 45', met 0.140 gram. Mur. Cod.	
3h.	55	22
3h. 32'	65	34
3h. 39'	Subcut. inject. van 0.050 gram. Mur. Cod.	
3h. 45'	63	31
3h. 47'	42	30
3h. 50'	Tetanus, opisthotonus.	?
3h. 52'	Konijn herstelt.	42
3h. 55'	Tetanus, opisthotonus.	?
3h. 56'	Emprosthotonus, trismus, exophthal- mus, kramp der aangezichtspieren.	
3h. 57'	Aanval voorbij.	45
4h. 7'		37
4h. 8'	Tetanus, opisthotonus.	?
4h. 9'	Tetanus, emprosthotonus.	?
4h. 10'	Aanval voorbij, voortdurend con- vulsiën.	
4h. 12'	Hevige convulsiën. Aanval voorbij.	55
4h. 13'		60
		23

Het onderzoek wordt geëindigd en het konijn den
volgenden morgen dood gevonden.

KORT OVERZICHT.

De resultaten onzer proefnemingen zijn :

Behalve bij IV en VIII ontstond bij codeïne-vergiftiging in mindere of meerdere mate, naar gelang de toegediende dosis, tetanus, zich uitende door trismus, opisthotonus, emprosthotonus (XV) en exophthalmus. De prodromi van zulk een' aanval waren convulsiën, — wanneer de oogleden gesloten waren, plotselinge opening; — krampen van tonischen aard van hals- en rugspieren, maar vooral van de achterste extremiteiten, dikwerf door eenvoudige aanraking ontstaande. Reeds vroegtijdig ontstond, na subcutane injectie van codeïne, eene verhoogde gevoeligheid, in het bijzonder op het onderste gedeelte van den wervelkolom (II, III, IV, V, VI, VII en VIII), aan welke gevoeligheid vaak eene comateuse toestand voorafging (I, III en XII), terwijl in XIII verhoogde gevoeligheid en slaapzucht te gelijkertijd optraden.

Het sterkst ontwikkeld was de narcose na afloop der tetanische aanvallen (I, II, III en IV).

De pupil vernauwt zich onder den invloed der codeïne zeer spoedig in hooge mate (I, II, III en IV), om òf in den aanval (I, VII en XIII), òf na dien tijd (III en V) verwijd te worden, ja, zelfs in dát geval (IV), waarin geen tetanus ontstond, verwijdden zich de pupillen, op dát oogenblik (3^h. 4'), waarop men, afgaande op alle andere verschijnselen, met recht een tetanus-aanval verwachtte. In V bleef de pupil tijdens den aanval vernauwd, verwijdde zich evenwel na verloop van 10 minuten, terwijl VII ons den invloed deed observeeren, die het aanvatten van een met codeïne vergiftigd dier op pupilverwijding en vernauwing

schijnt te kunnen hebben. In III en V zagen wij, even vóórdat tetanus ontstond, draaiing der bulbi naar binnen en beneden.

Wij konden verder in eenige gevallen (XI, III, IV, V en XII) tonische krampen van den nek — en in V, VI en XV clonische krampen der aangezichtsspieren waarnemen. Niet constant, maar toch zeer dikwert, zagen wij op het einde der proefnemingen (V, VII, XIII en XIV) paralyse der achterste extremiteiten ontstaan; terwijl in XII, ongeveer 5 minuten vóór den dood, de achterbenen geheel verstijfd, de voorbenen paralytisch waren. Meermalen namen wij verlamming der sphincteren waar (V, VII, VIII en XII), als voorbode van den naderenden dood, welke verlamming zich openbaarde door onwillekeurige urineloosing en ontlasting der faeces. In ééne proef, waar wij op cornea-gevoeligheid reageerden (XIII), vonden wij haar na 3 aanvallen van tetanus, en zelfs tijdens den tetanus niet verloren, zij was niet meer waar te nemen even vóór het intreden der paralyse. In V, XII en XIII ging het vergiftigde dier lang uitgestrekt op eene zijde liggen, waarop in al die gevallen al zeer spoedig stijfkramp volgde. De pols-frequentie verminderde in alle proeven en het geringste cijfer daarvoor verkregen, gepaard aan den meest onregelmatigen hartslag, kwam in den regel overeen, met dat oogenblik, waarop tetanus ontstond.

In beide proeven, waarin bloedsdrukking werd opgenomen (X en XI), zagen wij deze laatste snel en aanmerkelijk dalen.

Als een constant verschijnsel, namen wij belangrijke temperatuursdaling waar; in VII bedroeg die daling zelfs 4° C. binnen één uur. In VI, waar een tetanus-aanval intrad, juist toen de temperatuur werd opgenomen, bemerkten wij daling tijdens den aanval.

Prof. PLACE (X en XI) nam en plotseling intensief rood worden der geheele huid waar en door hem daarop opmerkzaam gemaakt, heb ik bij konijnen niet juist hetzelfde verschijnsel kunnen observeeren, maar alleenlijk hunne ooren abnormaal rood, met duidelijk verloop en verwijding der vaten, gezien. In het mesenterium en de darmwanden, zag PLACE dit laatste niet. Tevens heeft hij opgemerkt, dat, na injectie van codeïne (die door hem direct in het bloed werd ingespoten), de adembalingsphasen op den duur der hartsperioden geen invloed meer uitoefenen.

De respiratie-frequentie verminderde, na injectie van codeïne,

zeer, en meestal beantwoordde het kleinste aantal ademhalingen in de minuut aan het oogenblik van het ontstaan van tetanus. In XV, waar eerst in den maag werd ingespoten, verminderde gedurende één uur de pulsatiën en verminderde het aantal respiratiën, dat het geringste was toen er narcose intrad; na de 2^{de} injectie, op dezelfde wijze verricht, verminderden de pulsatiën, terwijl de respiratiën in aantal toenamen, en na de subcutane injectie was de vermindering van het aantal pulsatiën aanmerkelijk, terwijl de respiratiën frequent bleven. In VIII ontstonden braakbewegingen en onwillekeurige faeces-ontlasting tijdens de narcose.

Het was mij onmogelijk een bepaald getal te vinden voor het gemiddelde tijdsverloop tusschen codeïne-toediening en het ontstaan van tetanus, daar methode van aanwending van het alkaloid, dosis, leeftijd, geslacht en gewicht hierop eenen onmiskenbaren invloed hebben.

Waar ik, wat betreft bovengemeld tijdsverloop, in iedere proef afzonderlijk eenige nauwkeurige opgaven vond, heb ik die, in een hieronder te volgen tabel, ter verkrijging van een meer algemeen overzicht, tot één geheel vereenigd.

TABEL omtrent het ontstaan van tetanus na codeïne-intoxicatie.

Nommers der proeven.	Soort.	Ge- slacht.	Gewicht in Kilogrammen.	Tijdverloop tusschen toediening van Codeïne en het ontstaan van tetanus.	Gegeven dosis in Grammen.
I	Konijn	Vr.	1.25	1h. 2'	0.040
II	"	M.	1.25	35'	0.040
III	"	"	1.4	1h. 10'	0.050
V	"	"	1.37	56'	0.060
VI	"	Vr.	1.00	58'	0.080
VII	"	"	1.2	23'	0.080
IX	"	M.	1.7	17'	0.090
XIII	"	Vr.	1.54	16'	0.150
XIV	"	"	1.3	14'	0.220

NARCEÏNE.



De Narceïne werd in 1832 door PELLETIER ¹⁾ ontdekt, ontleende haren naam van *ναρκη* (verdooving) en ontving hare formule van ANDERSON ²⁾. Zij is een der opium-alkaloïden en wordt daaruit, volgens de methoden van PELLETIER en anderen, verkregen. Het gehalte van opium aan narceïne bedraagt, volgens COUERBE, iets meer dan $\frac{1}{10}$ %.

De narceïne is reukloos, kristalliseert uit water, wijngeest of verdund azijnzuur in lange witte vierzijdige rhombische prismas of fijne tot bundels vereenigde naalden. Haar smaak is in den beginne zwak bitter en later samentrekkend. Door kali en natron wordt zij gemakkelijker opgelost dan door water, terwijl zeer geconcentreerde kaliloog haar als olie uit eene waterachtige oplossing praecipiteert. Door geconcentreerd zwavelzuur wordt zij bruin gekleurd en lost zich daarna met sterk gele kleur op; evenwel bij onzuiverheid der narceïne kan eene bloedroode of blauwe kleur ontstaan. Met molybdeenzuur bevattend SO^3 wordt zij geelbruin, daarop geel en eindelijk kleurloos. Geconcentreerd NO^5 lost haar met gele kleur op.

1) *Ann. de chim. et de phys.* T. L. p. 252 en 262. 1832.

2) *Transact. R. Soc. Edinb.* T. XX p. 3 en 347. 1851.

In verdunde oplossingen van het narceïne-zout brengt joodkalium een bruin neêrslag te weeg, dat spoedig ontkleurt. Door toevoeging van kaliumzinkjodid aan narceïne-oplossingen, scheiden zich langzamerhand lange haarvormige kristallen af, die na 24 uren eene schoone blauwe kleur aannemen. Pikrine-zuur doet een geel, meer en meer kristallijn wordend praecipitaat ontstaan. DRAGENDORFF ¹⁾ en HUSEMANN ²⁾ geven nog meerdere reactiën aan, de narceïne betreffende, voor wier opsomming hier de juiste plaats niet is; weshalve ik verder naar genoemde schrijvers verwijs.

Wanneer wij de belangrijkste gedeelten uit de proefnemingen van onderzoekers met narceïne in dit algemeen overzicht samenvatten, verkrijgen wij het volgende:

LECOMTE schrijft aan de narceïne eene werking toe op het lencngedeelte van het ruggemerg, daar, na toediening van het alkaloid, belangrijke vermindering der sensibiliteit en beweegbaarheid in de achterbeenen ontstond; tevens observeerde hij, dat geene belemmering in de ontlasting der faeces, wel in de urineloozing volgde.

CL. BERNARD ³⁾ zag, na het ingeven of inspuiten der narceïne, een' dieperen slaap intreden, dan bij codeïne-intoxicatie ontstaat, welke slaap evenwel niet met volledige opheffing der sensibiliteit gepaard ging. Hij beveelt het alkaloid toch aan als hypnoticum bij dieren, die aan eene physiologische operatie moeten worden onderworpen.

BAXT ⁴⁾ beschrijft, na narceïne-toediening aan kikvorschen tot 3—4 centigrm., eene comateuse toestand, 8 à 15 minuten na de subcutane inspuiting ontstaande; terwijl ademhalings- en hartswerkdadigheid geene afwijking van het normale aanbieden. De intredende slaap heeft, volgens hem, dit eigenaardige, dat het dier gemakkelijk ontwaakt door eenigszins

1) *Beiträge zur gerichtlichen Chemie*. Petersburg 1872.

2) *Die Pflanzenstoffe enz.* (zie papaverine en codeïne.)

3) *Comptes rendus* T. LIX. p. 406, 1864.

4) *Archiv f. Anat. und Physiol.* 1869.

sterke prikkels, maar na hunne verwijdering oogenblikkelijk weêr insluimert. Deze half-comateuse toestand duurt, naar gelang van de individualiteit en de dosis der narceïne, 3—6 uren. Bij konijnen zag hij na subcutane injectie geen spoor van werking; hieromtrent schrijft hij aldus:

»Kaninchen und Meerschweinchen, die bis 15 centigrm. »Narceïn und noch mehr subcutan eingespritzt bekamen, liesen keine Spur irgend einer Wirkung dieses Mittels beobachten.»

DEBOUT ¹⁾ zag, bij zich zelf, na gebruik van 0.03 grm. narceïne des avonds, een' rustigen slaap intreden, zonder angstig droomen of hoofdpijn bij het ontwaken. Bij giften, in den loop van den dag, van 0.07 grm. in twee malen was zijn eetlust iets afgenomen en ontstond hardnekkige constipatie, evenwel geen ongewone dorst noch gastralgie. Hij merkte verder op, dat de narceïne eene sedeerende werking op de respiratie-organen uitoefende.

BÉHIER ²⁾ vond de narceïne zeer gunstig werkend bij lijders aan phthisis: het ophoesten had gemakkelijker plaats en de patiënten gevoelden zich aangener en opgewekter. Dezelfde onderzoeker zag, bij het ontwaken uit den narceïne-slaap, een ongewonen dorst en braken ontstaan, — in strijd met de waarneming van DEBOUT.

LABORDE ³⁾ erkent insgelijks een' gunstigen invloed der narceïne op phthisici, maar zag den rustigen slaap, dien DEBOUT observeerde, niet altijd intreden.

BOUCHARDAT, Junr. ⁴⁾ zag, na toediëning van het alkaloid, eene droogte in den mond, neiging tot braken bij geringe en werkelijk braken bij grootere doses ontstaan.

Ook EULENBERG ⁵⁾ beveelt de toediëning der narceïne ten

1) *Bullet. de Thérap.* T. LXVIII. p. 145.

2) *Bullet. de Thérap.* T. LXVII. p. 152.

3) *Bullet. de Thérap.* T. LXIX. p. 224.

4) *De la Narceïne.* Thèse. Paris 1865.

5) *Deutsches Archiv. f. klin. Med.* T. I. p. 55. 1865.

zeerste aan; hij kon evenals LABORDE geen' invloed op urine-quantiteit en afscheiding constateeren.

ERLENMEIJER vond, evenals DRAGENDORFF ¹⁾, na narceïne-gebruik, daling der temperatuur en in geringe mate der polsfrequentie; ook *hij* beveelt het voorschrijven van narceïne als pijnstillend middel en bij ziekten der respiratie-organen zeer aan.

De aanwending der narceïne in de geneskunde telt meer onderzoekers, dan het aantal bedraagt dergenen, die hare physiologische werking op dieren hebben nagegaan, zoodat het mij niet onraadzaam voorkwam, met dit alkaloid eenige proefnemingen te verrichten. Uitsluitend werkte ik met konijnen, welke niet opgebonden werden en bepaalde mij, als bij de onderzoekingen met papaverine en codeïne, tot het nagaan der pulsatiën, respiratiën, temperatuur en algemeene verschijnselen. Ook hier gevoel ik mij verplicht, Prof. PLACE mijnen hartelijken dank te brengen, daar hij, op mijn verzoek, den invloed der narceïne op de bloedsdrukking voor mij te willen nagaan, eene proef daaromtrent genomen heeft. De resultaten waren betrekkelijk weinig belangrijk, zoodat meerdere proeven niet genomen werden.

De narceïne werd door mij, in oplossing van 1 op 100, steeds subcutaan aangewend, behalve in twee gevallen, waar zij door eënen katheter in de maag werd gebracht. De proefnemingen met genoemd alkaloid zijn volgens de toegediende doses gerangschikt.

1) *Beiträge zur gerichtl. Chemie.* p. 164. 1872.

WAARNEMINGEN OMTRENT DEN INVLOED DER NARCEÏNE OP
BLOEDSOMLOOP, ADEMHALING EN TEMPERATUUR.

I. 10 Kub. Centim. *narceïne-oplossing* (van Prof. Oudemans)
in twee doses.

Hond, middelbare grootte.

Bloedsdrukking bepaald in de Arteria carotis sinistra. Luchtkussen voor respiratie op den buik (hoog); luchtkussen op het hart; tijd geregistreerd met behulp van electromagneet en metronoom.

Tijd.	Bloedsdrukking in m.m. Hg.			Aantal hartslagen in 1'.	Aantal ademhalin- gen in 1'
	Gemidd. Maxim.	Gemidd. Minim.	Gemidd.		
Normaal					
Curve I.	179	111.5	145	88	6 ?
Normaal					
Curve II.	208	139	173	96	6 ?

De invloed der ademhalings-
phasen op polsfrequentie
goed zichtbaar. Tijdens Curve
III wordt in de Vena cruralis
0.030 gm. Narc. ingespoten.

Curve III.	162	132	147	104	20
------------	-----	-----	-----	-----	----

Na afloop der vorige curve
nog 0.070 gm. Narc., inge-
spoten als boven; circa 15" na
de injectie, werd curve IV
beschreven.

Curve IV.	160	120	140	68	12
-----------	-----	-----	-----	----	----

Eén uur na de injectie.

Curve V.	115	78	96		
----------	-----	----	----	--	--

Curve VI.				128	32
-----------	--	--	--	-----	----

Ook na de injectie der narceïne, blijft de invloed der adem-
haling op den duur der hartsperioden bestaan. Spoedig na de
injectie treedt diepe narcose op, zonder eenige krampen. De proef
duurt 2 uren, daarna wordt de hond losgemaakt: hij loopt traag
en gaat telkens liggen, wanneer hij niet wordt gedreven. De
hond sterft na eenen slaap van 4 uren, zonder te ontwaken.

II. 10 Kub. Centim. *narceïne-oplossing* (van Kipp),
in *ééne dosis*.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1.23 Klgrm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
1h. 48'		73	23
2h. 2'	Subcut. inject. van 0.100 grm. Narc.		
2h. 4'	Konijn schreeuwt hevig.		
2h. 7'		76	28
2h. 18'	Oogleden worden gesloten, konijn slaapt.	59	17
2h. 23'		75	19
2h. 37'		69	18
2h. 51'	Konijn blijft zeer rustig.	68	17
3h. 1'		70	16½
3h. 14'	Urine vloeit af.	67	16
3h. 20'		72	18
3h. 31'	Wederom urineloozing.	69	16

Het konijn ontwaakt door stooten aan de tafel, waarop het geplaatst is, of door klappen in de handen, maar sluimert anders spoedig in, terwijl het, gedurende het ontwaakt zijn, de urine laat afvloeien.

Het onderzoek wordt geëindigd.

III. 12 Kub. Centim. *narceïne-oplossing* (van Kipp),
in *ééne dosis*.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.5 Klgrm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
1h. 47'		66	18
2h.	Subcut. inject. van 0.120 grm. Narc.		
2h. 2'	Konijn schreeuwt hevig.		
2h. 4'	Idem.		

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembalingen in 15''.
2h. 5'	59	18
2h. 15'	57	15
2h. 20'	56	12
2h. 32' Konijn slaapt rustig.	54	14 ¹ / ₂
2h. 52'	55	12
3h. 2'	57	13
3h. 20'	60	16
3h. 31' Konijn ontwaakt, urine vloeit af.	67	16

Het onderzoek wordt geëindigd.

IV. 12.5 Kub. Centim. *narcine-oplossing* (van Kipp),
in ééne dosis.

Konijn, mamm. geslacht. Gewicht 1.62 Klgrm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembalingen in 15''.
2h. 12'	69	29
2h. 15' Subcut. inject. van 0.125 grm. Narc.		
2h. 18'	68	48
2h. 22'	69	20
2h. 34'	67	17 ¹ / ₂
2h. 54'	61	17
2h. 58' Oogleden gesloten, konijn slaapt.	57	16
3h	64	14
3h. 21' Konijn blijft rustig, bij ontwaking heeft urineloozing plaats.	67	12
3h. 27'	61	12

Het onderzoek wordt geëindigd.

V. 15 Kub. Centim. *narceïne-oplossing* (van Kipp),
in *ééne dosis*.

Konijn mann. geslacht. Gewicht 1,42 Klgm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.
1h. 47'		87	20
2h.	Subcut. inject. van 0.150 grm. Narc.		
2h. 4'		77	22
2h. 15'		73	20
2h. 22'		70	15
2h. 34'	Oogleden gesloten, konijn slaapt, urineloozing.	63	14
2h. 50'		64	13
3h.		69	16
3h. 20'		73	23
3h. 22'		69	20
3h. 24'		70	19
3h. 25'	Konijn ontwaakt, urineloozing, ko- nijn slaapt weder.		

Het onderzoek wordt geëindigd.

VI. 24 Kub. Centim. *narceïne-oplossing* (van Kipp),
in *drie doses*.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1 Klgm.

Tijd.		Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
3h.	Pupillen normaal.	78	32	39°.7
3h. 5'	Subcut. inject. van 0.080 grm. Narc.			
3h. 10'		40	33	39°.6
3h. 17'		52	31	39°.3

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
3h. 18' Pupillen iets vernauwd		32	
3h. 24' Konijn slaapt.	63	30	39°
3h. 30'	67	24	39°
3h. 37' Subcut. inject. van 0.080 gram. Narc.			
3h. 45'	50	26	
3h. 53' Pupillen vernauwd.	67	26	
4h.	65	28	38° 9
4h. 3' Subcut. inject. van 0.080 gram. Narc.			
4h. 7'	60	27	38° 7
4h. 21' Konijn slaapt steeds.	60	23	38° 8

Het onderzoek wordt geëindigd.

VII. 25 Kub. Centim. *narcotische-oplossing* (van Kipp),
in ééne dosis in de maag ingebracht.

Konijn, mann. geslacht. Gewicht 1.53 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
2h. 28'	57	20½	40°
3h. 15' Injectie door eenen in den maag ingebrachten kathe- ter van 0.250 grm. Narc.			
3h. 23' Tremor.			
2h. 24'	59	18	39° 8
3h. 25'		19	
3h. 42'	66	17	39° 8
3h. 50'	64	16	39° 6
3h. 54' Konijn sluit de oogleden en slaapt.	56	17	39° 6
4h.	58	14	39° 6
4h. 5'	52	12	39° 2

Het onderzoek wordt geëindigd.

VIII. 25 Kub. Centim. *narceïne-oplossing* (van Kipp),
in ééne dosis in de maag ingebracht.

Konijn, mann. geslacht Gewicht 1.6 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
2h. 28'	67	23½	40°.2
3h. 17'	Injectie door eenen in den maag ingebrachten kathe- ter van 0.250 grm. Narc.		
3h. 24'	Oogleden gesloten, min of meer tremor.		
3h. 25'	78	14	38°.9
3h. 43'	67	15	38°.9
3h. 51'	65	14	38°.8
4h. 3'	72	15	39°.5
4h. 6'	62	16	38°.9
4h. 12'	61	13	38°.8
4h. 21'	69	14	39°.5

Het onderzoek wordt geëindigd.

IX. 30 Kub. Centim. *narceïne-oplossing* (van Kipp), in 3 doses.

Konijn, vrouw. geslacht. Gewicht 1.3 Klgm.

Tijd.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal ademhalingen in 15''.	Temperatuur.
2h.	72	27	39°.8
2h. 10'	Subcut. inject. van 0.150 grm. Narc.		
2h. 20'	80	34	39°.5
2h. 25'	Pupillen sterk vernauwd, oogleden worden gesloten, konijn slaapt.		
	79	20	39°.4
2h. 30'	78	17	39°.3

Onregelmatig.

Tija.	Aantal hartslagen in 15''.	Aantal adembalingen in 15''.	Temperatuur.	
2h. 40'	Pupillen blijven sterk vernauwd.	69	18	39°
2h. 49'	Konijn hoogst gevoelig op den wervelkolom, oogleden worden geopend, pupillen iets verwijd.	70	18	38°.5
3h. 9'	Subcut. inject. van 0.050 grm. Narc.			
3h. 12'		77	29	39°
3h. 15'	Pupillen vernauwd, konijn sluit de oogleden.			
3h. 19'	Tremor, konijn zeer slaperig, evenwel gemakkelijk te doen ontwaken.	76	28	
3h. 29'		74	20	39°.2
3h. 35'	Subcut. inject. van 0.100 grm. Narc.			
3h. 45'		78	20	39°
3h. 55'		72	19	38°.5
4h.	Pupillen blijven zeer vernauwd, konijn slaapt steeds.			
		75	20	38°.6
4h. 7'		73	22	39°.1

Het onderzoek wordt geëindigd.

KORT OVERZICHT.

De werking der narceïne kan gezegd worden de volgende te zijn.

In alle gevallen, na narceïne-toediening, treedt narcose op, die in graad afhankelijk van de gegeven dosis is. Tijdens die narcose daalt de bloedsdrukking (I) in geringe mate en vermindert de pols- en ademhalings-frequentie, welker laagste cijfer samenvalt met het oogenblik van den diepsten slaap. Over het algemeen verminderde het aantal hartcontractiën in zeer geringe mate en in 2 gevallen vermeerderde het, om allengs af te nemen (VII en VIII), terwijl er in IX bijna geene verandering te bespeuren was. De temperatuur onderging eene zeer geringe daling, welke enkele malen regelmatig plaats greep.

In sommige proeven schreeuwde het konijn (II en III), in andere ontstond er tremor (VIII en IX) en alleenlijk in IX was verhoogde gevoeligheid op den rug waar te nemen.

De pupillen ondergingen soms eene vrij belangrijke vernauwing (VI en IX), terwijl in het meerendeel der proeven dit niet kon geconstateerd worden.

Bij het ontwaken had dikwerf urineloozing plaats (II, III en IV), terwijl in één geval (V) dit werd opgemerkt, terwijl het dier sliep.

In 3 proefnemingen bemerkte men, dat de slaap niet vast kon genoemd worden (II, V en IX), daar het dier gemakkelijk kon gewekt worden, maar spoedig weër insliep.

PLACE nam waar, dat, na de injectie der narceïne, de invloed der ademhaling op den duur der hartsperioden blijft bestaan.

Wat betreft het tijdstip, waarop de slaap, na narceïne-toediening, intrad, in verband met geslacht, gebruikte dosis etc., zoo heb ik in de hieronder geplaatste tabel getracht dit duidelijk voor te stellen.

TABEL omtrent het intreden van den slaap na Narceïne-toediening.

Nommers der proeven.	Soort.	Ge- slacht.	Gewicht in Kilogrammen.	Tijdsverloop tusschen toediening van Narceïne en het intreden van den slaap.	Gegeven dosis in Grammen.
II	Konijn.	Vr.	1.23	16'	0.100
III	"	M.	1.5	32'	0.120
IV	"	"	1.62	43'	0.125
V	"	Vr.	1.42	34'	0.150
VI	"	"	1.00	19'	0.080
VII	"	M.	1.53	39'	0.250
VIII	"	"	1.6	8'	0.250
IX	"	Vr.	1.3	15'	0.150

BESLUIT.

Aan het einde der proevenreeks komt het mij wensche-
lijk voor, de werking der verschillende alkaloiden in één
hoofdstuk nog eens te beschrijven.

De stoornissen (na vergiftiging) in het gevoel, welke
ontstonden, waren: vermeerderde en somtijds verminderde
gevoeligheid; die in de beweging: krampen, tetanus en ver-
minderde of geheel opgeheven werkdadigheid der motorische
zenuwen (verlammingen); die in de psychische functiën:
depressie en slaap. Vooral kort na codeïne-, maar ook na
papaverine-intoxicatie (alleen bij konijnen), was eene groote,
gevoeligheid op den rug en wel op het onderste gedeelte
van de wervelkolom waar te nemen; bij het verdere verloop
ontstond, na codeïne-intoxicatie, hevige tetanus met opistho-
tonus of emprosthotonus en exophthalmus; vóór en na dien
tijd zag men vaak óf tonische krampen der nek- en rug-, óf
clonische der aangezichtsspieren intreden. Waren meerdere
aanvallen van tetanus elkaâr opgevolgd, zoo ontstond een
stadium van paralyse der extremiteiten en sphincteres. Wat
den slaap aangaat, deze was bij papaverine-intoxicatie het
sterkst uitgedrukt (snorkende ademhaling), kwam, bij codeïne-
vergiftiging, vóór en na een tetanus-aanval voor, terwijl na
toediening van narceïne rustige slaap te observeeren was.

De pupilvernauwing had bij alle intoxicatiën plaats, bij die
met papaverine tijdens den slaap, met codeïne vóór en na

een tetanus-aanval en met narceïne in geringe mate gedurende de geheele proef.

Temperatuursdaling was steeds waar te nemen; bij papaverine-vergiftiging in middelmatigen graad en vrij regelmatig (bij uitzondering was sterke daling waar te nemen), bij die met codeïne in zeer hooge mate (4° C. binnen één uur), terwijl zij bij die met narceïne nauwelijks was op te merken. Deze daling zien wij gepaard gaan met aanzienlijke vermindering van de bloedsdrukking, welke laatste wellicht in de verwijding der huidvaten (bij codeïne-vergiftiging waargenomen) hoofdzakelijk haren grond vond. De bloedsdrukking daalde in alle proeven. Hare laagste daling zien wij na toediening van codeïne, daarop van papaverine (vooral bij hooge giften, waarbij men opmerkt, dat de pols frequent kan blijven), terwijl na narceïne-toediening de bloedsdrukking alleenlijk tijdens den slaap daalt.

De pols-frequentie is bij alle vergiftigingen verminderd; het meest is zij dit bij codeïne-intoxicatie, bij die met narceïne is zij weinig of niet verlangzaamd.

De respiratiën zijn in aantal afgenomen bij papaverine-vergiftiging en het laagste daarbij verkregen cijfer is op het oogenblik van den diepsten slaap waar te nemen. Bij codeïne-intoxicatie is de ademhaling het meest en belangrijk verlangzaamd, even vóór er tetanus zal ontstaan. Bij narceïne-intoxicatie is de respiratie in zeer geringe mate vertraagd.

Opmerkelijk is het, dat de invloed der ademhalingsphasen op den duur der hartsperioden (versnelling van den pols bij inspiratie, vertraging bij expiratie), die bij honden steeds zeer duidelijk is, na codeïne-toediening opgeheven wordt. De ademhaling wordt frequent en haar invloed blijft uit. Bij papaverine-intoxicatie, waar de bloedsdrukking werd bepaald en de gemiddelde maxima weinig of niet van de gemiddelde minima verschilden, had de respiratie op de bloedsdrukking weinig invloed.

Vergelijkende TABEL der intoxicatiën met Papaverine,
Codeïne en Narceïne.

PAPAVERINE.	CODEÏNE.	NARCEÏNE.
Krampen bij konijnen, <i>niet</i> bij honden.	Krampen bij honden en konijnen van tonischen en clonischen aard; tetanus met opisthotonus of emprosthotonus en exophthalmus; paralyse en dood.	Zeer geringe tremor.
Pupil eerst verwijd, in den slaap vernauwd en daarna verwijd.	Pupil eerst vernauwd en tijdens tetanus verwijd.	Pupil zeer weinig vernauwd.
Pols-frequentie eerst vermeerderd, daarna verminderd.	Pols-frequentie zeer gedaald.	Pols min of meer verlangzaamd.
Respiratie verlangzaamd, in den slaap snorkend.	Respiratie-frequentie zeer afgenomen, de invloed der ademhalingsphasen op den duur der hartsperioden is niet meer merkbaar.	Respiratie afgenomen, terwijl de invloed der ademhalingsphasen op den duur der hartsperioden blijft bestaan.
Temperatuur gedaald (bij uitzondering 4° C.)	Zeer sterk nitgedrukte temperatuursdaling (4° C. binnen 1 uur).	Temperatuur gedaald in hoogst geringe mate en onregelmatig.
Bloedsdrukking daalt, (vooral bij hooge giften, waarbij de pols frequent kan blijven). Van gemidd. 169 m. m. Hg. Tot " 102 " " "	Bloedsdrukking daalt aanmerkelijk. Van gemidd. 138 m. m. Hg. Tot " 88 " " "	Bloedsdrukking ondergaat bijna geene verandering; alleenlijk gedurende den slaap hoogst geringe daling. Van gemidd. 145 m. m. Hg. Tot " 140 " " " en één uur na de injectie Tot gemidd. 96 m. m. Hg.
Zeer sterk geprononceerde slaap, meermalen met snorkende ademhaling.	Slaap vóór en na een tetanus-aanval.	Rustige slaap.
	Plotseling na de injectie, intensief diffuus rood worden der huid.	

THESES.

I.

Het voor de bepaling der bloedsdrukking noodzakelijke opbinden van een tot experimentatie gebezigd dier levert onjuiste getallen van pols- en ademhalings-frequentie.

II.

Bij panaritium, met aandoening van het beenvlies en opvolgende caries, is de spoedige verwijdering van het aangedane been noodzakelijk.

III.

Gutta-percha, opgelost in chloroform, is een zeer werkzaam middel tegen decubitus.

IV.

Tegen diarrhoea bij zuigelingen is de aanwending van pepsine zeer aan te bevelen.

V.

Brandwonden genezen het spoedigst, wanneer de behandeling bestaat in het opleggen van met koud water bevochtigde kompressen.

VI.

Bij thrombus vaginae late men zich nooit, uit vrees voor verbloeding, terughouden, reeds in den aanvang van het ontstaan tot de operatie over te gaan.

VII.

Onjuist is de bewering van ABRAHAMSZ (in SCHWEIGGER), dat kwetsing van het corpus ciliare door vreemde lichamen, *oogenblikkelijk* tot exstirpatio bulbi moet doen besluiten.

VIII.

De zittingen van Gedeputeerde-Staten geven geen' voldoende waarborg voor het juiste keuren van miliciens.

IX.

Tot het voorkomen van ruptura perinaei bij barenden doet men het best eene ligging op knieën en ellebogen aan te raden.

X.

Voor de behandeling der stricturen van het traankanaal is de aetiologie van groote waarde.

XI.

Het toedienen van hooge giften chinine (3 à 4 grm. daags) bij eenvoudige tusschenpoozende koorts is verwerpelijk.

XII.

Tot het openleggen der traanpunten eigent zich meer het mesje van WEBER dan dat van NOIJES.

XIII.

Bij hernia incarcerata is taxis, gedurende langen tijd voortgezet, zeer gevaarlijk.

XIV.

Het is overbodig, bij de behandeling van syphilitische en niet syphilitische ulcera afzonderlijke lapis-stiften te gebruiken.

XV.

Het voorschrijven van secale cornutum is evenzeer gedurende de uitdrijvings-periode van den foetus te verwerpen, als het ter verwijdering der placenta is aangewezen.

XVI.

La médecine, à proprement parler, est la science de la maladie; la physiologie est la science de la vie.

CL. BERNARD.

ERRATA.

Men leze op p. 21, 22 en 23 in plaats van het getal X, het cijfer XI en omgekeerd.

Op p. 21 regel 2 v. o. *staat*: 12', *lees*: 23'.

" " 46 " 10 " " name en, *lees*: nam een.
