

Nikotin, Rauchen und Organismus

von *H. Schievelbein*

Klinisch-Chemisches Institut an der Chirurgischen Universitätsklinik München,

Vorstand: Professor Dr. Dr. E. Werle

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Werle zum 60. Geburtstag gewidmet

Seit der Entdeckung der „neuen Welt“ hat sich der Tabak als Genußmittel in den verschiedensten Formen unaufhaltsam über alle Länder der Erde verbreitet. Den Tabak rauchend zu genießen, ist Gemeingut aller sozialen Schichten und Bildungsstufen der zivilisierten Welt geworden, ein Beweis dafür, daß das Rauchen ein über alle Völker verbreitetes menschliches Bedürfnis in idealer Weise zu befriedigen vermag. Wie jedes Genußmittel, so birgt auch der Tabak die Gefahr des Mißbrauchs in sich. Die vielschichtigen Bemühungen der verschiedensten Zweige der Medizin, die Rückwirkungen des Rauchens und des Nikotins auf den menschlichen Organismus zu erforschen, reichen weit zurück. Die Tatsachen, daß dennoch wichtige Fragen der endgültigen Klärung harren, stellen einen Hinweis dafür dar, daß hier ungewöhnliche Schwierigkeiten der Beurteilung nicht so sehr im Experiment, einem der wichtigsten Mittel der Forschung, als vielmehr im praktischen Fall beim Menschen, vorliegen. Sie sind z. T. darin begründet, daß die physische und psychische Ausgangssituation von Raucher zu Raucher äußerst verschieden sein kann und daß der menschliche Organismus den verschiedenartigsten Belastungen ausgesetzt ist, die die Wirkungen des Rauchens verschleiern, verdecken oder potenzieren können.

Wir haben uns bemüht, diese Übersicht durch eine weitgehende Aufteilung in einzelne Kapitel so darzubieten, daß eine rasche Orientierung über die neuesten Untersuchungsergebnisse und die einschlägige Literatur möglich ist, ohne daß der Leser durch zu viele Einzeltatsachen überfordert wird. Dort, wo die eingehende Besprechung aller zu einem bestimmten Thema gehörenden Arbeiten den Rahmen der Übersicht gesprengt hätte, haben wir die neuere Literatur wenigstens angeführt, um dem an einem Einzelproblem interessierten Leser die Möglichkeit einer vertiefteren Information zu geben. Es war unser Bestreben, die neuere Literatur möglichst vollständig zu zitieren. Ausführliche Darstellungen über Wirkungen des Tabaks und des Nikotins, z. T. auch mit älteren Befunden, stammen von *Lickint* (1), *Werle, Schievelbein und Spieth* (2), *Larson* und Mitarbeiter (3) und von *van Proosdij* (4).

1. Pharmakologie des Nikotins

Nikotin wirkt vornehmlich auf das Zentralnervensystem und die peripheren autonomen Ganglien, diese werden zuerst erregt, dann gelähmt. Sympathische und parasymphische Ganglien werden gleichermaßen beeinflusst. Die zentrale Wirkung kleinerer Dosen wird manchmal als Stimulation, manchmal als Depression empfunden. Aus dieser Wirkungsweise resultiert die bereits erwähnte komplexe Reaktion des Organismus und bei Nikotinvergiftung ein entsprechend vielfältiges Erscheinungsbild: zuerst Pupillenverengung, dann Erweiterung, erhöhte Sekretion der meisten Drüsen, Verlangsamung der Herztätigkeit, Verengung der Hautgefäße, Erregung der Darmtätigkeit und Blutdruckanstieg.

a) HERZ UND KREISLAUF

Die intravenöse Injektion von 0,02 bis 0,05 mg/kg Nikotin verursacht beim narkotisierten Hund einen Anstieg des Blutdrucks, der ungefähr 5 bis 10 Minuten anhält. Diese Blutdrucksteigerung resultiert aus einer intensiven Gefäßverengung. Es steht heute fest, daß diese Gefäßkontraktion auf der Ausschüttung von Catecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) beruht. Dabei ist der Blutdruckanstieg in der Hauptsache auf die Freisetzung von Catecholaminen aus dem Nebennierenmark und zu einem geringen Anteil aus den Endplatten der sympathischen Nerven in den Gefäßwänden zurückzuführen. Direkte Messungen der Catecholaminkonzentration in der Nebennierenvene nach Injektion von Nikotin ergaben einen Anstieg (5, 6), und nach *Bein* und *Meier* (7) wirkt Nikotin nach Entfernung beider Nebennieren nicht mehr blutdrucksteigernd. Auch *Kien* und Mitarbeiter (8) sahen nach beidseitiger Entfernung der Nebennieren eine signifikante Verminderung der Blutdruckerhöhung nach Nikotin.

Auf die Schlagzahl des Herzens wirkt Nikotin zuerst verlangsamernd, später beschleunigend. Die Frage, ob Nikotin direkt am Herzen angreift oder ob die Wirkung durch Vermittlung der Catecholamine erfolgt, ist viel diskutiert worden. *Burn* und *Rand* (9) studierten die Nikotinwirkung an isolierten Vorhöfen von Kaninchen und stellten fest, daß diese durch Nikotin stimuliert werden, daß aber die Reaktion ausbleibt, wenn die Vorhöfe durch Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin ihres Gehaltes an Noradrenalin und ähnlich wirkender Amine beraubt worden waren. Die ganglienblockierende Wirkung des Nikotins wurde bei diesen Versuchen durch Atropin ausgeschaltet. Die Wirkung ist also eine indirekte und kommt tatsächlich durch Vermittlung der Catecholamine zustande (10, 11). Das mit dem Rauch aufgenommene Nikotin kann auf diesem Weg, also indirekt, auf das Herz einwirken und eventuell eine ventrikuläre Arrhythmie auslösen. Die anfängliche Verlangsamung des Herzschlags nach Nikotin ist durch zentrale Vaguserregung bedingt und nicht durch Stimulierung der Herzganglien; durch größere Dosen können allerdings die Herzganglien auch direkt blockiert werden (12). An Molluskenherzen greift Nikotin direkt an Rezeptoren der Herzmuskelzellen an (13). Nach *Kien* und Mitarbeiter (8) führt das Rauchen von Zigaretten bei narkotisierten Hunden unter mechanischer Beatmung zu einer Sinusbradykardie von kurzer Dauer, die von einer Blutdruckerhöhung gefolgt ist. Die Blutdruckerhöhung ist bei den einzelnen Tieren sehr verschieden und reicht von 12 bis 120 mm Hg. Im EKG ist die T-Zacke gesenkt oder negativ mit längeren arrhythmischen Perioden. Am häufigsten tritt die EKG-Veränderung während des erhöhten Blutdrucks auf, gelegentlich auch während der Bradykardie. Zwischen der Größe der Blutdruckerhöhung und der Schwere der EKG-Veränderungen besteht keine eindeutige Beziehung. Die Bradykardie tritt auch nach bilateraler Vagotomie auf; durch Atropin kann die Bradykardie, jedoch nicht die Arrhythmie verhindert werden. Die Blutdrucksteigerung bleibt nach Vorbehandlung mit Piperoxan aus, jedoch nicht die EKG-Veränderungen. Blutdruckerhöhung und Arrhythmien werden durch Denervierung der Nebennieren oder bilaterale Adrenalektomie signifikant reduziert. Durch Vorbehandlung mit dem Ganglienblocker Tetraäthylammoniumchlorid wird das Auftreten aller cardiovasculären Erscheinungen vollständig verhindert. Bei einigen Versuchstieren ist die Sauerstoffutilisation gesteigert, was aber in keiner Beziehung zur Änderung der Herzaktion steht. Das Rauchen beeinflusst die Herzfrequenz sowie die coronare arterio-venöse Sauerstoffdifferenz nicht signifikant. Dagegen werden statistisch gesicherte Vergrößerungen des Schlagvolumens, der coronaren Durchblutung und Erhöhungen des

Blutdrucks festgestellt. Die Injektion von Nikotin ruft ähnliche hämodynamische Veränderungen hervor wie das Rauchen.

Ein gutes Versuchsobjekt für das Studium der direkten Nikotinwirkung auf das Herz ist das noch nicht innervierte Herz des Hühnerembryos. Nikotin bewirkt hier eine Beschleunigung der Schlagfolge, die von einer Verlangsamung gefolgt ist. Diese Wirkungen sind bis zu einem gewissen Grad dosisabhängig. Bei größeren Dosen steht die verlangsamende Wirkung im Vordergrund. Die Ausbildung der Innervation ändert die Nikotinwirkung nicht signifikant. Durch bestimmte Substanzen läßt sich die Wirkung von Nikotin blockieren, nicht aber die von Adrenalin. Man kann daraus schließen, daß die Wirkung des Nikotins nicht von der Anwesenheit von sympathischen Nervenfasern im Herzen abhängig ist, sondern daß neben den Catecholaminen noch andere Substanzen im Herzen gespeichert sein müssen, die durch Nikotin und andere Ganglienstimulantien freigesetzt werden (14). Möglicherweise handelt es sich hier um Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin durch Nikotin.

Nach *Bremer* und *Felix* (15) kann Nikotin allerdings auch über die Auslösung afferenter nervaler Impulse die Herztätigkeit ändern. Von der Haut und der Skelettmuskulatur aus verursacht Nikotin unterschiedliche und zum Teil gegensätzliche Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz, während es von Niere und Intestinaltrakt aus stets einen blutdrucksenkenden Effekt hervorruft.

Bei der Beurteilung der Herzleistung bedient man sich häufig des Ballistocardiogramms; dabei wird ein auf sehr leicht beweglichen Rollen gelagerter Tisch durch die Herzkontraktion in Bewegung gesetzt. Die Größe dieser Bewegungen ist nach bestimmten Regeln ein Maß für die Herzleistung. Nach *Corbascio* und *West* (16) verursacht eine sehr kleine Nikotindosis (0,5 γ /kg) bei Injektion in die linke Coronararterie einen initialen Blutdruckanstieg mit einer Verschlechterung des ballistischen Effektes. Diese Wirkung wird abgelöst durch eine Stimulation des Herzens mit Verbesserung des Ballistocardiogramms. Die Inhalation von Zigarettenrauch hat die gleichen Wirkungen. Aus den vorliegenden Untersuchungen kann man den Schluß ziehen, daß Nikotin sowohl direkt als auch über die Reizung nervaler Strukturen auf das Herz wirken kann. Unterschiede in den Reaktionen können auch auf Artverschiedenheiten beruhen.

Beim Menschen wirkt Nikotin ausgesprochen konstriktorisch auf die Hautgefäße. Zahlreiche Untersucher haben dies an Hand des Abfalls der Hauttemperatur, besonders an den Fingerkuppen, nach Injektion von Nikotin oder nach Rauchen nachgewiesen (17–28). Andere Rauchbestandteile sind ohne Wirkung auf die Hautgefäße, wie *Roth* und *Schick* (29) mit denikotinierten Zigaretten nachweisen konnten. Das Absinken der Hauttemperatur kann durch Blockade des Ganglion sternale (30) und Sympathektomie (31) verhindert werden; eine Toleranz entwickelt sich nicht (32).

Das Verhalten der Muskelgefäße gegenüber Nikotin ist von dem der Hautgefäße verschieden. *Hilton* (33) fand 1952, daß die Muskeldurchblutung nach Nikotingaben in Abhängigkeit von der Dosis primär gesteigert und später verringert ist. Nach *Bremer* und *Felix* (34) hängt die Muskeldurchblutung nach Nikotin nicht nur von der Dosis, sondern auch von der Ausgangslage ab: Bei niedrigem Initialtonus wirkt Nikotin vorwiegend muskelgefäßverengernd, bei hohem Initialtonus erweiternd. Aus ihren Untersuchungen folgerten *Bremer* und *Felix*, daß die Änderung der Muskeldurchblutung durch Nikotin wie bei der Haut indirekt durch Reizung nervöser Elemente bewirkt wird. Qualitativ gleiche Beobachtungen am Menschen stammen von *Hensel* und Mitarbeiter (34a, 35). Auch die Gefäße isolierter, also nicht durchbluteter Organe können durch Nikotin verengt werden, so z. B. die Gefäße des isoliert durchströmten Kaninchenohrs. Diese Wirkung kann durch einen Ganglienblocker unterdrückt werden, es scheint also die periphere Vasokonstriktion durch Nikotin über eine Reizung von nervösen Elementen zu erfolgen (15, 34, 36).

Aus Untersuchungen über die direkte Einwirkung von Nikotin auf die Coronargefäße geht hervor, daß Nikotin diese bei Versuchstieren erweitert oder zumindest nicht verengt, auch nicht bei direkter intraarterieller Injektion (37).

Da möglicherweise die Wirkungen des Nikotins bei geschädigten Organen qualitativ eine Änderung erfahren, untersuchte *Travell* (38) die Wirkung des Nikotins an Kaninchen, bei denen durch Cholesterinfütterung eine Coronarsklerose erzeugt worden war. Im EKG ergab sich nach Nikotin bei den vorbehandelten Tieren eine Abflachung der ST-Strecke, was bei Normaltieren nicht der Fall war. Frequenzänderungen wurden nicht beobachtet. Einige coronarsklerotische Kaninchenherzen wurden isoliert untersucht. Nach Durchströmung mit Nikotin war die Coronardurchblutung größer, die

Frequenz niedriger und die Amplitude kleiner als bei gleich behandelten, normalen Herzen. Dagegen fanden *Bellet* und Mitarbeiter (39), daß die nach Nikotingaben bei gesunden Tieren beobachtete Vermehrung der Coronardurchblutung bei insuffizienten Tieren ausbleibt oder weniger deutlich ist. Bei solchen Tieren kann die Coronardurchblutung nach Nikotinfusion unter den Ausgangswert abfallen.

Nikotin wirkt nicht nur auf den arteriellen Teil des Gefäßsystems. Auch Venen können durch Nikotin verengt werden, allerdings nur durch große Dosen (10).

b) ATMUNG

Beim Hund und bei der Katze verursacht die Injektion von Nikotin einen kurzen Atemstillstand, gefolgt von einer merklichen Stimulierung, die wiederum von einer zweiten Apnoe gefolgt ist, die aber länger als die erste anhält. Große Dosen von Nikotin führen zur Atemlähmung, die auf der peripheren curareartigen Wirkung des Nikotins und nicht auf einer Lähmung des Atemzentrums beruht (40).

Nach *Hicks* (41) sollen L-Alkaloide erregend, D-Alkaloide hemmend auf die Atmung wirken. Diese Ansicht wird durch Untersuchungen von *Crosby* und *Kehr* (42) widerlegt. Diese Autoren untersuchten die Wirkung von Nikotin und Nornikotin auf die Atemmuskulatur des Kaninchens nach Durchtrennung beider Nn. vagi. Die Chemorezeptoren des Carotissinus=Aorta-Gebietes werden in nachstehender Reihenfolge durch Alkaloide in abnehmendem Maße erregt: L-Nikotin, D-Nornikotin, D-N-Nikotin und L-Nornikotin, dabei ergibt sich eine Hyperpnoe. Nach Ausschaltung der Chemorezeptoren durch Cocain zeigt sich, daß die L-Alkaloide den Tonus der Brustmuskulatur in Richtung Expiration, die Bauchmuskulatur in Richtung Inspiration verändern, D-N-Nikotin veranlaßt eine inspiratorische Haltung der Brustmuskulatur und beeinflußt die Bauchmuskulatur nicht. D-Nornikotin hat keine Wirkung. Bei Kaninchen bewirkt Nikotin eine Kontraktion der isolierten Trachealmuskulatur, bei Meerschweinchen Erschlaffung. Durch Hexamethonium wird diese Wirkung aufgehoben (43).

Bei Meerschweinchen verursacht Cigarettenrauch eine Bronchokonstriktion. Da die Kontraktion der Bronchialmuskulatur innerhalb von 10 bis 20 Sek. in Erscheinung tritt, ist es unwahrscheinlich, daß die Verengung durch vermehrte Schleimproduktion hervorgerufen wird. Die Kontraktion kann nicht durch Atropin, wohl aber durch Amylnitrit verhindert werden. Daraus ergibt sich, daß die aktive Verengung nicht durch Nikotin verursacht sein kann. Es ist nicht wahrscheinlich, daß es sich bei dem bronchokonstriktorischen Faktor um den von *Larson* (44) beschriebenen, ödemhervorrufenden Rauchfaktor handelt, da die Inhalation von Amylnitrit die Wirkung aufhebt. Wahrscheinlich verursacht Nikotin eine Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen oder anderen Depots, wir konnten diese Wirkung an isolierten Mastzellen zeigen (45). Die bronchokonstriktorische Wirkung des Histamins ist bekannt. Cigaretten mit reduziertem Nikotingehalt enthalten geringere Mengen bronchokonstriktorischer Substanz als konventionelle Cigaretten. Es besteht auch die Möglichkeit, daß die Wirkung auf ein Nebenalkaloid zurückgeht. Der größte Effekt kann mit Rauch von einer Cigarette erreicht werden, die vorher auf 5 cm mechanisch abgeraucht worden ist, der geringste mit Rauch von einer Cigarette mit fast voller Länge von 8,4 cm (46). Eine Erklärung dieser Beobachtung ergibt sich daraus, daß beim Beginn des Abrauchens ein Teil des Kondensates einschließlich der Alkaloide im Tabakstrang abgeschieden und dadurch der entsprechende Anteil im Rauch vermindert wird und daß am Ende der Cigarette dann nicht nur das ursprüngliche Tabaknikotin bzw. die Nebenalkaloide in den Rauch übergehen, sondern auch die schon kondensierten Anteile.

c) WIRKUNG AUF DAS BLUT

Die Anzahl der roten Blutkörperchen scheint durch Nikotin und durch Rauchen nicht beeinflusst zu werden. Die Sedimentationsgeschwindigkeit (Blutsenkung) soll bei Rauchern, die einen Monat abstinente waren und dann 3 bis 4 Cigaretten rauchten, verringert sein (47). Die Erythrocyten sind befähigt, Nikotin zu absorbieren. *Burstein* (48) nimmt an, daß bei einer Nikotinkonzentration im Blut, die nicht größer ist als 0,0075 mg pro g Blutzellen, kein Nikotin im Plasma vorhanden ist, sondern alles in den Erythrocyten absorbiert ist.

Nach Eisen und Hammond (49) steigt das Hämoglobin im Blut nach dem Rauchen von Cigaretten an. Rauchen erhöht den Kohlenmonoxydgehalt des Blutes. Nach den meisten Untersuchern liegt die CO-Sättigung unter 5%, über eine Sättigung bis zu 10% wird nur selten berichtet. Nach neueren Untersuchungen von Bokhoven und Niessen (50) ist die Resorption von CO aus dem Cigarettenrauch größer als bisher angenommen wurde: Werden pro Tag 20 Cigaretten geraucht, so können bis zu 200 mg CO absorbiert werden. Allerdings wurde von diesen Autoren die Blutkonzentration nicht bestimmt, so daß auf die Hb-Sättigung nicht geschlossen werden kann.

Nach Haddon und Mitarbeiter (51) ist die CO-Konzentration bei rauchenden Schwangeren höher als bei Nichtraucherinnen.

Auf die Abnahme der Eosinophilen (weiße Blutkörperchen, die besonders bei allergischen Prozessen vermehrt gefunden werden) bei Jugendlichen nach dem Rauchen wurde bereits früher hingewiesen (2, 52). Nach Minuth (53) enthält das Bronchialsekret von Rauchern Abbauformen von Eosinophilen. Minuth glaubt, daß der Kontakt mit Tabakrauch in der Lunge die Körnelung der Eosinophilen zerstört.

Blackburn und Mitarbeiter (54) sahen keine Beeinflussung der Blutgerinnung durch Rauchen, dagegen konnten Grassi (55) und Singh (56) zeigen (letzterer in vitro), daß Nikotin die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins unter Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin antagonisiert. Diese Amine spielen aber bei der Verlängerung der Gerinnungszeit durch Nikotin keine Rolle.

Zu Beziehungen zwischen Nikotin, Cholesterin und freien Fettsäuren im Serum siehe Abschnitt 2a.

d) VERDAUUNGSTRAKT

Der isolierte, in Tyrodelösung suspendierte Darm der Ratte, des Kaninchens und des Meerschweinchens wird durch Nikotin zur Kontraktion erregt. Die Größe der Kontraktion ist dosisabhängig, und es ist möglich, Nikotin auf diese Weise quantitativ zu bestimmen. Allerdings tritt bereits nach relativ kurzer Zeit, besonders nach großen Dosen (50–100 γ) eine Tachyphylaxie auf. Die Ursachen dieser Erregbarkeitsabnahme ist viel diskutiert worden. Da bei der Verursachung der Darmkontraktion durch Nikotin bisher ein Mediatorstoff nicht nachgewiesen werden konnte, wie sie z. B. bei der Blutdruckwirkung die Catecholamine darstellen, machte man für die Tachyphylaxie des Darmes eine Lähmung der Nerven verantwortlich, da bisher angenommen wurde, daß Nikotin ausschließlich über die Erregung der unter der Schleimhaut des Darmes gelegenen Nervengeflechte eine Kontraktion bewirkt. Von Geiger und Alpers (57) wurde eine mögliche Verursachung der Darmkontraktion durch 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), das in den chromaffinen Schleimhautzellen des Darmes gespeichert ist und sehr darmaktiv ist, diskutiert. Wir haben isolierte Därme von Meerschweinchen solange mit Nikotin behandelt, bis sie keine Kontraktion mehr ausführten und haben dann den Gehalt an 5-Hydroxytryptamin des Darmes bestimmt und mit einem unbehandelten Stück des gleichen Darmes verglichen. Der Gehalt an 5-Hydroxytryptamin im nikotinbehandelten Darm hatte sehr stark abgenommen (58). Auch durch andere Versuchsanordnungen konnten wir wahrscheinlich machen, daß Nikotin über die Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin darmerregend wirken kann. Sicher spielen aber auch die Reizung nervöser Elemente bei der Darmkontraktion eine Rolle (59, 60). Da man bisher einen direkten Angriffspunkt des Nikotins an der glatten Muskulatur verneint hat, war Nikotin seit langer Zeit ein bevorzugtes Mittel, um zwischen Stoffen zu unterscheiden, die direkt an der glatten Muskelzelle angreifen und denen, deren Wirkung über die Erregung von Nerven oder Ganglien zustande kommt. Daher existieren sehr viele Untersuchungen, bei denen Nikotin zur Lähmung der Ganglien herangezogen wurde. Die dabei angewendeten Dosen waren meist sehr viel größer als die, die eine Kontraktion hervorrufen (ca. 10 γ). Da es sich bei diesen Arbeiten primär nicht um Untersuchungen zur Wirkungsweise des Nikotins handelt, soll auf diese Veröffentlichungen hier nicht weiter eingegangen werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß die Wirkung des Nikotins am isolierten Meerschweinchendarm beeinflußt wird durch Substanz P, ein Polypeptid, das in der Darmwand vorkommt. Kleine Dosen potenzieren die Nikotinwirkung, große hemmen sie. Hieraus und aus dem Verhalten gegenüber anderen Substanzen wird geschlossen, daß das Polypeptid nur bei Substanzen potenzierend wirkt, die ganz oder teilweise an nervösen Strukturen angreifen (61). Antagonistisch gegenüber Nikotin wirkt eine Substanz, die in letzter Zeit

als mögliche Überträgersubstanz im Zentralnervengewebe an Bedeutung gewonnen hat, nämlich die γ -Aminobuttersäure.

Nach Untersuchungen von *Hobbiger* (62, 63) wirkt diese Substanz nicht nur gegenüber Nikotin, sondern auch gegenüber Acetylcholin und 5-Hydroxytryptamin antagonistisch.

e) DRÜSEN MIT ÄUSSERER SEKRETION

Es liegen fast keine Untersuchungen darüber vor, ob die wichtigste Verdauungsdrüse des Säugetierorganismus, nämlich das Pankreas, durch Nikotin beeinflusst wird. Zwar beobachteten *Miller* und *Wiper* (64), daß bei einem Patienten mit Pankreasfistel die Sekretion nach dem Rauchen einer Zigarette zurückging, doch können aus dieser Einzelbeobachtung keine Schlüsse gezogen werden.

Der Rhodangehalt im Sekret der Ohrspeicheldrüse ist bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern deutlich erhöht, so fand *Lickint* (65) 3,0–10,0 mg^{0/0} Rhodan bei Gelegenheitsrauchern, 8,0–20,0 mg^{0/0} bei mäßigen Gewohnheitsrauchern und 20,0–40,0 mg^{0/0} bei starken Rauchern im Gesamtspeichel gegenüber 0,5–3,0 mg^{0/0} bei Nichtrauchern. Nach *Seige* und *Scholz* (66) enthält der Speichel von Nichtrauchern 7 mg^{0/0}, der von Rauchern 11 mg^{0/0}. Raucher haben einen 3- bis 6mal höheren SCN-Spiegel im Plasma, Speichel, Harn und Hitzeschweiß als Nichtraucher (67).

Nach Nikotininjektionen konnten *Solti* und Mitarbeiter (68) eine beträchtliche Abnahme der Schweißmenge, der Natrium- und der Kaliumausscheidung durch die Schweißdrüsen feststellen. Da nach Adrenalingaben die Natriumexkretion im Schweiß absinkt, kann diese Nikotinwirkung auch über die Freisetzung von Adrenalin zustande kommen (69).

f) NIERE UND INNERE SEKRETION

Durch Nikotinverabreichung wird eine Ausschüttung des antidiuretischen Hormons des Hypophysenhinterlappens verursacht (70, 71). Durch geringe Gaben von Hypophysenhinterlappenhormon wird die Harnabsonderung eingeschränkt, durch große eine Diurese hervorgerufen. Im allgemeinen wird durch Rauchen die Diurese gehemmt. Bei Diabetes insipidus, einer Krankheit, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Patienten große Mengen eines sehr verdünnten Harnes ausscheiden, und die durch das Fehlen des Hinterlappenhormons bedingt ist, kann man durch Rauchenlassen einer Zigarette feststellen, ob die Hypophyse des Patienten noch eine geringe Menge des antidiuretischen Hormons zu produzieren vermag (71).

Wie Nikotin so verursacht auch Lobelin eine Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (75).

Zusammenfassende Darstellungen über Beziehungen zwischen Nikotin, Hypophyse, Niere und Wasserhaushalt siehe (72) und (73). Nach *Bisset* (74) wird aus der Hypophyse durch Nikotin auch Oxytocin ausgeschüttet, das eine vermehrte Chlorionenausscheidung im Harn verursacht, die durch Hexamethonium und Äthanol zentral hemmbar ist.

Die Freisetzung von Catecholaminen durch Nikotin wurde bereits erwähnt. In der Tat gehen Blutdruckanstieg und Adrenalingehalt im peripheren, arteriellen Blut nach Nikotingaben parallel (76, 77). Nach *Bygdeman* und *U. S. v. Euler* (78) bedarf es für die Auslösung einer Noradrenalinausschüttung aus der Nebenniere höherer Nikotindosen als für Adrenalin, was für einen deutlich verschiedenen Freisetzungsmechanismus für beide spricht. Während wiederholter Nikotininjektionen sinkt die Adrenalin- und Noradrenalinsekretion, wobei die Adrenalin- und Noradrenalin-speicher der Nebennieren nur geringfügig verarmt sind. Die freigesetzte Adrenalin- und Noradrenalinmenge ist in den meisten Fällen größer als die Differenz der Catecholaminmengen von Kontroll- und Versuchsorganen. Diese Ergebnisse, die auf eine schnelle Resynthese der Amine schließen lassen, können bei Nikotinfusion nicht erzielt werden. Jedenfalls sprechen diese Ergebnisse gegen eine Tachyphylaxie auf Grund der Entleerung der Speicher. Eine Übersicht über die Wirkung von Nikotin auf das Nebennierenmark stammt von *Silvette* und Mitarbeitern (79).

Die Freisetzung von Catecholaminen durch Nikotin müßte eine erhöhte Ausscheidung dieser Amine im Harn bei Rauchern zur Folge haben. *Watts* und *Bragg* (80) fanden keinen Unterschied zwischen

der Catecholaminausscheidung von Rauchern und Nichtrauchern. Sie konnten aber feststellen, daß Raucher, die kurze Zeit abstinent waren, nach dem Rauchen von ungefähr 6 Cigaretten statistisch signifikant mehr Adrenalin ausscheiden als vorher. Die Noradrenalinausscheidung zeigte eine leichte Erniedrigung, diese war aber nicht signifikant (81). Wir vermuteten, daß sich, ähnlich wie bei der Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin durch Nikotin (s. Abschnitt 4c), die Freisetzung der Catecholamine eher in einer Erhöhung der Ausscheidung von Abbauprodukten dieser Amine ausdrücken müßte als in der Ausscheidung der Amine selbst und untersuchten die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure) bei Rauchern und Nichtrauchern mit der leicht modifizierten Methode von *Kraupp* (82). Dieser Metabolit zeigt, wie aus der Phäochromocytomdiagnostik bekannt ist, Änderungen des Catecholaminstoffwechsels mit sehr großer Empfindlichkeit an. Der Normalbereich der Ausscheidung wird in der Literatur mit 2–5 mg pro 24 Std. angegeben. Wir fanden einen Mittelwert von 2,34 mg/24 Std. für Raucher und einen Mittelwert von 2,23 mg/24 Std. für Nichtraucher, also keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Hazard und Mitarbeiter (83) sahen, daß nach wiederholten Nikotininjektionen die Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung allmählich verringert wird. Sie bringen damit die bekannte Tachyphylaxie nach Nikotin in Verbindung. Nach unseren Erfahrungen an Hunden kann man die zu injizierende Nikotinmenge mit den Injektionszeiten so abstimmen, daß auf gleiche Nikotindosen stets der gleiche Blutdruckanstieg folgt, daß also auf diesem Weg eine quantitative Nikotinbestimmung am Blutdruck, z. B. des narkotisierten Hundes, möglich wird. Einige Untersuchungen von *Burn* (84) werfen ein neues Licht auf diese Zusammenhänge. Noradrenalin ist in den Gefäßwänden und der Haut der Kaninchenohres vorhanden. Die konstriktorische Wirkung des Nikotins konnte am isolierten Kaninchenohr-Gefäßpräparat demonstriert werden, womit bewiesen ist, daß die konstriktorische Wirkung nicht oder nicht allein durch nervale Erregung der postganglionären Fasern zustande kommt, sondern daß eine direkte Wirkung des Nikotins durch Entspeicherung von Noradrenalin vorliegt. Ohr-Gefäßpräparate von mit Reserpin vorbehandelten Tieren sprechen auf Nikotin nicht an. Die Freisetzung von Noradrenalin aus chromaffinen Zellen der Blutgefäße trägt also zur Nikotinwirkung bei.

Eine funktionelle Hypertrophie stellt die Zunahme des Volumens des Nebennierenmarkes bei Ratten nach Langzeitbehandlung mit Nikotin dar, das Volumen des noradrenalinhaltigen Gewebes kann dabei bis auf 470% steigen (85).

Rauchen bewirkt eine Steigerung des Blutzuckers. Sie beruht sicher auf einer Glykogenmobilisierung durch freigesetztes Adrenalin (86). Außer der Raucherhyperglykämie gibt es auch eine Tabakhypoglykämie. Sie scheint zwar selten aufzutreten und wird erst bei ernsteren hypoglykämischen Symptomen entdeckt. Über ihren Entstehungsmechanismus ist nichts bekannt (87).

Die Funktion der Nebennierenrinde unter dem Einfluß von Rauchen wurde von *Höckfelt* untersucht (88): der Cortisolspiegel im Plasma war bei Rauchern nach dem Rauchen von Cigaretten nicht verändert, dagegen war die Plasmacortisolkonzentration bei Nichtrauchern niedriger als bei Rauchern. Die Harnausscheidung der 17-Ketosteroide war bei Rauchern erhöht, auch die Aldosterausscheidung war bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern.

Angaben über die Beeinflussung der Keimdrüsen, der Schilddrüse und der Fortpflanzungsfähigkeit s. S. 214.

g) NERVENSYSTEM

Wie erwähnt, werden durch kleine Dosen von Nikotin die Ganglienzellen des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems zunächst erregt, durch größere Dosen gelähmt. Nach Untersuchungen von *Pelikan* (89) beruht diese Eigenschaft des Nikotins auf einer Verhinderung der Freisetzung des Acetylcholins aus der präsynaptischen Nervenendigung und nicht auf einer Konkurrenz an den postsynaptischen Rezeptoren zwischen Nikotin und Acetylcholin. Die als Folge der Erregung zentraler Ganglien auftretenden Krämpfe können durch die sog. nikotolytischen Substanzen verhindert werden. Diese Versuchsanordnung benutzt man daher bei der Austestung von Präparaten, die zur Behandlung von gewissen Stammhirnerkrankungen, die mit Muskelzittern und Verlust der Bewegungskoordination einhergehen, bestimmt sind. So bewies sich das Akineton® (3-Piperidino-1-

bicyclo-[2,2,1]-hepten-[5]-yl-propanol-[1]) als wirkungsvoller Nikotinantagonist, der die tödliche Wirkung großer Nikotindosen verhindern kann. Diese Substanz ist befähigt, den Acetylcholinpiegel des Gehirns herabzusetzen, und zwar in Dosen, bei denen andere nikotinolytische Substanzen unwirksam sind (90, 91).

Zahlreiche Lokalanästhetica wurden von *Hazard* und Mitarbeiter (92) auf ihre nikotinolytische Wirkung untersucht. Die stärkste Wirkung zeigen diäthylamino- und piperidinsubstituierte Carbanilsäureester.

Die antagonistische Wirkung des Diphenylelessigsäurediäthylaminoäthylesters (Trasentin®) gegenüber den durch intravenöse Injektion von Nikotin bei Kaninchen hervorgerufenen Krämpfen konnte durch Einfügung eines n-Propylrestes zum Diphenylpropylelessigsäurediäthylaminoäthylester* sowohl hinsichtlich der Intensität als auch der Wirkungsdauer gesteigert werden (93). Von *Wagner-Jauregg* und *Griot* (94) wurde eine Reihe von bicyclischen Pyrrolin-Derivaten synthetisiert, die eine sehr ausgeprägte Antinikotinwirkung besitzen. Als wirksamste dieser Substanzen erwies sich 2,3-Dimethyl-2-azabicyclo-(3,3,0)-octanol-(8). Zur Beurteilung der Antinikotinwirkung wurden folgende Kriterien herangezogen: Schutz vor einer letalen Nikotindosis und Nikotintremor bei Mäusen, Beeinflussung der Blutdruck- und Atemwirkung von Nikotin bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen, Antinikotinwirkung am isolierten Gefäßpräparat und am isolierten Meerschweinchendarm. Der Wirkungsmechanismus der Substanz ist unbekannt (95). Die Antinikotinwirkung einer Reihe von β -Aminoketonen wurde von *Nador* und *Porszasz* (96) untersucht. Für die Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{>N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Ar}$ ist eine zentrale Antinikotinwirkung charakteristisch.

Nach *Wechsler* (97) verursacht Rauchen oder die intravenöse Injektion von Nikotin keine signifikante Veränderung der cerebralen Durchblutung, des Sauerstoffverbrauchs des Gehirns, des cerebralen Gefäßwiderstandes, des respiratorischen Quotienten und des Blut-pH bei Menschen. Einige, während des Rauchens auftretende Abflachungen im Elektroencephalogramm (EEG), konnten nicht sicher auf eine Änderung der Stoffwechselforgänge im Gehirn bezogen werden. Die intravenöse Injektion von sehr großen Dosen von Nikotin (8–10 mg) ruft so viele Nebenerscheinungen hervor (Schwindel, Übelkeit, Schmerzen im Infusionsarm), daß die sich anschließende signifikante Intensivierung des Gehirnstoffwechsels nicht eindeutig einer direkten Wirkung des Nikotins zugeschrieben werden kann.

Trainierte Ratten zeigen unmittelbar nach Nikotininjektionen eine nur geringe, 3–4 Tage nach der Injektion aber eine stärkere Verzögerung der Durchführung einer erlernten Reaktion, während diese in der Zwischenzeit normal ausgeführt wird (98).

Die Schwellendosis für die Erregung von verschiedenen Abschnitten des Kaninchengehirns durch Nikotin ist am niedrigsten für den Hippocampus. Während der Periode der Normalisierung des EEG nach Nikotingaben ist in allen Hirnregionen die Neuronenerregbarkeit erhöht, während der Nikotinkrämpfe ist die Neuronenaktivität herabgesetzt. Eine Modifikation der neocorticalen und reticulären Neuronenaktivität ohne gleichzeitige Änderung des EEG in diesen Regionen wurde nach Nikotininjektionen manchmal beobachtet. Diese Änderungen der Neuronenaktivität sind auf Änderungen der Erregbarkeit der hippocampalen Zentren durch Nikotin zurückzuführen. Elektrische Reizung des Hippocampus, die Regularisierung und Krampftentladungen verursachten, modifizierten ebenfalls die reticuläre Neuronen-Erregbarkeit (99).

Nach Versuchen am Kaninchenauge kann nach der Applikation von Nikotin eine schwache, temporäre Miosis, aber auch eine Mydriasis auftreten. Nikotin wirkt im Gegensatz zu Atropin nicht nur auf den Pupillenschließmuskel, sondern auch auf den Musculus dilatator. Bei Injektion von Nikotin hinter den Augapfel erfolgt, wie bekannt, zunächst eine Stimulierung und dann eine Lähmung des Ganglion ciliare (100).

Die Rückenmarkdurchtrennung bei Th 1 (dem 1. Brustwirbel) kombiniert mit bilateraler cervicaler Vagotomie hebt die emetische Wirkung von Nikotin, die bei Katzen und Hunden durch die intramuskuläre Injektion von 1,5 mg/kg Nikotin hervorgerufen werden kann, auf. Nicht aufgehoben ist die Nikotinwirkung nach folgenden Maßnahmen: Transthorakale Vagotomie, kombiniert mit Rückenmarkdurchtrennung im unteren Halsmark, Decerebrierung, Rückenmarkdurchtrennung von

* Da diese Verbindung auch lokalanästhetische Eigenschaften besitzt, wird ein Zusammenhang zwischen der zentralen Antinikotinwirkung und der lokalanästhetischen vermutet (93).

Th 1-10. Tetraäthylammonium und Hexamethonium unterdrücken den Brechreflex. Lobelin verhält sich gleichsinnig mit Nikotin (101).

Thiamin (Vitamin A) ist nach *Yamamoto* (102) ein wirkungsvoller Nikotinantagonist. Es verhindert die Blutdruckwirkung des Nikotins.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß Nikotin befähigt ist, Adrenalin und Noradrenalin aus der Nebenniere freizusetzen. Diese Substanzen, besonders aber das Noradrenalin, fungieren als Überträgerstoffe des sympathischen Nervensystems. Nach Untersuchungen von *v. Euler* (103) kann Nikotin Noradrenalin aus isolierten Nervengranula nicht freisetzen.

Jancso und Mitarbeiter (104) konnten demonstrieren, daß lokal appliziertes Nikotin, Anabasin und Acetylcholin durch Reizung der Nervenendigungen Schmerzen verursachen. Eine vorübergehende Entzündung tritt ebenfalls auf; diese Entzündung ist nervöser Natur, d. h. die Exzitation der schmerzempfindlichen Nervenendigungen verursacht die Entzündung. Durch bestimmte Substanzen können diese Wirkungen gehemmt werden, z. B. durch Ganglienblocker und Capsaicin.

Über Heraufsetzung der Flimmerverschmelzungsfrequenz siehe (105), über Temperatursenkung durch Nikotin bei künstlich fiebernden Ratten, Kaninchen und Hunden siehe (106).

h) MUSKEL

Nikotin bringt die Iris sphinkteren ähnlich wie Noradrenalin zum Erschlaffen. Im Gegensatz zum Noradrenalin kann aber die Nikotinwirkung auf den Sphinktermuskel nicht durch Dihydroergotamin und Hexamethonium verhindert werden. Nikotin wirkt in diesem Fall direkt auf den Muskel (107), da die Iris keine Nervenendigungen im Muskel besitzt. Eine neuere Übersicht über die Wirkungen von Nikotin auf den Muskel stammt von *E. Fischer* (108).

i) WIRKUNG VON NIKOTIN AUF FERMENTSYSTEME

Nikotin hemmt, wie andere Pyridin-Derivate, den Pasteur-Effekt (109, 110) sowie die gekoppelte Phosphorylierung (111), nicht aber die Hexokinase-Reaktion (112). Nikotin wirkt besonders auf Nervenzellen, und seine Toxizität ist in vivo um so größer, je höher das Nervensystem eines Organismus entwickelt ist (113). Die Wirkungen auf das Nervensystem ähneln jenen, die bei Sauerstoffmangel auftreten (114, 115), Nikotin hemmt denn auch die Zellatmung (116), insbesondere die Atmung der Mitochondrien (117). Nach *Fahmy* und *Walsh* (118) hemmt Nikotin die Brenztraubensäuredehydrogenase des Gehirns. Diese Hemmung kann durch Vitamin B₁ nicht aufgehoben werden. Auch die oxydative Decarboxylierung der α -Ketoglutarinsäure wird, wenn auch schwächer als die der Brenztraubensäure, durch Nikotin gehemmt. Nikotin verzögert also die Bildung von aktivem Acetat, auf welches das Nervensystem für die Synthese des funktionell so bedeutsamen Acetylcholins angewiesen ist (119). Es hemmt ferner die Cholinacetylase (119) sowie die Cholinesterase (118). Die Succinodehydrase, die einzelnen Schritte des Tricarbonsäurecyclus sowie das elektronenübertragende System der Atemkette werden durch Nikotin nicht beeinflusst (119). Die Zitronensäure-Synthese mit Brenztraubensäure als Quelle für aktives Acetat wird durch Nikotin gehemmt (119).

Nach *Fahmy* und *Walsh* (120) beeinflusst Nikotin Fermentsysteme, die Pyridinnukleotide benötigen. So werden Milchsäure-, Malonsäure- und Glukose-Dehydrogenase in geringem Ausmaß gehemmt, Alkohol-Dehydrogenase aus Hefe wird aktiviert.

Die Wirkung von Tabakrauch auf einige kristalline Enzyme wurde von *Lange* untersucht (121). Der in Phosphatpuffer absorbierte Tabakrauch hemmt die Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase aus Kaninchenmuskel und die Alkohol-Dehydrogenase aus Hefe irreversibel. Eine leichte vorübergehende Hemmung fand *Lange* für Katalase aus Rinderleber, dagegen wurden Milchsäuredehydrogenase und Glutaminsäuredehydrogenase nicht beeinflusst. Die Wirkungen des Rauches werden nicht auf Nikotin, sondern auf die im Rauch vorhandenen Peroxyde zurückgeführt.

In der folgenden Tabelle 1 sind eine Reihe von Fermenten angegeben, die durch Nikotin beeinflusst werden.

Einfluß von Nikotin, Tabakextrakten und inhaliertem Tabakrauch auf die Aktivität von Enzymen bzw. Enzymsystemen. *) = Eigene Untersuchungen.

Enzym	Präparat	Molare Nikotinkonzentration	Wirkung
Cholinesterase		0,002	32 % Hemmung (1)
		0,01	80 % Hemmung (2)
		0,1	98 % Hemmung (2)
	Rattenhirn	0,01—0,1	protektive Wirkung gegen Diisopropylfluorphosphat (2)
	Rattenhirn	5×10^{-3}	50 % Hemmung, nicht reversibel durch Cystein (3)
	Meerschweinchenhirn		50 % Hemmung durch Tötung der Tiere mit Zigarrenrauch, Nikotinkonzentration im Gehirn ca. 15 mg/kg (4)
	Menschliches Plasma		Hemmung durch gefiltertes Homogenat aus Tabakblättern (5)
	Insektenhirn		kein Einfluß (Nikotinsulfat) (6)
Cholinacetylase	Kaninchenhirn	0,015	40 % Hemmung (7)
Dehydrogenasen:			
Milchsäuredehydrogenase	Gehirn	0,014	Hemmung um 60 % (8, 9)
Isozitroneisäurehydrogenase		0,03	kein Einfluß (10)
Xanthinoxidase		0,03	kein Einfluß (10)
Schardinger Enzym		0,03	kein Einfluß (10)
Succinodehydrogenase		0,0075	4—5 % Hemmung (11)
		0,03	8—9 % Hemmung (11)
Milchsäuredehydrogenase	Gehirn	0,0075	keine Hemmung (11)
	Muskel	0,03	ca. 12 % Hemmung (11)
Malat-Dehydrogenase	Niere	0,0075	kein Einfluß (11)
		0,03	ca. 12 % Hemmung (11)
Glukose-Dehydrogenase	Leber	0,0075	16 % Hemmung (10)
Brenztraubensäure-Dehydrogenase	Rattenhirn		Hemmung (12)
	Taubenhirn		Hemmung (12)
Alkohol-Dehydrogenase	Hefe	0,0075	30 % Aktivierung (10)
Glukose-Dehydrogenase (Substrat: Glukose)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,01	20 % Hemmung (11)
Glukose-Dehydrogenase (Substrat: Glukose-6-phosphat)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,01	40 % Aktivierung (11)
Glukose-Dehydrogenase (Substrat: Glukose)	<i>Torulopsis utilis</i>	0,01	20 % Hemmung (11)
Hexokinase	Hefe	0,01	keine Wirkung (11)
Codehydrase-Abbau	Meerschweinchenhirn	10^{-3}	50 % Hemmung (13, 14)
	Schafhirn	10^{-3}	50 % Hemmung (13, 14)
	Rinderrückenmark	10^{-3}	50 % Hemmung (13, 14)
Myokinase		0,01	kein Einfluß (15)
Diaminoxidase (Histaminase)	Menschliches Plasma		kein Unterschied bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern (16)

Enzym	Präparat	Molare Nikotin- konzentration	Wirkung
Diaminoxidase (Substrat: Cadaverin)	Erbsen	0,01	kein Einfluß*
Glukoseoxydation	Rattenhirn	0,014	kein Einfluß (17)
	Katzenhirn	0,014	kein Einfluß (17)
	Hundehirn	0,014	kein Einfluß (17)
	Gehirn von diabetischen Katzen	0,014	kein Einfluß (17)
	Gehirn von diabetischen Hunden	0,014	kein Einfluß (17)
aerobe Glykolyse	Gehirn	3,3 × 10 ⁻²	Aktivierung um 128 % in der 1. h (14)
			Aktivierung um 145 % in der 2. h (14)
		8,3 × 10 ⁻²	Aktivierung um 210 % in der 1. h (14)
			Aktivierung um 450 % in der 2. h (14)
Sulfanilamidacetylierendes System	Taubenleber		kein Einfluß (7)
Brenztraubensäureoxydation	Gehirn		15 % Aktivierung (8)
Atmung von Geweben (O ₂)	Rattenhirnrinde	0,005	Hemmung um 10 % (18)
		0,01	Hemmung um 22 % (18)
	Rattenleberschnitte	0,005	Aktivierung um 5 % (18)
		0,01	Aktivierung um 33 % (18)
	Rattennierenschnitte	0,005	Hemmung um 20 % (18)
		0,01	Hemmung um 35 % (18)

LITERATUR ZU TABELLE 1

1. Nachmansohn, D., C. rend. Soc. biol. 130, 1065 (1939).
2. Koelle, G. B., J. Pharm. exp. Therap. 88, 232 (1946).
3. Bain, J. A., Am. J. Physiol. 160, 187 (1950).
4. Werle, E., und Meyer, A., Biochem. Z. 321, 221 (1950).
5. Orgell, W. H., Vaidya, K. A., and Dahm, P. A., Science 128, 1136 (1958).
6. Richards, A. G. jr., Cutkomp, L. W., and Morton, J. W., Nat. Res. Council Abstr. Bull. Insect Control Comm. Coordination Center, Bull. No. 4, N. S., CC-4-18, S. 123, 1946.
7. Fahmy, A. R., Ryman, B. E., and Walsh, E. O'F., J. Pharm. 6, 607 (1954).
8. Himwich, H. E., and Fazekas, J. F., Proc. Internat. Physiol. Congr. 15th Congr. S. 314 (1935).
9. Himwich, H. E., and Fazekas, J. F., Am. J. Physiol. 113, 63 (1935).
10. Fahmy, A. R., and Walsh, E. O'F., J. Pharm. 7, 107 (1955).
11. Fahmy, A. R., and Walsh, E. O'F., Nature 173, 872 (1954).
12. Fahmy, A. R., and Walsh, E. O'F., Biochem. J. 58, 231 (1954).
13. McIlwain, zit. n. Larson, P. S., Haag, H. B., and Silvette, H., Tobacco, Baltimore 1961.
14. McIlwain and Grinyer, zit. n. Larson, P. S., Haag, H. B., and Silvette, H., Tobacco, Baltimore 1961.
15. Carr, C. J., Bell, F. K., Rehak, M. J., and Kranz, J. C., Proc. Soc. exp. Biol. 89, 184 (1955).
16. Werle, E., und Effkemann, G., Klin. Wschr. 19, 1160 (1940).
17. Fazekas, J. F., and Himwich, H. E., Am. J. Physiol. 116, 46 P (1936).
18. Yamamoto, I., and Kurokawachi, H., Fol. Pharm. Japon. 47, 50 (1951).

2. Rauchen und seine Beziehungen zu einzelnen Organsystemen

Die Schwierigkeit der Beurteilung der sogenannten „Nikotinschäden“ betont *Lauda* (123) und weist darauf hin, daß es kaum objektive Untersucher in dieser Frage geben kann, da fast jeder Partei sei und daß alle Untersucher gegen ihre Voreingenommenheit zu kämpfen hätten. Eine weitere Erschwerung der objektiven Beurteilung der Raucherschäden bedeutet die Tatsache, daß die akuten Wirkungen des Nikotins oder des Rauchens sicher grundverschieden von den Erscheinungen sind, die durch jahrzehntelangen Tabakgenuß hervorgerufen werden. Auch das Tierexperiment liefert nicht immer eindeutige Beweise für die Schädlichkeit des Rauchens. Bei Untersuchungen an Versuchstieren werden oft Dosen verabfolgt, die sehr weit über den „natürlich“ vorkommenden liegen. So konnten *Larson* und Mitarbeiter (124) bei einem Langzeitexperiment nur sehr geringe Beeinträchtigungen durch Rauchen feststellen. Sie setzten eine Anzahl von Ratten während ihres ganzen Lebens täglich 14mal dem Einfluß von Zigarettenrauch aus. Die Tiere zeigten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keinerlei Veränderungen in bezug auf den Blutdruck, die Lebenszeit, die Fortpflanzung und andere Merkmale, die bei der Autopsie zu eruieren gewesen wären, nur hatte die Versuchsgruppe ein geringeres Körpergewicht als die Kontrollgruppe. Es ist auch zu berücksichtigen, daß Untersuchungen durchgeführt worden sind, die wahrscheinlich machen, daß sich Raucher und Nichtraucher konstitutionell so weit unterscheiden, daß man das Auftreten bestimmter Krankheiten zu ihren Anlagen in Beziehung setzen kann. Aus allen diesen Gründen sollen in den folgenden Abschnitten nur neuere Befunde mitgeteilt werden, und da eine zu eingehende Beschreibung aller Untersuchungen den Rahmen dieses Überblicks sprengen würde, sind bei den einzelnen Abschnitten für den an einem Problem näher Interessierten Hinweise auf weitere Arbeiten zu den betreffenden Organbeziehungen gegeben.

Eine Unterrichtung über Beziehungen zwischen Rauchen und Krankheit in statistischen Übersichten erlauben die Arbeiten von *Hegglin* (124a) und *Gsell* (125). Untersuchungen mit Unterlagen über Rauchgewohnheiten von 12 000 Patienten und Beziehungen zu ihren Krankheiten stammen von *Rigdon* und *Kirchoff* (126). Weitere statistische Angaben zu Rauchgewohnheiten siehe (127–133). Den Einfluß des Rauchens auf die Gesamtsterblichkeit untersuchten *Hammond* und *Horn* (134) sowie *Bornemann* und *Hochrein* (135). Über die Lebenserwartung von Rauchern siehe (119).

Bei den im folgenden zu beschreibenden Untersuchungen ist zu bedenken, daß die Organbeeinflussungen durch Rauchen nicht immer einem bestimmten Bestandteil des Tabakrauches zugeordnet werden können. Wenn auch auf Grund der Kenntnis von den pharmakologischen Wirkungen des Nikotins akute Erscheinungen mit großer Wahrscheinlichkeit auf dieses Alkaloid zurückgeführt werden können, so ist diese Möglichkeit bei den chronischen Einwirkungen nicht immer gegeben.

a) HERZ UND KREISLAUF

Experimentelle Befunde konnten für die Verursachung von Störungen der Herzfunktion durch Nikotin bisher keine sicheren Beweise erbringen. Die Verengung der Coronargefäße, auch nach großen Dosen von Nikotin, ist noch immer umstritten. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß Nikotin eine Ausschüttung von Adrenalin verursacht, welches eine Erweiterung der Coronarien bewirkt. Große Dosen von Adrenalin rufen aber einen Carotissinusreflex hervor, der über eine Vagusreizung eine Verengung der Coronarien bewirkt. Außerdem wird nach Nikotin, wie bereits erwähnt, eine Ausschüttung des Hormons des Hypophysenhinterlappens, des Vasopressins (Adiuretin) bewirkt, das wiederum Verengung der Coronarien auslösen kann. Aus dieser komplexen Beeinflussungsmöglichkeit ist ersichtlich, wie verschieden die Wirkung des Rauchens auf das Herz sein kann. Besonders betrachtet werden muß aber die Beeinflussung des durch Sklerose geschädigten Coronarkreislaufes, auf die später eingegangen werden soll. Nikotin ist kein direktes Herzgift, es wirkt aber außer durch die erwähnte Adrenalinausschüttung noch durch seine Beeinflussung der vegetativen Ganglien auf die extrakardiale nervöse Kontrolle des Herzens ein. Bei entsprechender Disposition werden häufig Irregularitäten des Herzschlags beobachtet (136, 136a).

Als Folge eines Tabakabusus finden sich Bradykardie, auch Tachykardie und Extrasystolie. Nikotin kann Überleitungsstörungen, Systolenausfälle und Bildung von Herzblock bis zu Adams-Stokeschen Anfällen (diese Anfälle sind gekennzeichnet durch Herzschlagverlangsamung mit Schwindel und Ohnmachtsanfällen; die Ursache wird in Überleitungsstörungen gesehen) mitverursachen oder allein auslösen (137–139). Das echte Herzflattern und -flimmern bei der absoluten Arrhythmie scheint durch Nikotin allein kaum ausgelöst zu werden. Bei akuter Nikotinvergiftung wurde allerdings paroxysmales Vorhofflimmern beobachtet (140, 141). Wie bereits erwähnt, können ballistocardiographische Untersuchungen zur Beurteilung der Wirkung des Rauchens auf das Herz herangezogen werden. Nach Nikotin wird die Herzleistung anfänglich verschlechtert. Nach Untersuchungen von *Simon* und *Iglauer* (142) können die Veränderungen im Ballistocardiogramm, die nach dem Rauchen von Zigaretten auftreten, auch beim Rauchen von Pfeife, Zigarren und nach Tabakkauen beobachtet werden. Pfeifen- und Zigarrenraucher zeigten geringere Veränderungen als Tabakkauer, aber stärkere als Zigarettenraucher. Diese ballistocardiographischen Veränderungen können durch dilatatorisch auf die Gefäße wirkende Medikamente nicht beeinflusst werden (143).

Daß das Rauchen zur Entstehung oder Aufrechterhaltung eines chronischen Hochdrucks führt, konnte bisher nicht nachgewiesen werden (144). Auch konnten Gefäßläsionen nach längerer Nikotinzufuhr nicht festgestellt werden (145). Über Beziehungen zwischen Rauchen und der Entstehung der Arteriosklerose besteht noch keine Klarheit. *Gofmann* und Mitarbeiter (146) untersuchten die Lipoproteine und das Cholesterin des Serums bei mehreren hundert gesunden Versuchspersonen, aufgegliedert nach Alter und Geschlecht und innerhalb dieser Gruppen nach Rauchgewohnheiten. Sie fanden, daß regelmäßiges Zigarettenrauchen mit einer erheblichen Erhöhung der Serumlipoproteine und des Cholesterins, besonders bei jungen Männern der Altersgruppe von 20–29 Jahren, verbunden ist. Diese Altersgruppe zeigte Werte, die 21 % über denen der Nichtraucher lagen, während die Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren eine Erhöhung der Blutfette von 10 % zeigten. Auch die freien Fettsäuren im Serum sind nach dem Rauchen erhöht, und man kann beim Versuchstier durch Verfütterung einer cholesterinreichen Nahrung und durch gleichzeitige Zufuhr von Nikotin eine Verminderung der peripheren Blutzirkulation herbeiführen (147–149). Auch *Thomas* (150) fand, daß die Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern höhere Serumcholesterinwerte haben. Nicht nur die Serumfette werden durch Rauchen erhöht, sondern Nikotin fördert auch die Inhibition der Aorta mit Cholesterin bei cholesterin gefütterten Kaninchen. Interessant ist, daß Coffein den gegenteiligen Effekt hat (151). *Blackburn* und Mitarbeiter (152) konnten aber keine signifikante Differenz der Cholesterinblutspiegel zwischen Nichtrauchern und Rauchern feststellen. Der Blutdruck der Raucher war bei diesen Untersuchungen nicht erhöht, nur die Herzfrequenz der Raucher war größer als die der Nichtraucher.

Im Hinblick auf die Coronarsklerose und den Herzinfarkt erhalten diese Befunde eine besondere Bedeutung. Die statistische Behandlung der Beziehungen zwischen Rauchen und Coronarsklerose ergab nicht immer eine eindeutige Korrelation zwischen Rauchen und Angina pectoris bzw. Herzinfarkt. Die beste bisher vorliegende Untersuchung scheint uns die von *Hegglin* und *Keiser* (153) zu sein. Die *Laudasche* Interpretation (123) ihrer Befunde stellt die Situation so treffend dar, daß wir sie hier ausführlich wiedergeben möchten:

Keiser und *Hegglin* stellten 170 Fälle von Angina pectoris bzw. Coronarinfarkt 170 Kontrollfällen gegenüber. In allen Fällen wurde eine sehr genaue Raucheranamnese durchgeführt und die Raucher je nach Tabakverbrauch in verschiedene Klassen aufgeteilt. Alle über 50 Jahre alten Fälle wurden ausgeschieden, um den altersbedingten Faktor der Coronarsklerose auszuschalten. Aus der statistischen Bearbeitung konnten folgende Feststellungen getroffen werden:

1. Das Rauchen ist bei an Angina pectoris oder Herzinfarkt Erkrankten häufiger als bei den Kontrollpersonen.
2. Raucher erkranken ungefähr doppelt so häufig an Angina pectoris und Coronarinfarkt als Nichtraucher.
3. Die Coronarsklerose war um so häufiger, je größer der Tabakverbrauch war.
4. Während bei Rauchern die Anzahl der Kranken mit sinkendem Alter steigt, werden bei den Nichtrauchern, entsprechend dem niedrigeren Alter, die Erkrankungen seltener.

Aus diesen Ergebnissen kann man die folgenden Schlüsse ziehen:

- a) Eine Angina pectoris bzw. ein Herzinfarkt findet sich um so eher unter den Rauchern, je jünger diese sind.
- b) Bei Rauchern geht das vermehrte Auftreten der Angina pectoris und des Coronarinfarktes vor allem zu Lasten der jüngeren Altersklassen.

Es konnte durch diese Statistik also gezeigt werden, daß das Rauchen bei den Coronarkranken häufiger ist als bei den Gesunden und daß das Rauchen bei dem größten Teil der untersuchten Fälle eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Coronarsklerose gespielt haben muß. Als weitere Beweismittel für diese Schlußfolgerungen wurden noch die folgenden Befunde angeführt:

1. Bei Nichtrauchern wurden in $\frac{3}{4}$ der Fälle andere Ursachen der Coronarerkrankung festgestellt, wie z. B. Diabetes, Hypertonie u. a.
2. Bei den Rauchern waren in der Mehrzahl der Fälle außer dem Rauchen keine anderen Ursachen zu eruieren, die ätiologisch für eine Coronarsklerose in Frage kamen.

Damit, so folgert *Lauda*, erscheint gesichert, daß excessives Rauchen zu einer Coronarerkrankung führen kann. Die Untersuchung zeigt aber auch, daß der Rauchempfindliche schon in seiner Jugend gegen Rauch empfindlich ist. Bei größtem Tabakkonsum bleiben aber einzelne Menschen gegen die Wirkungen des Tabaks unempfindlich und erkranken nicht. Das Vorliegen einer Disposition erscheint also in allen Fällen notwendig zu sein. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß eine Allergie gegen Bestandteile des Tabakrauches hier eine Rolle spielen kann. Es wurde nämlich beobachtet, daß die Anzeichen einer Coronarerkrankung bei den Rauchern früher einsetzen, die eine positive Hautreaktion gegenüber Tabak aufwiesen (154). Für die Blutgefäße der Haut und des Muskels wurde diese Beziehung von *Redisch* und Mitarbeitern (155) und für das Auftreten von gewissen Gefäßerkrankungen von *Fontana* (156) nachgewiesen.

An dieser Stelle soll auf die sogenannte „Framingham enquiry“ hingewiesen werden: 1957 begannen *Dawber* und Mitarbeiter (156a, 156b, 156c) Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Coronarerkrankungen und Rauchen an einer repräsentativen Stichprobe von 6500 Personen. In der letzten ihrer Mitteilungen (156d) kommen die Untersucher zu folgenden Schlüssen: Cigarettenraucher haben eine größere Erwartung, Coronarerkrankungen zu entwickeln, als der Standardquerschnitt der Bevölkerung, dies bezieht sich auf den Myocardinfarkt und auf den plötzlichen Tod, nicht auf das Auftreten einer Angina pectoris, für die dieser Unterschied nicht nachgewiesen werden konnte. Die Verfasser weisen darauf hin, daß ihre Untersuchungen und ihre Interpretation noch spekulativ sein müssen, sie lassen aber vermuten, daß Cigarettenrauchen und der Myocardinfarkt eine Beziehung haben, und sie erklären die Wirkung des Rauchens mit einer zeitlich unmittelbaren bei Personen, die bereits eine Coronarsklerose entwickelt haben.

Weitere Untersuchungen über Rauchen und Herzkrankheiten: (157–164), Rauchgewohnheiten in bezug auf die Herzfunktion (165), Beziehungen zwischen Rauchen, Herzkrankheiten, Blutdruck und Serumlipoiden (166), Cigarettenrauchen und Coronarerkrankungen (167–169), zur sogenannten Tabakangina nach *Moskowitz* (170–173), zur Coronarsklerose (174–187), Untersuchungen über Lipoproteine im Blut von Rauchern (188–190), Methode zur Prüfung von Antinikotika in bezug auf Herz und Kreislauf (191) und zur Proportionalität zwischen Kreislaufbeeinflussung und Nikotinhalt des Tabaks (192).

Es wurde bereits erwähnt, daß Nikotin eine periphere Vasokonstriktion verursacht. Bestimmte Gefäßerkrankungen, die häufig unter dem Sammelbegriff „periphere Durchblutungsstörungen“ zusammengefaßt werden, können durch Rauchen verschlimmert werden (193, 194). Eine Verursachung durch Rauchen, z. B. einer Endangiitis obliterans wurde bisher nicht bewiesen, es steht aber fest, daß sie durch Rauchen verschlimmert werden kann und daß das Einstellen des Rauchens in vielen Fällen einen Stillstand der Erkrankung zur Folge hat. *Ratschow* (195) fand bei 200 Patienten mit obliterierenden Gefäßerkrankungen nur 0,9% Nichtraucher, und *Hess* (196) konnte diese Zahl bestätigen. Die Erkrankung tritt ohne Rauchen vor dem 55. Lebensjahr so gut wie nicht auf, so muß wenigstens für die Altersgruppe unter 50 Jahren das Rauchen eine *conditio sine qua non* für die Manifestation einer obliterierenden Gefäßerkrankung sein (197).

Da bei Rauchern das Bluthistamin vermehrt ist (198, 199) und durch Nikotin eine Freisetzung von Histamin erfolgen kann (45), wurde von verschiedenen Autoren eine Allergisierung des Organismus gegen Nikotin angenommen. Nach experimentellen Untersuchungen von *Tinozzi* und *Morone* (200) ist ein derartiger Zusammenhang aber nicht gegeben, da es nicht gelingt, Versuchstiere gegen Tabak oder Nikotin derart zu sensibilisieren, daß Gefäßveränderungen auftreten, die der Endangiitis obliterans entsprechen. Neuere Untersuchungen lassen jedoch erkennen, daß eine besondere Reaktionslage der Gefäße vorhanden ist, wenn Rauchen eine Verengung des peripheren Durchflusses bewirkt (201). Es wurde auch bereits erwähnt, daß neuere Untersuchungen immunologische Beziehungen wahrscheinlicher machen.

Weitere Untersuchungen über Beziehungen zwischen Rauchen und peripherer Durchblutung siehe (144, 202—209)

b) SINNESORGANE

Es gibt eine Erkrankung, bei der das Rauchen einwandfrei als mitwirkender Faktor erkannt worden ist, nämlich die Tabakamblyopie (= Schwachsichtigkeit) (210). Sie ist gekennzeichnet durch eine bilaterale retrobulbäre Neuritis des Nervus opticus mit einem zentralen Farbenskotom und nachfolgender Optikusatrophie und kann zur Erblindung führen. Gefäßwirkungen des Nikotins scheinen hier die entscheidende Rolle zu spielen, so konnte *Haimböck* (211) beweisen, daß die peripheren intracraniellen Gefäße durch Nikotin verengt werden, und *Bettman* und Mitarbeiter (212) stellten fest, daß die Gefäße der Retina bei verschiedenen Versuchspersonen durch Rauchen eine Konstriktion erfahren. *Anguéra* und *Schwartz* (213) konnten aber keine Veränderung der Retinageschiffe bei Rauchern feststellen. Eine Takakamblyopie stellt auch die retrobulbäre Neuritis bei perniziöser Anämie dar. Nach Untersuchungen von *Freeman* und *Heaton* (214) sind sämtliche Patienten mit perniziöser Anämie und retrobulbärer Neuritis starke Raucher. Bei Zufuhr von Vitamin B₁₂ bessert sich die Neuritis auch bei weiterem Tabakkonsum. Das Zentralskotom beginnt mit einer Unfähigkeit, Rot und Grün zu unterscheiden, seltener mit einer Unempfindlichkeit gegenüber Blau, eine Tatsache, die für verkehrrechtliche Erwägungen besondere Wichtigkeit besitzt (215).

Die Geschmacksempfindungen starker Raucher sind gegenüber denjenigen von Nichtrauchern verändert, so ist die Geschmacksschwelle für bitter (Chinin) erhöht (216). Über eine Änderung der Geschmacksempfindung wird auch von *Thomas* berichtet (217).

c) VERDAUUNGSTRAKT

Unklar und mehr oder weniger vom klinischen Eindruck des jeweiligen Untersuchers abhängig sind die Ansichten über die Wirkungen des Rauchens auf den Magen-Darmkanal, sicher ist nur, daß die durch Nikotin hervorgerufene Hypermotilität des Intestinums eine Heilung bestehender Krankheitszustände verhindert oder ihre Entstehung begünstigt (218).

Nach *Lauda* (123) spielt das Rauchen bei der Genese des Magengeschwürs keine Rolle.

Bei Gewohnheitsrauchern kommt häufig eine postoperative Magen-Darmatonie vor. *Körner* (219) empfiehlt daher, den Patienten auch nach der Operation das Rauchen zu gestatten, damit der Darm seine gewohnte Tätigkeit nicht aufgibt.

Weitere Untersuchungen zur Beeinflussung von Magensäure und der Motilität von Magen und Darm (220, 221), zum Problem des Magen- und Duodenalgeschwürs (222—225).

d) ATMUNGSORGANE

Nach *McKee* (226) führt das Rauchen einer Zigarette nach mehrstündiger Abstinenz zu einer lokalen Irritation der Luftröhrenschleimhaut im Kehlkopfbereich. Nach *Lauda* (123) führt das Rauchen aber nicht zu einer chronischen Entzündung der Bronchialschleimhaut. Bei Rauchern findet sich aber ein dünner Schleimbelag in den Bronchien, der von dem Flimmerepithel langsam in Richtung auf die Trachea befördert wird, und zwar mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 1 cm pro Minute. Als Ursache dieses Schleimbelages werden die korpuskulären Elemente des Tabakrauches angesehen, die einen Durchmesser von ca. 1 µ haben und bis in die Lungenalveolen vordringen können. Diese Teil-

chen können nicht ausgeatmet werden und führen zu einer Entzündung der kleinsten Bronchien. Diese Entzündung engt die an sich schon engen Bronchioli weiter ein und erschwert den Lufrückstrom aus der Alveole. Zudem kommt nach *Ballenger* (227) eine Schädigung des Ciliarepithels, was wiederum die Beförderung des Schleimes erschwert. Nach *Peters* (228) tritt zudem noch eine Verminderung des Tonus der Bronchialmuskeln ein. Durch diese Mechanismen begünstigt, sammelt sich der Schleim in den großen Bronchien und im Kehlkopfbereich an und muß von dort weggehustet oder geschluckt werden. Nur wenn sich dieser „Raucherkatarrh“ mit einem Infekt oder mit einer asthmatischen Bronchitis vereinigt, resultiert die auch klinisch erkennbare Bronchitis (*Lauda*, 123). Auch nach *Herzog* (229) ist im Tabakrauch bei der Ätiologie der chronischen Bronchitis nur ein zusätzlicher Faktor zu sehen, die schwerste Ursache sieht er in der Luftverunreinigung, besonders mit SO₂. Von Patienten mit chronischer Bronchitis ist Rauchen also zu vermeiden, aber nicht nur das Rauchen, sondern auch die Exposition gegenüber Luft, die mit anderen Partikeln verunreinigt ist (230). Der Raucherkatarrh hat durch die Einengung des Bronchiolus respiratorius das Raucheremphysem zur Folge (Emphysem = Lungenblähung). Wie erwähnt, hat die Schleimsekretion eine Behinderung der Ausatmung zur Folge und bewirkt dadurch eine Blähung der Lunge und als Folge des chronischen Geschehens das Emphysem. Durch eine Reihe von Untersuchungen wird diese Emphysementstehung im einzelnen bestätigt.

Gegenüber Nichtrauchern zeigen Raucher eine Verminderung der Atmungskapazität. Die durch das Rauchen verursachten bronchopulmonalen Veränderungen sind offenbar rückbildungsfähig, denn bei ehemaligen Rauchern ist ein Jahr nach Aussetzen des Tabakkonsums die Verminderung der Atmungsgröße (Vitalkapazität) nicht mehr nachweisbar (231). Diese von *Blackburn* durchgeführten Untersuchungen konnten von *Wilson* und Mitarbeitern (232) bestätigt und erweitert werden. Auch sie fanden eine verminderte Vitalkapazität bei starken Rauchern. Eindeutige Beziehungen zwischen Rauchen und Atmungsbeschwerden fanden auch *Wigderson* und Mitarbeiter (233). Sie stellten bei Rauchern reduzierte Ventilationsvolumina fest, jedoch waren diese Veränderungen nicht progressiv. Plethysmographische Messungen der Luftführungskapazität (airway conductance) der Atemwege wurden von *Nadel* und Mitarbeitern (234) an Rauchern und Nichtrauchern ausgeführt. Die Luftführungskapazität sank nach 10 Inhalationen von Zigarettenrauch um durchschnittlich 50%. Nach Parallelversuchen mit Nikotinlösungen ist Nikotin an dieser Wirkung nicht beteiligt.

Flick und *Paton* (235) untersuchten die Wirkung des Zigarettenrauchens auf die Ausbildung des Lungenemphysems an 222 Männern, bei denen als Maß der Lungenveränderung die sogenannte „Maximal Expiratory Flow Rate“ (MEF, maximale Ausatemungsstromstärke in l/Min.) gewertet wurde. Es ergab sich bei Nichtrauchern bis zum 70. Lebensjahr keine Verminderung der MEF, erst danach trat mit zunehmendem Alter eine Herabsetzung der MEF auf. Im Gegensatz hierzu zeigten Raucher bereits vom 30. Lebensjahr an eine zunehmende, erhebliche Verringerung der MEF als Ausdruck der Emphysembildung.

Größere Statistiken zeigen, daß die Emphyseme, bei denen keine erkennbaren Ursachen, wie z. B. allergische oder asthmoide Bronchitiden, zu eruieren waren, nur durch Rauchen verursacht sein konnten. Weitere Untersuchungen zur Frage des „chronic obstructive pulmonary emphysema“ stammen von *Franklin* (236, 237) und *Shapiro* (238).

Die seltene progressive Lungendystrophie (vanishing lung) beruht auf einer obliterierenden Gefäß-erkrankung mit Beteiligung der Lungenarterie und der Bronchialarterie, wobei die Mangeldurchblutung einzelner Lungenabschnitte zur Atrophie führt. Das Rauchen spielt hier dieselbe Rolle wie sie bereits bei den peripheren Durchblutungsstörungen beschrieben ist (239).

Weitere Literatur zum Thema Bronchitis (240–244), zur Beziehung zwischen Tuberkulose und Rauchen (245–247), zur Methodik der Untersuchung der Wirkung von Tabakrauch auf die Ciliaraktivität der Trachealschleimhaut (248).

e) VERSCHIEDENE BEZIEHUNGEN

Das Absterben von Embryonen bei mit Nikotin behandelten trächtigen Kaninchen wird auf Schädigung der Kapillaren der Foeten zurückgeführt (249). Ob das subnormale Geburtsgewicht der Kinder von Raucherinnen auf einer Nikotinwirkung bei der Mutter oder beim Foetus beruht, ist unbekannt (250). Die Frühgeburtenhäufigkeit scheint bei Raucherinnen erhöht zu sein (251).

Experimentell läßt sich bei Zufuhr von täglichen Dosen von Nikotin bei Ratten die Gewichtszunahme vermindern und eine erhöhte Mortalität der Nachkommen herbeiführen (145).

Durch tägliche Zufuhr von Nikotin bei trächtigen Ratten und Mäusen konnte *Hillemann* (251) ein Syndrom bei den Foeten erzeugen, das sehr der rezessiven letalen Mutation: „crooked neck dwarf“ ähnelte. Verhindert werden konnten teratogene Effekte durch die gleichzeitige Zufuhr von Lysin, Prolin, Leucin, Glukose oder Natriumpyruvat.

Weitere Literatur über die folgenden Beziehungen:

Blutgerinnung (252), Wirkung auf den Vitamin-C-Stoffwechsel (253–255), Wirkung auf die Streptokokkenbesiedlung der Tonsillen (256), Rauchen und Allergie (257–259), Gesundheitszustand von Tabakarbeiterinnen (260), Knochenabbau im Kiefer als Folge von Tabakkonsum (261), Nikotinempfindlichkeit und vegetative Erschöpfung (262).

f) NIKOTIN UND TUMORBILDUNG

Die Beziehungen zwischen Rauchen und Krebsentstehung bilden einen so umfangreichen Komplex, daß die ausführliche Darstellung im Rahmen dieser Übersicht nicht erfolgen kann. Eine nichterschöpfende Darstellung mit nur einigen Literaturhinweisen kann aber dem Problem nicht gerecht werden. In den Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Rauchen und Carcinogenese beschäftigen, haben wir keinen Hinweis auf eine mögliche Beteiligung des Nikotins an der Krebsbildung gefunden. Eine Arbeit, in der über einen Zusammenhang zwischen Nikotin und Tumorbildung berichtet wird, stammt von *Staemmler* (263) aus dem Jahre 1936: dieser Autor konnte bei Ratten bei langdauernder Nikotin-Fütterung Vakuolenbildung und Schwinden der Chromaffinität im Nebennierenmark beobachten. Bei Fortsetzung der Nikotin-Fütterung bildeten sich echte Adenome des Nebennierenmarkes.

Mosinger (264) versuchte durch chronische Nikotinzufuhr experimentelle Phäochromocytoeme zu erzeugen, eine echte Tumorbildung konnte aber auch hier nicht beobachtet werden.

Über Leukämie und Nikotin siehe (265).

3. Der Stoffwechsel des Nikotins im lebenden Organismus

a) AUFNAHME VON NIKOTIN BEIM RAUCHEN

Beim Rauchen gehen durchschnittlich 20–25 % nach Ansicht von *Pyriki* (266) sogar bis zu 50 % des Tabaknikotins in den Hauptstromrauch über. Davon werden beim Inhalieren 65–95 % aufgenommen (267), beim nichtinhalierenden Rauchen werden nur etwa 5 % des im Hauptstromrauch befindlichen Nikotins in der Mundhöhle niedergeschlagen. Der Gesamtrauch soll 90–95 % des totalen Nikotingehaltes der Cigarette enthalten. Der inhalierte Rauch beträgt 16,5–33,3 % des Gesamtrauches. Vom Nikotingehalt des Rauches werden 88,6–91,8 % durch den Organismus bei Inhalation absorbiert, das sind bei einer 1 g schweren Cigarette rund 2,6 mg (268).

Die Resorption des Nikotins erfolgt sehr schnell; so ist bei subcutaner Injektion bei Hunden und Kaninchen bereits nach 15 Minuten die höchste Plasmakonzentration erreicht, die nur etwas höher liegt als die Nikotinkonzentration in den Erythrocyten (269, 270).

Ähnliche Ergebnisse konnte *Travell* (271) erarbeiten. Auch bei seinen Versuchen stieg die Resorption durch die Haut aus subcutanem Gewebe, aus dem Magen und der Blase von Katzen mit steigendem pH an. Salicylsäure und Äthylalkohol beseitigten die Hemmung der Resorption, die durch die normale Acidität des Magens gegeben ist, durch Vasodilatation, Schleimsekretion, Anstieg des pH-Wertes und einer Beseitigung der Schleimhaut-Plasmabarriere.

b) AUSSCHIEDUNG IM HARN

Maximal 10% der zugeführten Menge Nikotin wird unverändert im Harn ausgeschieden, meistens ist aber dieser Betrag geringer (272–275). Die Ausscheidung variiert mit der Geschwindigkeit der Zufuhr und mit dem pH des Harns (273). Es wird weniger unverändert ausgeschieden bei alkalischem, als bei saurem Harn, unter vergleichbaren Verhältnissen z. B. 2–4% bei pH 7–7,5, 10–13% bei pH 5–5,5. Die freie Base wird sehr viel schneller durch den Harntrakt rückresorbiert als Salze des Nikotins, bei höherem pH werden daher größere Mengen Nikotin der Entgiftung im Körper wieder zugeführt.

Nach Untersuchungen an Hunden steigt der Prozentsatz des unverändert ausgeschiedenen Nikotins mit zunehmender Dosis (276). Nach Zufuhr von 3, 15, 24 und 48 mg Nikotin pro kg Tier wurden 7, 13, 20 bzw. 30% der zugeführten Nikotinmenge unverändert ausgeschieden. Dies ist zu erwarten, da die Entgiftungsgeschwindigkeit im Körper nicht linear, sondern logarithmisch ansteigt (277). Bei chronischer Zufuhr einer festgelegten Nikotinmenge bei Hund, Kaninchen (278) und Ratte (279) nimmt der Prozentsatz des unverändert im Harn ausgeschiedenen Anteils ab, die Entgiftungsfähigkeit des Organismus für Nikotin also zu.

Nach *Lickint* und *Lukesch* (280) liegt nach papierchromatographischen Bestimmungen das Maximum der Nikotin-Ausscheidung beim Menschen ca. $3\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Rauchen. Noch nach 48 Stunden kann aber unverändertes Nikotin im Harn einwandfrei nachgewiesen werden, eine Tatsache, die u. U. für die Nikotinsäure-Bestimmung im Harn von Bedeutung ist.

c) AUSSCHIEDUNG IN DEN FAECES

Nach *Werle* und *Uschold* (279) scheiden Ratten nach intraperitonealer Zufuhr großer Nikotinmengen 6 bis 8% davon mit den Faeces aus, Mäuse, denen radioaktiv markiertes Nikotin injiziert wurde, sehr viel weniger (281).

d) AUSSCHIEDUNG DURCH DEN SCHWEISS

Nach orientierenden Versuchen wird Nikotin im Schweiß in meßbaren Mengen nicht ausgeschieden, d. h. weniger als 1 γ /ml (2).

e) AUSSCHIEDUNG MIT DER ATMUNGSLUFT

Nach *McKennis* und Mitarbeitern ließ sich nach Zufuhr von radioaktiv markiertem Nikotin bei Ratten ca. 6% der verabreichten Radioaktivität in der Ausatemungsluft als CO₂ nachweisen (282), siehe dazu auch S. 222.

f) AUSSCHIEDUNG MIT DER MILCH

Nikotin wird in der Milch ausgeschieden. Es wurde von verschiedenen Untersuchern bei Raucherinnen Nikotin in Mengen von 0 bis 0,16 mg/Liter festgestellt (283–285).

Auch bei Kühen konnte nach Nikotininjektion die Base in der Milch nachgewiesen werden (286).

g) NIKOTINENTGIFTUNG

Abbau durch den tierischen Organismus

Der größte Teil des dem Organismus zugeführten Nikotins wird im Körper entgiftet, und zwar nach *Werle* (287), *Dixon* (288) sowie *Krafft* und *Steinhoff* (289) hauptsächlich in der Leber. Nach *Werle* (2, 279, 287, 290, 291, 292) erfolgt die Entgiftung des Nikotins fermentativ unter Sauerstoffverbrauch. Diese Ansicht wird durch Untersuchungen von *Larson* und Mitarbeitern (277, 293–295), *Schulmann*

(296) und *Bieble* (297) bestätigt. Neben der Leber besitzen auch andere Organe eine nikotinabbauende Fähigkeit, die aber hinter der der Leber weit zurückbleibt. Wie aus Tab. 2 ersichtlich ist, variiert das Entgiftungsvermögen der Leber für Nikotin stark von Tierart zu Tierart. Es ist auch für die menschliche Leber nachgewiesen.

Die Untersuchungen zum Nikotinabbau in vitro, über die hier berichtet wird, wurden mit der folgenden Methodik durchgeführt:

Die Versuchsansätze wurden folgendermaßen bereitet: Die Leber wird einem eben getöteten Meer-schweinchen entnommen und mit einer Rasierklinge in sehr dünne Schnitte zerteilt. Je 0,8 g dieser Schnitte werden in kleinen Erlenmeyerkolben in je 3 ml Tyrodelösung suspendiert. Zusätze werden in 1 ml Wasser gelöst zur Suspensionsflüssigkeit gegeben, dann werden die Ansätze durch Zugabe von 400 γ Nikotin in 0,4 ml Wasser vervollständigt. Anschließend werden die Kölbchen am Glasarm nach *Krebs* unter dauernder Sauerstoffzufuhr bei 37° C im Wasserbad 2 Stunden lang geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion wird der ganze Inhalt des Erlenmeyerkölbchens in den Destillierkolben der von *Werle* und *Becker* (298) angegebenen Apparatur quantitativ übergeführt. Dann wird mit Wasser auf 25 ml aufgefüllt und 10,2 g NaCl und 0,3 g MgO dazugegeben. Nun werden 8 ml Flüssigkeit abdestilliert. Im Destillat wird das im Reaktionsansatz noch verbliebene Nikotin an Hand der *Königschen* Reaktion mit Bromcyan bestimmt oder an Hand der Messung des Absorptionsspektrums im UV-Licht bestimmt. Einzelne Abbauprodukte des Nikotins können aber ebenfalls die *Königsche* Reaktion geben und auch im UV-Licht absorbieren, so daß im Zweifelsfall chromatographiert werden muß.

TABELLE 2

Nikotin-Abbau durch Gewebe verschiedener Tiere.
Mittelwerte für γ abgebautes Nikotin/g Gewebe bei 3 h Inkubation (2).

Tierart	Leber	Lunge	Niere	Milz	Gehirn	Skelett-muskel	Aorta	Dünn-darm	Zwerch-fell	Neben-niere	Netz-haut	Gang-lion-stel-latum
Maus	527 (1)	349 (1)	342 (1)	—	0 (1)	0 (1)	—	—	0 (1)	—	—	—
Ratte	193 (2, 3, 6)	70 (3)	35 (3)	—	40 (3)	—	—	—	—	—	—	—
Meer-schwein-chen	410 (6)	187 (2, 3, 4)	85 (2, 3, 4)	260 (5)	—	—	—	—	—	—	—	—
Foet	0 (5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hase	61 (6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kaninchen	504 (1) 500 (2, 6)	415 (1) 200 (2)	164 (1) 75 (2)	0 (1)	0 (1)	144 (1)	164 (1)	173 (1)	—	—	—	—
Katze	323 (1) 200 (3)	141 (1) 80 (3)	181 (1) 50 (3)	158 (1)	0 (1)	141 (1)	123 (1)	218 (1)	—	—	—	—
Hund	505 (1, 6) 225 (2, 3)	228 (1) 105 (2, 3)	191 (1) 0 (2, 3)	234 (1) 0 (5)	0 (1)	228 (1)	217 (1)	182 (1)	—	—	—	—
Schaf	500 (2)	250 (2)	0 (2)	0 (5)	—	—	—	—	—	0 (5)	—	—
Schwein	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (5)	—	—	—	—	0 (5)	0 (5)	—
Rind	177 (6)	0 (2)	0 (2)	0 (2, 5)	—	—	—	—	—	0 (5) Mark 61 (6)	—	0 (6)
Taube	476 (2, 6)	0 (2)	125 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (6)	—	—	—	—	—	—
Huhn	350 (6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mensch												
Männer					weiß 80 grau 50 (3)							
Frauen	205 (3) 181 (3)	140 (3) 140 (3)	100 (3) 75 (3)	30 (3)	weiß 75 grau 65	0 (3) 0 (3)	—	35 (3) 0 (3)	—	—	—	—

- (1) Miller, A. W. jr., and Larson, P. S., J. Pharmacol. Exp. Ther. 109, 218 (1953).
- (2) Werle, E., und Müller, R., Biochem. Z. 308, 355 (1941).
- (3) Werle, E., und Uschold, E., Biochem. Z. 318, 531 (1948).
- (4) Werle, E., und Becker, H. W., Biochem. Z. 313, 182 (1942).
- (5) Busch, M., Dissertation München 1954.
- (6) Werle, E., Schievelbein, H., und Spieth, D.: Arzneimittelforschung 6, 322 (1956).

Miller und Larson verwendeten zur Bestimmung des Nikotins im Versuchsansatz die Methode von Woods (118) (Titration mit Bromkresolrot).

Werle und Müller bestimmten das im Versuchsansatz verbliebene Nikotin am isolierten Meerschweinchendarm.

Literatur (3-5) und eigene Versuche: Das Nikotin wurde mit der Königschen Reaktion mit Bromcyan und Anilin bestimmt.

Im Zusammenhang mit gerontologischen Untersuchungen interessierte die Frage, ob sich die Fähigkeit, Nikotin zu entgiften, im Laufe des Lebens verändert. Zur Klärung dieser Frage wurde untersucht, ob beim wichtigsten Organ der Nikotin-Entgiftung, nämlich der Leber, eine Beziehung zwischen Alter und Entgiftungsfähigkeit besteht. Es wurden Meerschweinchen im Alter von 1 Monat bis zu 3 Jahren in 4 Altersgruppen eingeteilt und deren Leber zu den Ansätzen verwendet. Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen, die aus der Tab. 3 hervorgehen.

Altersgruppe	Zahl der Tiere	Mittelwerte		Statist. Signifikanz
		des abgebauten Nikotins in γ	in % des vorgelegten Nikotins	
1-2 Monate	6	130	32	 P = 0,02 P = 0,01 P = 0,01
1/2-1 Jahr	15	152	38	
2-2 1/2 Jahre	10	196	49	
3 Jahre u. älter	8	137	34	

TABELLE 3

Altersgang der Nikotinentgiftung durch Meerschweinchenleber

Eine Beziehung zwischen Fermentaktivitäten und Körper- oder Lebergewicht der Versuchstiere konnte nicht festgestellt werden. Die Altersgruppen wurden in jeder möglichen Beziehung untereinander statistisch verglichen, andere Unterschiede als die angegebenen waren statistisch nicht signifikant. Die statistische Berechnung erfolgte nach der t-Verteilung.

Zur Identifizierung des nikotinabbauenden Fermentes wurde von Werle und Mitarbeitern eine Reihe von Substanzen untersucht, die in der Tab. 4 aus verschiedenen Veröffentlichungen zusammengestellt wurden.

Aus der Tabelle 4 und 5 ergibt sich: Semicarbazid hemmt den Nikotin-Abbau nicht. Das Ferment-system enthält also keine funktionell wirksamen Carbonylgruppen. Metallkomplexbildner wie Blausäure, Phenylthioharnstoff, Natriumpyrophosphat, 8-Oxydicholin, Dithizon und Trilon hemmen den Nikotinabbau. Diese Tatsache weist darauf hin, daß an der Nikotin-Entgiftung ein Schwermetall-enzym beteiligt ist. Das die Atemkettenphosphorylierung entkoppelnde α -Dinitrophenol hemmt stark, während der Zusatz von Adenosintriphosphorsäure oder von Phosphoglycerinsäure zu den Versuchsansätzen auf den Nikotinabbau ohne Einfluß war. Bernsteinsäure als Komponente des Zitronensäurecyclus ist ohne Wirkung, d. h. der Abbau des Nikotins interferiert nicht mit dem Zitronensäurecyclus. Cystein, Glutathion und Ascorbinsäure aktivieren den Nikotinabbau nicht; sie vermögen die verlorengegangene Abbaufähigkeit von gealterten Leberschnitten nicht wiederherzustellen. Es darf daraus geschlossen werden, daß im nikotinabbauenden Fermentsystem keine funktionell wirksamen SH-Gruppen vorliegen, die durch Cystein, Glutathion oder Ascorbinsäure geschützt oder regeneriert werden können. Die beobachtete Hemmung durch Monojodessigsäure ist vieldeutig; immerhin werden einige Dehydrogenasen durch die Substanz stark gehemmt. Mg^{++} bewirkt eine schwache

Aktivierung, Manganionen eine schwache Hemmung des Nikotinabbaus. Demnach könnte auch Magnesium für das abbauende Fermentsystem als Co-Faktor von Bedeutung sein. Möglicherweise besteht die Hemmung durch Manganionen auf einer Verdrängung des Magnesiumions. Nach Untersuchungen von *Rheinwald* (299) steigt der Rhodangehalt des Speichels und des Harns nach Zufuhr von Aneurin erheblich an. Die Rhodan-Ausscheidung stieg beim Raucher nach intravenöser Verabreichung von 100 mg Aneurin auf höhere Werte als beim Nichtraucher. Wir prüften durch Zusatz von Rhodan und Aneurin zum Versuchsansatz, ob zwischen Aneurin, Rhodan und Nikotin eine Beziehung besteht. Beide Substanzen hatten keinen Einfluß auf den Nikotin-Abbau durch Leberschnitte.

Schlangengifte hemmen den Nikotin-Abbau durch Leberschnitte stark, möglicherweise allein dadurch, daß sie deren Struktur angreifen, was vielfach schon makroskopisch zu beobachten war. Auch in vivo wurde der Nikotin-Abbau durch stark wirksame Schlangengiftmengen gehemmt (Tab. 6).

Von praktischem Interesse ist die Frage, ob unter den viel gebräuchlichen Genuß- und Arzneimitteln, insbesondere auch unter den Narcotica, sich Stoffe finden, welche die Abbaufähigkeit der Leber für Nikotin beeinflussen. Starke Hemmwirkung in vitro jedoch nicht in vivo zeigten die Antihistaminica Antistin und Luvistin, ebenso die Sulfonamide Eleudron, Supronal, Eubasin und Gantrisin. Eleudron, das über mehrere Tage bei Meerschweinchen in steigenden Dosen verabreicht wurde, verursachte eine Hemmung des Nikotin-Abbaus in vivo von etwa 20% (Tab. 7 und 8).

Nach *Yamamoto* und Mitarbeitern (300) sind entgegen unseren früheren Ergebnissen Homogenate aus Kaninchenleber, -lunge und -niere, ferner Blutplasma zum Nikotin-Abbau befähigt. Die Aktivitäten verhalten sich bei Leber, Lunge, Plasma und Niere wie 100:45:36:30. Zur Nikotin-Bestimmung wurde von diesen Autoren das Silicomolybdänsäureverfahren benutzt. Auch ein Phosphatpuffer-Auszug aus Kaninchen- und Meerschweinchenleber vermag nach *Takeuchi* und Mitarbeitern Nikotin abzubauen, was allerdings nur mit dem Silicomolybdänsäureverfahren und biologisch am isolierten Meerschweinchen, nicht aber an Hand der Bestimmung mit BrCN nachweisbar sein soll (301). Ein entscheidender Schritt zur Aufklärung des beim Nikotin-Abbau tätigen Fermentsystems ist *Hucker* (302, 303) zu verdanken: er konnte nachweisen, daß Nikotin durch die 900 x g-Fraktion von Kaninchenleberhomogenaten abgebaut wird. Das System, das in den Lebermikrosomen lokalisiert ist, benötigt TPN, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid und O₂ sowie ein im Überstand des Ultrazentrifugats von Leberhomogenat enthaltenes Enzym. Das Fermentsystem wird durch Cytochrom C, Methylblau und β-Diäthylaminoäthyl-diphenylpropylacetat (SKF 525-A) gehemmt. NaCl hebt die Hemmung von Cytochrom auf. Weder Diäthylthiocarbamat noch Glutathion haben eine Wirkung auf das System. Formaldehyd als Hinweis für die Bildung von Nornikotin wurde nicht angetroffen. Die Befunde von *Yamamoto* und Mitarbeitern und die Befunde von *Hucker* und Mitarbeitern sind bisher nicht nachgeprüft worden.

TABELLE 4

Stoffe, die den Nikotin-Abbau durch Leberschnitte hemmen

Zusatz	Molare Konzentration oder mg	% Hemmung bezogen auf Normalabbau = 100%
Phenylthioharnstoff	0,001 m	30
α-Dinitrophenol	0,01 m	84
	0,002 m	66
	0,001 m	59
Monojodessigsäure	0,01 m	54
	0,002 m	40
	0,001 m	34
Mn ++	0,1 m	100
	0,02 m	83
	0,01 m	81
	0,001 m	31

Zusatz	Molare Konzentration oder mg	% Hemmung bezogen auf Normalabbau = 100%
Pikrinsäure	1,130 mg	59
Arsenige Säure	0,002 m 0,001 m	74 40
Tetramethylammonium	0,1 m 0,001 m	77 36
Trimethylamin	0,1 m 0,01 m 0,001 m	86 33 27
Tyramin	0,1 m 0,01 m 0,001 m 0,1 m	57 35 6 57
Methylamin	0,01 m 0,001 m	35 0
Dimethylamin	0,1 m	5
Colamin	0,01 m	20
Nikotinsäureamid (Niozym)	8,0 mg	37
KCN	0,002 m 0,001 m 0,00003 m	100 68 46
Natriumazid	1,0 m 0,1 m 0,01 m 0,001 m	100 59 38 3
H ₂ S (gesättigte wässrige Lösung)	0,2 ml	78
Natriumsulfid	0,01 m 0,001 m	45 47
Octylalkohol	20,0 mg	95
Papain	2,0 mg	50
Trigonellin	0,2 mg	74
Pyrrolidin	0,2 mg 6,0 mg	80 26
taurocholsaures Natrium	5,0 mg	50
Natriumpyrophosphat	0,01 m	27
Dithizon	0,01 m	52
Trilon	0,01 m	52
8-Oxychinolin	0,01 m	73
Brenzkatechin	0,01 m	26
Hydrochinon	2,0 mg	21
Oxyprolin	0,01 m	22
Prolin	0,01 m	7
Tryptophan	0,01 m	37
Tyrosin	0,01 m	42
Homocystein	0,01 m	30

Stoffe, die den Nikotin-Abbau durch die Leber nicht beeinflussen (2)

Zusatz	Konzentration (Molarität oder Gewichtseinheiten)
Semicarbazid	0,001—0,01 m
Histidin	500—2000 γ
Histamin	5—888 γ
Na ₂ ATP (in 0,1—1,0%iger zuckerhaltiger Tyrodelösung)	0,001—0,01 m
Na ₄ ATP (in Tyrode mit 1,1% Zucker)	0,001—0,01 m
Na ₄ ATP (in Tyrode ohne Zucker)	0,001—0,01 m
CaATP	0,001—0,002 m
3-Phosphoglycerinsäure	5,0 mg 10,0 mg
Bernsteinsäure	0,001—0,05 m
Ascorbinsäure	0,001 m 5,0 mg
Glutathion	0,001 m
Cystein	0,1—0,001 m
Noradrenalin	2,0 mg 5,0 mg
Adrenalin	2,0 mg 5,0 mg
Natriumchlorid	1,0 m
Kaliumrhodanid	0,1—0,001 m
Malonsäure	1—2 mg
Aneurin	1—4 mg
Meerschweinchengalle	0,1 ml

TABELLE 6

Hemmung des Nikotin-Abbaues durch Schlangengift in vitro. Alle Ansätze wurden vor der Zugabe des Nikotins 1 h lang mit dem entsprechenden Zusatz vorinkubiert (2)

Zusatz	Menge	% Hemmung, bezogen auf den Normalabbau = 100%
Cobra-Toxin „Cobra-Toxin-Behring Stärke VI“ 1 ml = 25 Toxineinheiten; 1 Toxineinheit = 1 Mäuseeinheit, 1 Mäuseeinheit = 0,01 bis 0,02 mg Toxin	1 ml	42
Cobra-Toxin, gekocht	1 ml	41
Crotalus-Toxin Toxin von <i>Crotalus atrox</i>	0,1 mg 0,4 mg 2,0 mg 2,0 mg	36 54 67 100

Zusatz	Menge	% Hemmung, bezogen auf den Normalabbau = 100%
<i>Crotalus</i> -Toxin, gekocht	2,0 mg	0
Toxin von <i>Ammodytes montand.</i>	1,0 mg	45
<i>Ammodytes</i> -Toxin, gekocht	1,0 mg	12
Toxin der Russel-Viper	1,0 mg	18
Toxin der <i>Bothrops jararaca</i>	1,0 mg 2,0 mg	0 27

Einfluß von Hemmsubstanzen auf die Abbaufähigkeit der Meerschweinchenleber „in vivo“ (2)

Zugeführte Substanz Menge	Applizierungsart	Abbau in %	Hemmung bezogen auf Mittelwert des Normalabbaus = 73 %	Bemerkungen
<i>Crotalus</i> -Toxin 7 mg	sc.	36	50	nach 2 h tot
<i>Crotalus</i> -Toxin 10 mg	ip.			
<i>Crotalus</i> -Toxin 7 mg	sc.	71	3	nach 2 h tot
<i>Crotalus</i> -Toxin 10 mg	ip.			
<i>Crotalus</i> -Toxin 20 mg	ip.	43	40	nach 2 h tot
<i>Crotalus</i> -Toxin 10 mg nach 24 h weitere 10 mg	sc.	63	13	
Athanol 0,4 ml	Schlundsonde	59	18	nach 30 min getötet
Athanol 0,7 ml	Schlundsonde	42	41	nach 30 min getötet
Megaphen 0,4 ml = 20 mg Base	im.	59	19	nach 3 h getötet
Pernocton 0,15 ml (1 ml = 0,1 g)	sc.	51	29	nach 30 min tot
Pernocton 0,15 ml	sc.	50	31	nach 3 h getötet
Supronal 0,6 g	ip.	57	16	nach 3 h getötet
Antistin 2,0 mg	ip.	66	7	nach 3 h getötet
Insulin 2 E. + 5,0 g Dextrose	ip.	67	6	nach 3 h getötet
Adrenalin 1,0 mg	ip.	24	49	nach 3 h getötet
Eleudron 8 Tage lang bis zu 160 mg	ip.	59	20	
Marsilid	ip.	43	20	nach 4 h getötet

TABELLE 7
Genuß- und Arzneimittel und Nikotin-Abbau in vitro (2)

Zusatz	Konzentration (Molarität oder Gewichtseinheiten)	% Hemmung bezogen auf Normalabbau = 100%
Äthylalkohol	4,0 mg	38
	16,0 mg	45
	40,0 mg	58
Megaphen	1,0 mg	32
	5,0 mg	71
	10,0 mg	88
Pyramiden	5,0 mg	19
	10,0 mg	38
	20,0 mg	45
Cardiazol	1,0 mg	11
	5,0 mg	32
	10,0 mg	32
Chloroform	2 Tropfen	100
Urethan	8,0 mg	75
	3,0 mg	0
Eleudron	1,0 mg	0
	5,0 mg	11
	10,0 mg	29
Supronal	2,0 mg	52
Eubasin	2,0 mg	28
Gautrisin	2,0 mg	34
Luvistin	2,0 mg	49
Antistin	2,0 mg	78
Marsilid (als Phosphat)	0,01 m	100
	0,003 m	84
	0,001 m	53
Pervitin	0,01 m	46
	0,001 m	30

Hemmungswerte bis zu 10% liegen innerhalb der Streubreite der Abbaufähigkeit der Meerschweinchenleberschnittc.

Abbau durch Mikroorganismen und Pflanzen

Gewisse Bakterienarten sind zum fermentativen Nikotinabbau befähigt. Die bakterielle Entgiftung von Nikotin wurde von *H. N. Batham* im Jahre 1927 erstmals beschrieben (304). Von *Bucherer* und *Enders* (305, 306) sind 3 nikotinabbauende Bakterienstämme rein gezüchtet worden. Nach *Enders*

und *Glawe* (307) wird unter bestimmten Kulturbedingungen durch Beimpfung von Tabak mit nikotinabbauenden Bakterien der Nikotingehalt des Tabaks in wenigen Tagen auf 50% reduziert. Sehr eingehend haben sich *Wada* und Mitarbeiter (308) mit dem Nikotinabbau durch Bodenbakterien beschäftigt. Ihnen kommt das Verdienst zu, die ersten Abbauprodukte des fermentativen Nikotinabbaus isoliert und charakterisiert zu haben. Sie züchteten Bakterien, die fähig waren, Nikotin als einzige Stickstoffquelle zu benutzen. Diese Fähigkeit soll auf Adaptation beruhen. Nach *Frankenburg* (309, 310) siedeln sich auf Tabaksamen Bakterien an, die im Zusammenwirken mit einem thermostabilen Bestandteil des Tabaksamens Nikotin abzubauen vermögen.

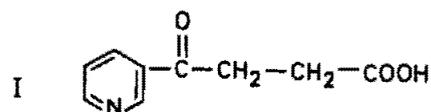
Zellfreie Extrakte, die das nikotinabbauende System aus Bakterien enthalten, sind relativ leicht herstellbar. Die rohen Extrakte von *Hochstein* und *Rittenberg* (311, 312) oxydieren Nikotin aber nur langsam und mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit; auch verlieren die Extrakte ihre Fähigkeit, Nikotin zu entgiften bei Aufbewahrung bei 18° C. Durch Methylenblau kann der Abbau stimuliert und die während der Aufbewahrung verlorengegangene Aktivität wieder hergestellt werden. Eine photochemische Reaktion zwischen Nikotin und Methylenblau konnte dabei ausgeschlossen werden. Durch Aussalzen mit Ammonsulfat konnten diese Autoren zwei enzymhaltige Fraktionen voneinander trennen, die zwei verschiedene Stufen des Nikotinabbaus katalysieren. Das von *Decker* und Mitarbeiter (313, 314) aus Bakterien (*Arthrobakter oxydans*) angereicherte Enzym ist bei -15° C monatelang haltbar.

Weitere Beobachtungen über den mikrobiellen Abbau von Nikotin stammen von *Wenusch* (315), *Hylin* (316), *Casida* und *Rosenfeld* (317), *Kuffner* (318), *Giovannozzi-Sermanni* (319), *Walunghar* (320) und *Toczko* (321) sowie von *Müller* und *Berger* (322).

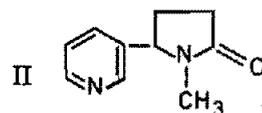
Nach *Enders* und *Glawe* (307) enthalten Tabakblätter ein Enzym, das Nikotin abzubauen vermag; es fehlt in anderen Pflanzen.

Die Natur der Abbauprodukte des Nikotins

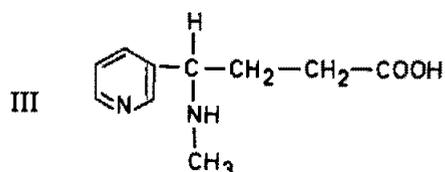
Die Tatsache, daß nach *Wada* und *Yamasaki* (308) Bodenbakterien Nikotin zu γ -(3-Pyridyl)- γ -oxobuttersäure (I) abbauen, gab Anlaß für eine Reihe von Vorstellungen in bezug auf den enzymatischen Abbau des Pyrrolidinringes des Nikotins.



Das aus fermentierten Tabakblättern isolierbare Cotinin (II) entsteht nach *Frankenburg* und Mitarbeitern (323-325) aus γ -3-Pyridyl- γ -methylaminobutyrylaldehyd als Vorstufe.

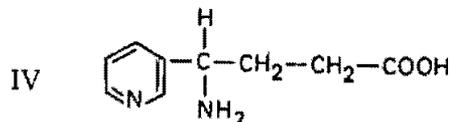


Diese Verbindung konnte aber im tierischen Organismus nach Nikotinzufuhr nicht nachgewiesen werden. Auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der entsprechenden Säure, nämlich der γ -(3-Pyridyl)- γ -methylaminobuttersäure (III),



im Verlaufe des Nikotinabbaus beim Menschen hatten wir bereits früher hingewiesen (2). Diese Säure und ihr Lactam, das Cotinin, konnte nun von *McKennis* und Mitarbeitern nachgewiesen werden (326); die nach intravenöser Injektion von Nikotin beide Substanzen aus dem Harn von Hunden isolierten.

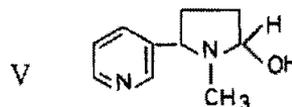
In früheren Arbeiten (277, 327, 328) wurde schon beobachtet, daß Hundeharn nach Zufuhr von Nikotin eine Substanz enthält, die mit BrCN eine rote Farbe ergibt; die Substanz ist aus alkalischer Lösung durch Äther nicht extrahierbar. Da Pyridylalkane eine solche Farbreaktion geben, wenn das dem Pyridinring benachbarte C-Atom ein primäres oder sekundäres Amin trägt, kamen γ -(3-Pyridyl)- γ -Aminobuttersäure (IV)



oder die Methylaminosäure in Frage. Durch die Untersuchung von *McKennis* konnte dies zugunsten der Verbindung III entschieden werden (329).

Die Ketosäure (I) — wie erwähnt ein bakterielles Zwischenprodukt des Nikotinabbaus und beschrieben von *Wada* und *Yamasaki* (308, 330) — konnte von *McKennis* und Mitarbeiter nicht beim Hund nachgewiesen werden. Es scheint also, daß γ -(3-Pyridyl)- γ -methylaminobuttersäure eine Vorstufe und ein Abbauprodukt des Cotinins ist. Da aber das mikrosomale System von *Hucker* diese Säure nur in Spuren in Cotinin überführt, kann man schließen, daß Cotinin in der Hauptsache durch Oxydation von Nikotin entsteht. Die Überführung von Nikotin zu Cotinin kann in 2 Schritten erfolgen:

1. Hydroxylierung von Nikotin zu Hydroxynikotin (V).
2. Oxydation dieses Intermediärproduktes zu Cotinin (II).

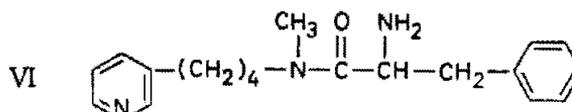


Die Möglichkeit, daß eine Aldehydoxydase die Oxydation des Intermediärproduktes zu Cotinin katalysiert, wurde untersucht. Die Tatsache, daß Cyanid, ein starker Inhibitor der Aldehydoxydase, fast vollständig die Bildung von Cotinin verhindert, aber nur einen geringen Effekt auf das Verschwinden von Nikotin hat, weist darauf hin, daß das Intermediärprodukt in der Tat durch eine Aldehydoxydase oxydiert wird und die Eigenschaften eines cyclisierten Aminoaldehyds besitzt. Ob neben der Oxydation des Nikotins zu Cotinin noch eine Demethylierung von Nikotin zu Nornikotin stattfindet, wurde in Gegenwart von Semicarbazid geprüft. Es wurde keine Formaldehydbildung beobachtet. Es ist also die Nikotinumwandlung zu Nornikotin in Lebermikrosomen vernachlässigbar gering (303).

McKennis und Mitarbeiter beobachteten, daß im Harn nach längerem Stehen der Cotiningehalt zu- und der Gehalt an γ -(Pyridyl)- γ -methylaminobuttersäure abnahm. Es kann also auch eine spontane Lactambildung stattfinden. Dies steht im Einklang mit Befunden von *Wada* und Mitarbeitern (331), die in Nikotin nach Belüftung Nikotinsäure, Oxynikotin, Nikotylin, Cotinin und Myosmin als Oxydationsprodukte isolierten und Methylamin und Ammoniak papierchromatographisch nachweisen konnten.

Schon 1957 fanden *Guthrie* und Mitarbeiter (332), daß die Küchenschabe in der Lage ist, Nikotin zu Cotinin zu oxydieren, ein weiterer Hinweis für den von *Hucker* vorgeschlagenen Abbauweg.

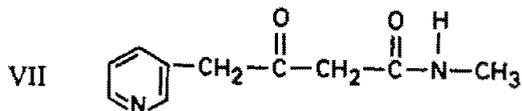
Truhaut und *de Clercq* (333) fanden Cotinin nach subkutaner Injektion von Nikotin im Harn von Kaninchen und unter anderen Pyridinabkömmlingen im Harn von Ratten ein Produkt, für das sie folgende Konstitution vorschlugen:



Es handelt sich demnach um N-Methyl-N-(4-(3-Pyridyl)butan-3-phenyl-2-aminopropionamid (VI). Auch beim Menschen wurde im Harn nach Rauchen oder Einnahme von Nikotin Cotinin gefunden (334). Auch ergaben sich Hinweise dafür, daß im Harn von Rauchern neben Cotinin auch Oxy-

cotinin (Hydroxycotinin) Desmethylocotinin und andere verwandte Substanzen, die die *Königsche* Reaktion geben, erscheinen.

Nach Zufuhr von Nikotin und Cotinin bei Hunden konnten *McKennis* und Mitarbeiter ein weiteres Zwischenprodukt isolieren, das als γ -(3-Pyridyl)- β -oxo-N-methylbutyramid (VII) erkannt werden konnte (335).



Dieses Zwischenprodukt konnte auch nach oraler Einnahme von Cotinin im Harn von Menschen nachgewiesen werden (336).

Frankenburg und *Vaitekunas* (324) hatten schon früh nachgewiesen, daß Nikotin beim Aufbewahren zu Cotinin oxydiert wird. Auch in Gegenwart von Peroxyd findet diese Umwandlung statt.

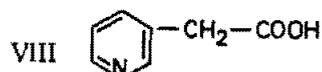
Die Umwandlung von Nikotin in Nikotyrin durch tierische Organe wurde schon 1948 von *Werle* angenommen (337).

Tsijimoto (338) berichtete 1957, daß Nikotin durch Kaninchenlebermitochondrien in Nikotyrin übergeführt wird. Von *Hucker* et al. (303) konnten diese Befunde allerdings nicht bestätigt werden.

Als Endprodukte des Nikotinabbaues beim bakteriellen Abbau wurden schon von *Frankenburg* (309, 310) 1955 Bernstein-, Malon- und Oxalsäure sowie Methylamin und Ammoniak beschrieben. Diese Befunde wurden von *Müller* und *Berger* (322) bestätigt. Beim Abbau von Nikotin durch Leber konnte von uns Methylamin nicht nachgewiesen werden (339). Nach intravenösen Injektionen von mit C^{14} markiertem Nikotin konnte auch *Larson* Methylamin im Harn von Hunden und Katzen nicht nachweisen (340).

Dies würde bedeuten, daß Nikotin im Stoffwechsel nicht demethyliert und damit nicht zu einfachen Stoffwechselprodukten abgebaut wird, und außerdem stehen diese Befunde im Gegensatz zu den oben erwähnten Ergebnissen von *McKennis* und Mitarbeitern (282), die im Harn nach Nikotinzufuhr Desmethylocotinin fanden. Diese Autoren stellten nun Methyl- ^{14}C -Nikotin her, indem sie Nornikotin mit Formaldehyd- ^{14}C in Gegenwart von Ameisensäure nach der Methode von *Markwood* (341) methylierten. Diese mit einer hohen Radioaktivität versehene Verbindung verabfolgten sie Ratten intraperitoneal in einer verhältnismäßig großen Dosis (Radioaktivität der verabreichten Dosis ca. 24.8×10^8 c. p. m.). In der Ausatemungsluft der Ratten ließen sich nun tatsächlich durchschnittlich 6% der zugeführten Radioaktivität als CO_2 nachweisen. Die Tatsache, daß die Voruntersucher kein radioaktives CO_2 in der Ausatemungsluft feststellen konnten, führen *McKennis* und Mitarbeiter auf die relativ niedrige Aktivität des von diesen Autoren verwendeten Methyl- ^{14}C -Nikotin zurück (283).

3-Pyridylessigsäure (VIII) wurde von *McKennis* und Mitarbeitern (342) als Abbauprodukt bei Hunden nach Zufuhr von markiertem Nikotin identifiziert.



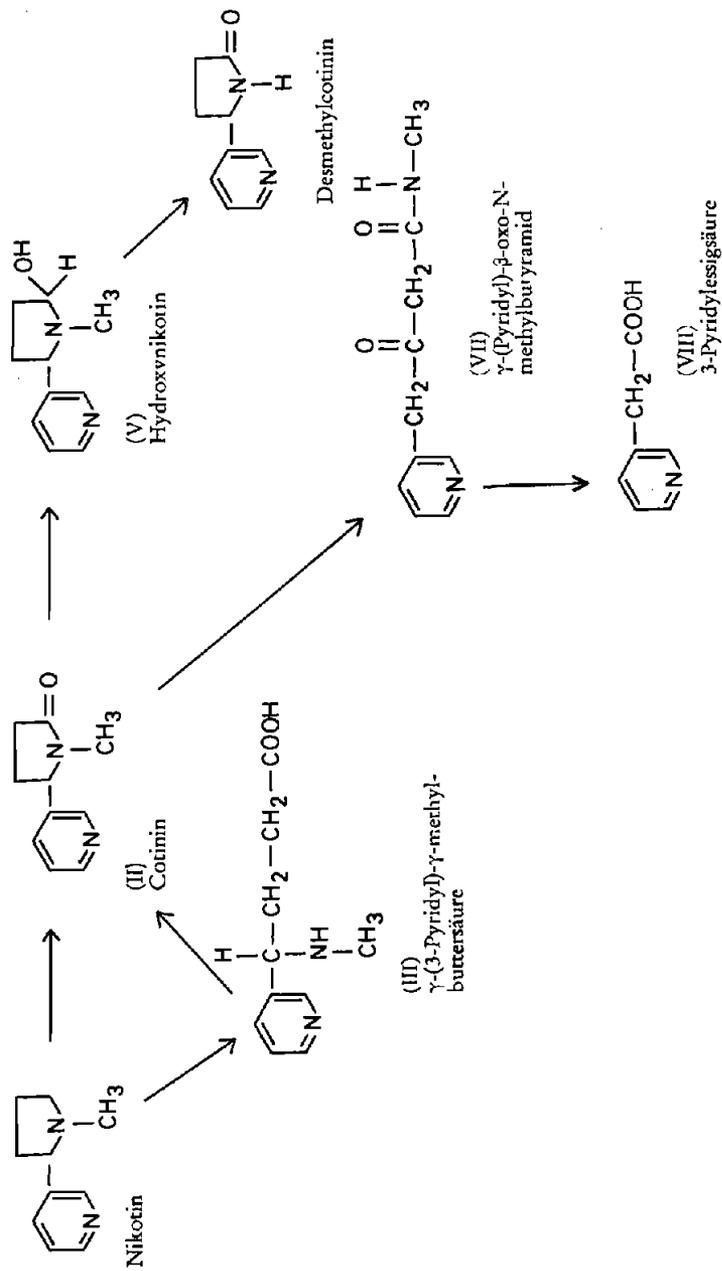
Der Stoffwechsel des Nornikotins im tierischen Organismus scheint von der Stufe der γ -(3-Pyridyl)- γ -aminobuttersäure (IV) mit dem des Nikotins gleich zu verlaufen. Diese Verbindung konnte von *Wada* (343) aus dem Harn von Hunden nach Zufuhr von Nornikotin isoliert werden. Außerdem isolierten sie Norcotinin, ein Zeichen dafür, daß der Stoffwechsel auch des demethylierten Nikotins gleich ist. Die Abbaustufen des Nikotins im tierischen Organismus, soweit sie bekannt sind, können also im Schema der Abbildung 1 zusammengefaßt werden (344): Siehe Seite 225.

Frankenburg und *Vaitekunas* (345, 346) fanden 1955, daß Mikroorganismen von der Oberfläche von Tabaksamen Nikotin in vitro abbauen können. Sie konnten einige der in Abbildung 2 (siehe Seite 226) vorkommenden Verbindungen aus Ansätzen mit diesen Bakterien isolieren und schlugen die in dieser Abbildung gezeigten Möglichkeiten vor. Das von *Frankenburg* und *Vaitekunas* gefundene erste Intermediärprodukt, das 6-Hydroxynikotin, konnte auch von *Hochstein* und *Rittenberg* (311, 312, 347) aus Ansätzen mit einem nikotinabbauenden Bakterium isoliert werden.

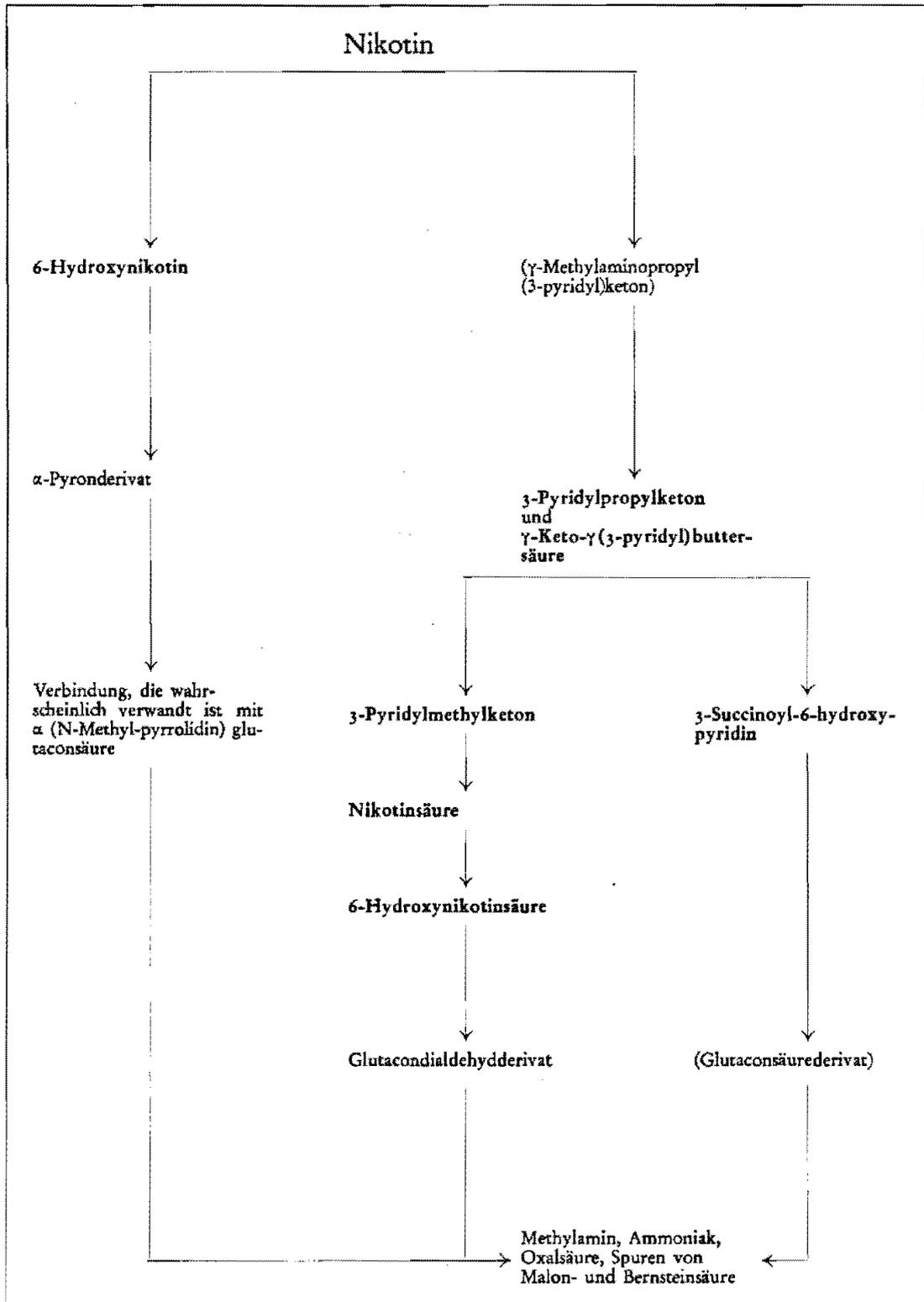
Diese Verfasser isolierten auch 6-Hydroxypseudookynikotin, als Intermediärprodukt bei der Um-

ABBILDUNG 1

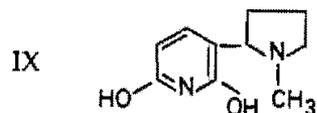
Abbaustufen des Nikotins im tierischen Organismus



Schema des Nikotinsabbaus durch Tabaksamenbakterien
 Nach *Frankenburg* und *Vaitekunas* (346). Die Verbindungen, die isoliert werden konnten, sind fett gedruckt.



wandlung von 6-Hydroxynikotin in 6-Hydroxypseudooxynikotin fanden sie 2,6-Dihydroxy-N-methylmyosmin (IX), das auch bei dem bakteriellen Abbau von Nornikotin beobachtet wurde.



Dieses Produkt scheint ein Nebenprodukt zu sein, das im Stoffwechsel der Bakterien nicht weiter umgewandelt wird. Als weiteres Zwischenprodukt bei der Umwandlung von 6-Hydroxypseudooxynikotin wurde 2,6-Dihydroxypseudooxynikotin gefunden (348), so daß der Nikotinabbau durch Bodenbakterien nach den Untersuchungen von *Hochstein* und *Rittenberg* nach dem Schema der Abbildung 3 vor sich geht.

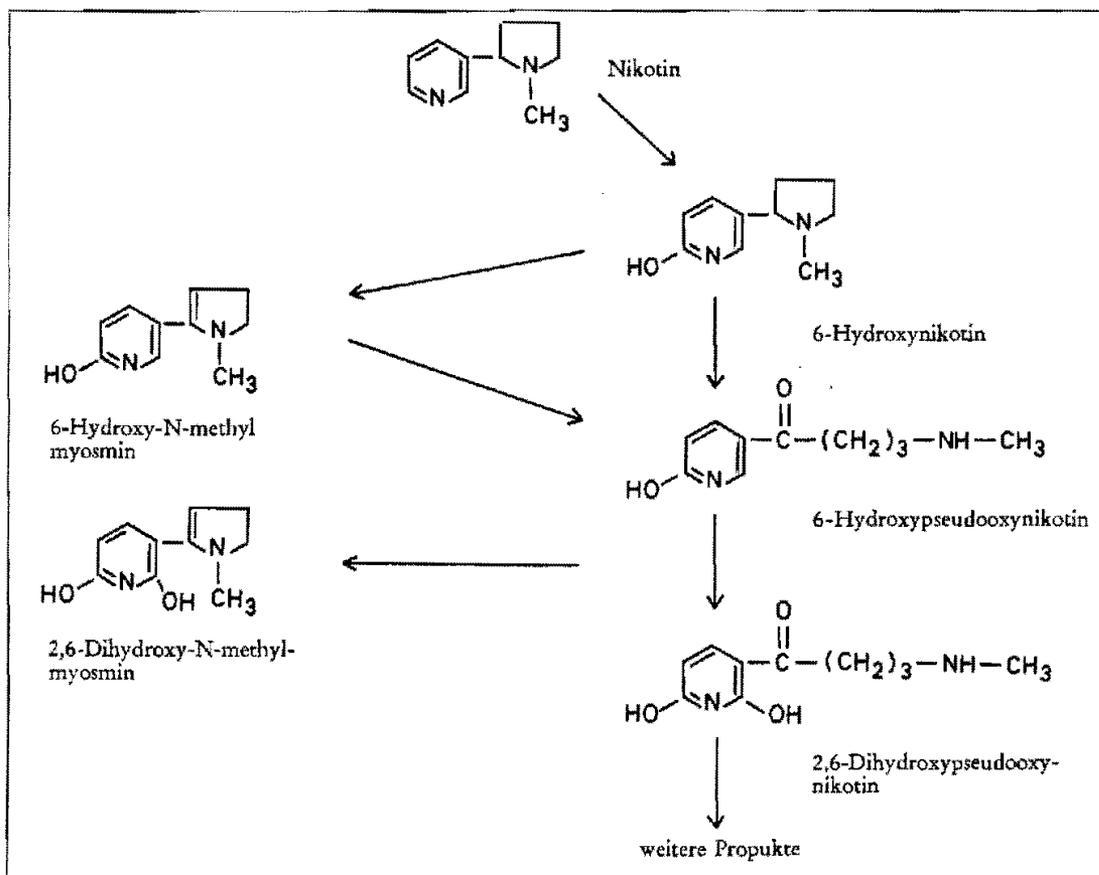
Die Entstehung von 6-Hydroxynikotin als Zwischenprodukt beim bakteriellen Abbau des Nikotins durch *Arthrobacter Oxydans* wurde durch *Decker* und Mitarbeiter (313) bestätigt. Die Untersuchungen zur Substratspezifität des Enzyms zeigten, daß an Stelle des Nikotins auch analoge Verbindungen wie Anabasin und Nornikotin in die 6-Hydroxyverbindung überführt werden. Auch Myosmin und N-Methyl-Myosmin werden oxydiert, eine Bestätigung der von *Hochstein* und *Rittenberg* diskutieren Möglichkeiten.

In weiteren Arbeiten von *Decker* und Mitarbeitern (349, 350) werden die Reaktionsbedingungen und der Cofaktorenbedarf dieses Enzymsystems beschrieben, Untersuchungen über die Stereospezifität des Enzymsystems durchgeführt und die Existenz des von *Hochstein* und *Rittenberg* gefundenen 6-Hydroxypseudooxynikotins bestätigt, das [γ -Methylaminopropyl]-[6-hydroxypyridyl-(3)]-keton genannt wird (351).

Die wahrscheinlichen Endprodukte des mikrobiellen Nikotinabbaus wurden bereits erwähnt.

ABBILDUNG 3

Schema des Nikotinabbaus durch Bodenbakterien



4. Rauchen und Psyche

a) RAUCHEN UND PERSÖNLICHKEIT

Bei Betrachtung der Beziehungen zwischen Tabakgenuß und Psyche muß man die Frage zu beantworten versuchen, ob es sich beim Rauchen um das Vorliegen einer Sucht handelt. Voraussetzung dazu ist die Festlegung der Definition des Begriffes „Sucht“. Aus den sehr verschiedenen vorliegenden Definitionen sei hier diejenige der Weltgesundheitsorganisation zitiert:

1. Ein Verlangen oder Zwang, die Einnahme des Mittels unter allen Umständen fortzusetzen,
2. die Tendenz, die Dosis zu steigern,
3. eine psychische und manchmal physische Abhängigkeit von der Wirkung des Mittels,
4. meist Vorliegen einer Euphorie,
5. Immunisierung gegen die eingenommene Dosis,
6. gelegentlich faßbare Veränderungen physiologischer Funktionen.

Wenn man diese Kriterien mit Bezug auf den Tabakgenuß anwendet, so muß man feststellen, daß für manche Raucher alle Kriterien zutreffen, für manche einige und für einige Raucher sicher keine. Das heißt, daß Rauchen eine Sucht sein kann. Dieser Auffassung kommt *de Boor* (352) bei der Besprechung des Suchtbegriffes nahe. Er meint, daß die Pharmakologen die stofflich-spezifische Natur der Sucht hervorheben, d. h., daß von ihnen die Existenz des spezifischen suchtmachenden Stoffes hervorgehoben wird, während die Psychologen das Menschliche mehr in den Vordergrund stellen: Sie weisen darauf hin, daß „fast jede Richtung menschlichen Interesses süchtig entarten kann“. Demnach ist eine besondere Struktur der Persönlichkeit die Voraussetzung für das Entstehen einer Sucht. Daß durch Nikotin eine echte Sucht hervorgerufen werden kann, bewies *Johnson* (353): nach 80 Nikotin-Injektionen bevorzugten Raucher und Nichtraucher die Injektion gegenüber Zigaretten!

In letzter Zeit ist der oben angedeuteten Vorstellung, daß Raucher und Nichtraucher voneinander abweichend gestaltete Persönlichkeitstypen sind, große Aufmerksamkeit geschenkt worden. Dies wurde im Hinblick auf die Entstehung des Lungenkrebses untersucht, da behauptet wurde, daß sich Carcinome vorzugsweise bei einem bestimmten Genotypus manifestieren. Die umfassendste Untersuchung dieser Art stammt von *Eysenck* und Mitarbeitern (354). Von ihnen wurde eine gezielte Befragung bei 2360 Männern durchgeführt, um drei verschiedene Hypothesen einer Prüfung zu unterziehen:

1. Zigarettenraucher sind mehr extravertiert,
2. haben eine weniger starre Haltung (are less rigid) und
3. sind häufiger neurotisch als Nichtraucher.

Die Befragung, bei der die Versuchspersonen in Alter, soziale Klasse und Rauchgewohnheiten aufgeteilt worden waren, ergab, daß die Hypothese 1 zutrifft und die zweite schwach bewiesen werden konnte, während die dritte nicht bestätigt wurde. Die Verfasser zogen aus ihrem Experiment den Schluß, daß tatsächlich genotypische Differenzen existieren, und zwar einmal zwischen Rauchern und Nichtrauchern und zum anderen zwischen Zigaretten- und Pfeifenrauchern.

Weitere Untersuchungen über die Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern in bezug auf den Körperbautypus und das Serumcholesterin stammen von *Damon* (355), über Beziehungen zwischen Rauchen und der Bevorzugung bestimmter Nahrungsmittel berichtet *Perrin* (356). Nach *Selizer* (357) ist die maskuline Komponente signifikant häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern und am häufigsten bei starken Rauchern. *Dahl* (358) konnte diese Ergebnisse bestätigen. Über Rauchgewohnheiten bei Studenten (359–362), bei Schulkindern (363), Beziehungen zwischen Tabakverbrauch und Alkoholkonsum (364).

Eng mit diesen Problemen verbunden ist die individuelle Nikotinempfindlichkeit.

b) INDIVIDUELLE NIKOTINEMPFINDLICHKEIT

Von einer Reihe von Untersuchern wird hervorgehoben, daß die Wirkungsintensität des Nikotins von Individuum zu Individuum sehr stark schwankt, was übrigens auch dem Laien bekannt ist (365

bis 368). Viele Autoren haben sich deshalb bemüht, die vegetative Reaktionslage ihrer Versuchspersonen vorher festzustellen, danach in Gruppen einzuteilen und sie getrennt zu beurteilen (365).

Nach *Eyband* (365) schwankt die Nikotin-Empfindlichkeit in weiten Grenzen, je nach Alter und Rasse, hauptsächlich aber entsprechend der Konstitution des Individuums. Die Nikotin-Wirkungen sind bei vegetativ Labilen, Neuropathen, Neurasthenikern, Hyperthyreotikern, Patienten mit Störungen des neurovaskulären Gleichgewichts und Unterernährten intensiver als bei Gesunden. Frauen sind nikotinempfindlicher als Männer, vor allem während der Menstruation, der Schwangerschaft und im Klimakterium. Die Größe der Nikotin-Reaktion hängt also von der vegetativen Tonuslage ab. Ein Beispiel für die Nikotin-Reaktion eines bestimmten Konstitutionstyps wird von *Hines* (144) beschrieben; Individuen mit normalem Blutdruck, die auf den „cold pressor test“ eine Hyperreaktion zeigen, und Patienten mit essentiellen Hochdruck reagieren auf einen Standard-Rauchversuch 2- bis 2^{1/2}mal stärker mit einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks als jene, die auf den „cold pressor test“ nicht reagieren. Diese Reaktion ist hauptsächlich oder doch zum größten Teil auf Nikotin zurückzuführen.

Nach *Thomas* und *Murphy* (369) besteht bei Probanden eine enge Beziehung zwischen der Hyperreaktion auf Rauchen und der Blutdruckanamnese ihrer Eltern in dem Sinne, daß „Hyperreaktoren“ gegenüber Rauchen vielfach von Eltern mit hohem Blutdruck stammen. Sicher spielen auch individuelle Schwankungen des enzymatischen Abbauvermögens eine Rolle bei der individuellen Empfindlichkeit. Hier ist auf eine verminderte Abbaugeschwindigkeit bei Leberparenchymschäden hinzuweisen (370) und auf die allgemein bekannte Tatsache, daß kranke Raucher das Rauchen vorübergehend aufgeben. Auch auf die Entstehung von Abbauprodukten mit anderen pharmakologischen Eigenschaften als Nikotin sei hier hingewiesen.

Der Gehalt an Nikotin und an Nebenalkaloiden schwankt bei verschiedenen Tabaken in weiten Grenzen. Bei Untersuchungen muß diesem Umstand Rechnung getragen werden. Zwar gehört dies strenggenommen nicht zu dem Problem der individuellen Nikotin-Empfindlichkeit, doch erscheint es uns wichtig, auf die Unterschiede der pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Tabakalkaloide hinzuweisen.

Bei den Untersuchungen über die individuelle Nikotin-Empfindlichkeit spielen auch die Bedingungen eine Rolle, die die Resorption des Nikotins beeinflussen können. Da keine absoluten Kriterien als Maßstab für den Tabakkonsum und die Nikotinresorption existieren, ist es schwierig, Untersuchungen über die individuelle Nikotin-Empfindlichkeit miteinander zu vergleichen, eine Tatsache, auf die besonders *Larson* und Mitarbeiter hingewiesen haben (371).

Selbstverständlich bezieht sich die individuelle „Nikotin-Empfindlichkeit“ nicht nur auf das im Tabakrauch enthaltene Nikotin, sondern auch auf die anderen Tabakrauchbestandteile, z. B. CO, HCN sowie NO und NO₂ (372).

c) BIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN DER WIRKUNGEN DES NIKOTINS AUF DIE PSYCHE

Es besteht kein Zweifel, daß das Nikotin heute zu den neurotrophen oder psychopharmakologischen Substanzen gerechnet werden muß (79).

Wir betonten bereits in der Einleitung, daß Nikotin die verschiedenartigsten Wirkungen ausüben kann. Diese Vielfältigkeit dokumentiert sich auch in der Wirkung des Rauchens auf die Psyche. In einer Betrachtung über Genuß- und Rauschpharmaka, in welcher allen Assoziationen des Tabakgenusses nachgegangen wird, hebt *Pohlisch* (373) hervor: „... Der Wissenschaftler etwa hält sich mit Hilfe der Zigarre oder Pfeife bei gleichmäßig guter, leicht angeregter Stimmung. Der Student, in Spannung beim unbeliebten „Büffeln zum Examen“, neigt nach Alter und Aufgabe mehr zu attackenweisem Einschalten von Zigaretten, z. B. zwischen zwei Kollegstunden. Nikotin gleicht dank seiner Beziehung zum vegetativen Nervensystem und dessen eigenartig wechselnder Ansprechbarkeit jeweils die Stimmung so aus, wie es vonnöten ist: es dämpft z. B. die Spannung unmittelbar vor dem Examen und belebt die Entspannung unmittelbar nachher.“ Auch *Wilder* (374) erwähnt „Beobachtungen, daß die Zigarette augenscheinlich einem doppelten Zweck dient: sie richtet uns auf, wenn wir ermüdet oder deprimiert sind, und sie relaxiert und sediert uns, wenn wir gespannt oder aufgeregt sind.“

Es gibt sehr viele Untersuchungen über die Wirkungen des Nikotins auf das Nervensystem, wenig ist aber über die Grundlagen der eben beschriebenen Wirkungen auf die Psyche bekannt. Wir haben uns daher gefragt, ob diese komplexe psychische Wirkung des Nikotins nur auf dem äußeren „Raucheremoniell“ beruht oder ob eine bestimmte pharmakologische Wirkung des Nikotins diesem Effekt zugrunde liegt. Den Ansatzpunkt für die experimentelle Untersuchung der Wirkung auf die Psyche lieferten uns die pharmakologischen Wirkungen bestimmter biogener Amine. So wird z. B. das 5-Hydroxytryptamin oder Serotonin im Gehirn durch Reserpin, einem Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina*, aus Speicherungsorten in der Zelle ausgeschüttet und kann nun seine spezifische Wirkung, nämlich Sedierung oder Stimulation ausüben. Wir haben in den Abschnitten 1d u. f bereits darauf hingewiesen, daß Nikotin befähigt ist, biogene Amine aus ihren Depots freizusetzen und erwähnten in diesem Zusammenhang Adrenalin und Noradrenalin. Wir wiesen auch bereits auf die eventuelle Verursachung der Darmkontraktion durch Nikotin mit Hilfe der Vermittlung von 5-Hydroxytryptamin hin. Den Beweis, daß Nikotin eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin im Gehirn verursachen kann, führten wir mit folgender Versuchsanordnung: Narkotisierten Hunden wurde eine Großhirnhälfte entfernt und in ihr der Gehalt an 5-Hydroxytryptamin bestimmt, danach wurde den Tieren Nikotin i. v. injiziert und der Gehalt an 5-Hydroxytryptamin der noch verbliebenen Hemisphäre bestimmt. Wie aus Tabelle 9 ersichtlich ist, ist der Gehalt des 5-Hydroxytryptamins in der verbliebenen Hemisphäre vermindert (58).

Tier Nr.	Injizierte N-Menge mg/kg	Serotoningehalt des Gehirns in γ/g		Zeit der Entnahme b)	Abnahme des Serotoningehalts (%)
		links a)	rechts a)		
1	0,31	0,24	0,12	30	50
2	0,50	1,2	0,85	10	30
3	0,41	0,76	0,32	20	58
4	5 ml NaCl-Lösung	1,0	1,5	10	—
5	5 ml NaCl-Lösung	1,0	1,1	20	—

TABELLE 9

Serotingehalt des Großhirns von Hunden nach Nikotininjektion (58)

a) links = linke Hemisphäre vor Nikotin; rechts = nach Nikotin. — b) Zeit der Entnahme der 2. Hemisphäre nach Nikotin-Inj. (in Minuten).

In einer weiteren größeren Untersuchungsreihe (45) untersuchten wir die Wirkung des Nikotins auf die Freisetzung des 5-Hydroxytryptamins am Modell der Blutplättchen. Diese, zu den geformten Elementen des Blutes gehörenden Strukturen sind physiologische Speicherungsorte des 5-Hydroxytryptamins und anderer biogener Amine. Sie lassen sich aus dem Blut durch differenziertes Zentrifugieren anreichern und isolieren.

In Ansätzen mit Blutplättchensuspensionen von Kaninchen und Nikotin (zur Methodik s. 45) konnten wir folgende Beobachtungen machen:

- A) Nikotin bewirkt in Abhängigkeit von der Konzentration eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin aus Kanincenthrombozyten.
- B) Die Inkubationstemperatur hat zwischen 20 und 40° C nur einen sehr geringen Einfluß auf die Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin, bis zu einer Temperatur von 37° C steigt die durch Nikotin hervorgerufene Freisetzung nur eben meßbar an. Oberhalb 40° C erfährt die Freisetzung eine sehr erhebliche Steigerung.
- C) Mit steigendem pH steigt auch die Freisetzung kontinuierlich an.
- D) Bei konstanter Nikotinkonzentration nimmt die Menge freigesetztes 5-Hydroxytryptamin mit der Erhöhung der Plättchenkonzentration zu. Dabei wird ein durch die jeweilige Nikotinkonzentration bestimmter maximaler Prozentsatz der theoretisch freilegbaren Menge nicht überschritten.
- E) Fermenthemmkörper, die in gleichen Konzentrationen eine Hemmung der Freisetzung von biogenen Aminen, z. B. der Freisetzung von Histamin aus Mastzellen durch Verbindung 48/80 (375), hemmen die Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin durch Nikotin nicht.

F) Nikotin ist befähigt, Histamin aus isolierten Mastzellen des Rattenperitoneums freizusetzen, eine Tatsache, die den früher erhobenen Befund, daß der Bluthistaminspiegel bei Rauchern erhöht ist, erklärt (376).

Kann auf Grund dieser Befunde eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin als Ursache der psychopharmakologischen Wirkung des Nikotins angenommen werden? Dazu ist folgendes auszuführen:

Bei Rauchern kann ein Blutspiegel von 0,1–0,2 γ Nikotin/ml erwartet werden. Diese Konzentration würde nach unseren Modellversuchen für eine in vivo Freisetzung nachweisbarer 5-Hydroxytryptamin-Mengen aus dem Gehirn nicht ausreichen. Nikotin hat aber eine besondere Affinität zum Gehirn. *Werle* und *Meyer* (377) fanden nach intracardialer Injektion eine Nikotin-Konzentration von 214 γ /g im Gehirn von Meerschweinchen gegenüber nur 0,63 γ /ml Blut. Bei an akuter Nikotinvergiftung verstorbenen Menschen lag in einigen Fällen die Nikotinkonzentration im Gehirn höher als in anderen Organen (378–379). Diese Untersuchungen konnten durch *Schmitterlöw* und *Hansson* (380) bestätigt werden. Sie injizierten radioaktiv markiertes Nikotin bei Mäusen und konnten autoradiographisch feststellen, daß das Gehirn ganz besonders stark mit Nikotin angereichert war. Die Konzentration von 5-Hydroxytryptamin im Gehirn ist sehr gering; wir errechneten nach Angaben von *Crawford* (381) einen Durchschnittsgehalt des Hundehirns von 0,87 γ /g Frischgewicht, wobei allerdings der Gehalt im Hypothalamus 1,5 γ /g übersteigen kann. Der Durchschnitt des Gehaltes an 5-Hydroxytryptamin beim menschlichen Gehirn beträgt nach *Bernheimer* et al. (382) ca. 0,32 γ /g, ist also geringer als beim Hundehirn, doch ist zu berücksichtigen, daß die Bestimmungen von 5-Hydroxytryptamin in Menschengehirnen erst 4–18 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurden. Wie aus Untersuchungen von *Gey* und *Pletscher* (383) hervorgeht, ist aber die Aktivität der 5-Hydroxytryptamin-inaktivierenden Enzyme auch noch nach dem Tode sehr erheblich. Überträgt man die Befunde von *Crawford* auf den Menschen, so würde sich bei einem Gehirngewicht von 1400 g ein Gesamtgehalt von rund 1,2 mg 5-Hydroxytryptamin ergeben. Es ist aber bekannt, daß die sedierende Wirkung von bestimmten medikamentös angewendeten Substanzen, z. B. die des Reserpins, durch die Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin im Gehirn zustande kommt. Daraus kann geschlossen werden, daß schon geringste 5-Hydroxytryptamin-Mengen die Psyche beeinflussen. Es konnte durch diese Untersuchungen also wahrscheinlich gemacht werden, daß eine psychische Wirkung beim Rauchen über eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin durch Nikotin zustande kommt, wenn auch über den Mechanismus der Freisetzung auf Grund unserer Untersuchungen noch keine bindenden Schlüsse zu ziehen sind (zur Diskussion über den Wirkungsmechanismus s. 45).

Daß beim Menschen unter den Bedingungen des Rauchens 5-Hydroxytryptamin freigesetzt wird, geht aus der Vermehrung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIE) im Urin beim Rauchen hervor.

Wir untersuchten, ob diese Substanz, ein Abbauprodukt des 5-Hydroxytryptamins, bei Nichtrauchern nach dem Rauchen von Zigaretten erhöht ist (384). Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, ist dies tatsächlich der Fall.

TABELLE 10

Versuchsperson Nr.	5-HIE ausgeschieden in mg/24 Std.	
	vor dem Rauchen	nach dem Rauchen
1	1,56	2,01
2	1,37	1,58
3	1,95	5,58
4	1,54	2,18
5	1,39	2,63
6	3,81	4,64
7	1,10	2,63
Mittelwert und mittlerer Fehler	1,82±0,34	3,03±0,56

Ausscheidung von 5-HIE im Harn von Nichtrauchern nach dem Rauchen von Zigaretten (384)

Auch scheiden Raucher mehr 5-Hydroxyindolessigsäure aus als Nichtraucher (Tabelle 11).

Die zusätzliche Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin beim Rauchen geht nicht nur auf das 5-Hydroxytryptamin des Gehirns zurück, sondern auch auf die anderen Körperdepots. Es könnte

aber sein, daß im Gehirn eine rasche Nachbildung von 5-Hydroxytryptamin erfolgt. Selbstverständlich soll die komplexe psychische Wirkung des Rauchens nicht auf eine 5-Hydroxytryptamin-Freisetzung *allein* zurückgeführt werden, da Nikotin neben 5-Hydroxytryptamin und Histamin ja, wie erwähnt, auch andere biogene Amine, z. B. Adrenalin und Noradrenalin, aus ihren Bindungen verdrängt. Eine Beeinflussung der Psyche durch Freisetzung von Noradrenalin durch Nikotin im Gehirn hält auch *Burn* (385) für möglich.

TABELLE 11

Versuchsperson Nr.	Nichtraucher Alter 22—82 Jahre	Versuchsperson Nr.	Raucher Alter 24—61 Jahre
1	1,36	15	1,19
2	1,95	16	3,53
3	1,53	17	1,91
4	1,56	18	2,62
5	0,54	19	1,25
6	1,10	20	4,23
7	1,36	21	7,14
8	0,97	22	1,55
9	0,88	23	1,41
10	1,59	24	2,13
11	1,80	25	8,25
12	1,32	26	14,85
13	3,51	27	3,70
14	1,44	28	8,50
		29	12,00
		30	4,03
		31	12,85
Mittelwert und mittlerer Fehler	1,49±0,18		5,36±1,09

Die Ausscheidung von 5-HIE im Harn bei Rauchern und Nichtrauchern (384)

Weitere Hinweise auf die Fähigkeit des Nikotins, das Verhalten zu beeinflussen, können aus der Tatsache gezogen werden, daß Lobelin, welches in bezug auf die Freisetzung von biogenen Aminen gleiche Eigenschaften wie Nikotin besitzt (386), keine Sucht macht, wahrscheinlich deswegen, weil es nicht befähigt ist, die Blut-Hirnschranke zu passieren und demzufolge bei oraler oder intravenöser Zufuhr auch keine biogenen Amine im Gehirn freisetzt.

Abood und Mitarbeiter (387) stellten fest, daß bei Ratten injiziertes Piperidin sich vorzugsweise im Gehirn und auch dort in anatomisch genau definierten Bezirken anreichert. Piperidin kommt auch bei allen Säugetieren und auch beim Menschen im Gehirn vor und wird im Harn ausgeschieden. Zwar ist nicht bekannt, ob Nikotin im Organismus auch zu Piperidin abgebaut werden kann oder ob Piperidin als Zwischenprodukt auftreten kann, doch wies schon *U. S. von Euler* (388) auf die nikotinähnlichen Eigenschaften dieser Verbindung hin. Eine andere, zentralnervös aktive Substanz, die unter Umständen im Organismus aus dem Nikotin entstehen kann, ist die γ -Aminobuttersäure, die nach *Romanowski* (389) nach Blockierung des parasympathischen Systems nikotinolytische Wirkungen entfaltet. Für die Entstehung dieser Substanz im Stoffwechsel des Nikotins liegen noch keine Hinweise vor, doch wurde sie von *Casida* und *Rosenfield* beim bakteriellen Abbau isoliert (317).

d) NIKOTINENTWÖHNUNG

Das Bemühen um Nikotinabstinenz kann auf verschiedene Weise unterstützt werden, z. B. durch Beeinträchtigung des Geschmacks, durch Mundspülen mit Silbernitratlösung oder durch Kauen eines mit AgNO₃ imprägnierten Kaugummis. In neuerer Zeit hat sich das Verfahren bewährt, mit Hilfe von Lobelin den Rauchern die Entwöhnung zu erleichtern. Lobelinsulfat in Tabletten wurde zuerst 1936 von *Dorsey* (390) verabreicht. *Wright* und *Littauer* (391) stellten fest, daß das

Sulfat zu toxisch ist und nicht benutzt werden sollte. *Rapp* und *Olen* (392) verabreichten das Sulfat zusammen mit Antacida und konnten die unerwünschten Nebenwirkungen vermeiden.

Die Injektionstherapie mit Lobelinhydrochlorid wurde 1956 durch *Ejrup* in Schweden eingeführt (393). Kürzlich veröffentlichte *Ejrup* (394) seine Erfahrungen bei der Behandlung von über 1000 Rauchern. Auch *Jochum* und *Jost* (395) berichten über ihre Erfahrungen mit gepuffertem Lobelinsulfat nach oraler Verabfolgung. Bei allen diesen Berichten wird mitgeteilt, daß psychische Hilfen unerlässlich sind und daß die medikamentöse Therapie allein nicht ausreicht.

Zwischen den Alkaloiden Nikotin und Lobelin bestehen in pharmakologischer Hinsicht große Ähnlichkeiten. Sowohl Nikotin als auch Lobelin verursachen Blutdrucksteigerung, Atembeschleunigung und Ausschüttung von Adiuretin und Oxytocin aus dem Hypophysenhinterlappen. Beide Alkaloide erregen den isolierten Darm zur Kontraktion.

Nikotin besitzt eine sogenannte „Autoprotektion“, d. h. große, aber nicht tödliche Nikotindosen schützen gegen eine nachfolgende tödliche Nikotinmenge. Diese Autoprotektion fehlt beim Lobelin. Lobelin ist aber befähigt, Tiere vor dem Tod durch Nikotin zu schützen (Heteroprotektion). Durch Vorgabe von Nikotin oder Lobelin kann die Blutdrucksteigerung, die durch eine folgende Nikotinalgabe ausgelöst wird, vermindert werden (Autosuppression und Heterosuppression). Die Erscheinung der Autosuppression wurde bei Lobelin nicht beobachtet (ausführliche Literatur zur vergleichenden Pharmakologie des Nikotins und Lobelins s. 396).

Diese „gekreuzte Toleranz“ oder „gekreuzte Tachyphylaxie“ (als Tachyphylaxie wird in der Pharmakologie die Erscheinung bezeichnet, daß die wiederholte Zufuhr einer Substanz zu immer schwächer werdenden Reaktionen des Erfolgsorgans führt) zwischen Nikotin und Lobelin führt bei den Raucherentwöhnungskuren zu den oben erwähnten Symptomen.

Über den biochemischen Mechanismus der gekreuzten Tachyphylaxie ist nichts bekannt, da aber bekannt ist, daß Lobelin wie Nikotin befähigt ist, Adrenalin aus den Depots freizusetzen, vermuten wir, daß diese gekreuzte Tachyphylaxie auf einer Fähigkeit des Lobelins, Serotonin freizusetzen, beruhen könnte.

Wir prüften nun, ob dies tatsächlich der Fall ist (386). Dabei benutzten wir zunächst als Modell isolierte Thrombozyten mit der Methodik, die für die Freisetzung von Serotonin durch Nikotin beschrieben wurde. Wir stellten fest, daß Lobelin wie Nikotin aus Blutplättchen Serotonin freizusetzen vermag. Die Fähigkeit des Lobelins, Serotonin freizusetzen, ist größer als die von Nikotin. Die übrigen Kriterien, die für die Freisetzung durch Nikotin gelten, gelten auch für die Freisetzung durch Lobelin, allerdings mit gewissen Einschränkungen. Werden beide Alkaloide gemeinsam eingesetzt, so entsprechen die liberierten Serotoninmengen der Summe der durch jedes der beiden Alkaloide allein freigesetzten Serotoninmenge.

Die Freisetzung von Serotonin durch Lobelin ist bei intravenöser Zufuhr im Gegensatz zu der durch Nikotin sehr gering. Die Werte, die hier gemessen wurden, liegen nahe oder noch innerhalb der Schwankungsbreite der verwendeten Methodik.

Die Einnahme von Lobelinsulfat in gepufferter Form führt beim Menschen zu einer signifikanten Erhöhung der Ausscheidung an 5-Hydroxyindolessigsäure, wie wir sie auch bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern gesehen hatten.

In Ansätzen mit Meerschweinchenleberschnitten, wie sie im Abschnitt 3g beschrieben wurden, stellten wir weiterhin fest, daß der Abbau von Nikotin durch Leber durch Lobelin gehemmt wird.

Aus diesen experimentellen Befunden können wir schließen, daß die gekreuzte Tachyphylaxie der beiden Alkaloide auf zwei, beiden Alkaloiden gemeinsamen Eigenschaften beruht, nämlich 1. auf der Ganglienwirkung und 2. auf der Freisetzung biogener Amine. Dazu kommt, daß möglicherweise beide Alkaloide durch die Leber entgiftet werden und ihren Abbau gegenseitig hemmen. Die bei den Raucherentwöhnungskuren auftretenden und in diesem Zusammenhang z. T. als Unlusterlebnis während der Rauchtaste erwünschten Erscheinungen wie Übelkeit, Schwindelgefühl, Blutdruckkrisen usw. sind wahrscheinlich durch alle drei Gegebenheiten bewirkt. Eine Abgrenzung erscheint gegenwärtig nicht möglich, doch möchten wir die Tatsache, daß bei Rauchern nach der Einnahme von Lobelin das Bedürfnis nach Nikotin herabgesetzt oder aufgehoben ist, mindestens z. T. der Fähigkeit des Lobelins, Serotonin freizusetzen, zuschreiben. Das Auftreten der erwähnten Erscheinungen wird dadurch begünstigt, daß sich die Wirkungen beider Alkaloide in bezug auf die Freisetzung von Serotonin addieren.

1. Lickint, F.: *Tabak und Organismus*, Stuttgart 1939.
2. Werle, E., Schievelbein, H., und Spieth, D.: *Arzneimittelforschung* 6, 322 (1956).
3. Larson, P. S., Haag, H. B., and Silvette, H.: *Tobacco, Experimental and Clinical Studies*, The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1961.
4. van Proosdij, C.: *Smoking*, Elsevier Amsterdam 1960.
5. Rapela, C. E., et Houssay, B. A.: *C. r. Soc. biol.* 147, 1096 (1953).
6. Folkow, B., and von Euler, U. S.: *Circulation Res.* 2, 190 (1954).
7. Bein, H. J., und Meier, R.: *Arch. exp. Path. Pharm.* 219, 273 (1953).
8. Kien, G. A., Lasker, N., and Sherrod, Th. R.: *J. Pharmacol.* 124, 1 (1958).
9. Burn, H. J., and Rand, M. J.: *Brit. Med. J.* 5063, 137 (1958).
10. Azarnoff, D. L., and Burn, J. H.: *Brit. J. Pharmacol.* 16, 335 (1961).
11. Burn, J. H.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 70 (1960).
12. Forst, A. W., und Reiter, M.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 110, 18 (1954).
13. Forst, A. W., und Reiter, M.: XX. Internat. Physiologenkongreß Brüssel 1956, Abstracts S. 301.
14. Lee, W. Ch., McCarty, L. P., Zodrow, W., and Shideman, F. E.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 130, 30 (1960).
15. Bremer, F. W., und Felix, W.: *Zeitschr. für Biologie* 112, 127 (1960).
16. Corbascio, A. N., and West, J. W.: *Ann. New York Acad. Sci.* 90, 249 (1960).
17. Wright, I., and Moffat, D.: *J. am. med. Ass.* 103, 318 (1934).
18. Werle, E., und Multhaupt, G.: *Münchener Med. Wschr.* 1937, 407.
19. Altenburger, E., und Petzold, H.: *Klin. Wschr.* 20, 394 (1941).
20. Engelhardt, A., und Stüttgen, G.: *Arzneimittelforschg.* 5, 93 (1955).
21. Simon, D. L., Iglauer, A., Braunstein, J., und Tompkins, M. J.: *Amer. Heart J.* 48, 185 (1954).
22. Krug, K.: *Dtsch. Ges. Wes.* 1, 808 (1955).
23. Ravina, A.: *Presse méd.* 63, 765 (1955).
24. Ruosteenoja, R.: *Ann. med. exper. biol.* 33, 320 (1955).
25. Roth, G. M.: *J. Ann. med. Ass.* 1952, 1016.
26. Heidelmann, G., Petzold, H., und Taschen, B.: *Klin. Med.* 1952, 431.
27. Jarlov, N.: *Acta med. Scand.* 1950, 337.
28. Freund, J., and Ward, C.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 85 (1960).
29. Roth, G. M., and Shick, R. M.: *Diseases of the Chest*, 37, 203 (1960).
30. Fellingner, K., Grabner, G., Kaindl, F., und Pärtan, J.: *Wien. Klin. Wschr.* 68, 257 (1956).
31. Wood, J. E.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 114 (1960).
32. Roth, G. M., and Shick, R. M.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 308 (1960).
33. Hilton, S. M.: *J. Physiol.* 118, 41 P (1952).
34. Bremer, F. W., und Felix, W.: *Zeitschr. für Biologie* 111, 379 (1960).
- 34a. Hensel, H., Ruef, J., und Golenhofer: *Zschr. Kreisf. Fschg.* 43, 750 (1954).
35. Ruef, J., Bock, K. D., und Hensel, H.: *Ztschr. Kreisf. Forschg.* 44, 272 (1955).
36. Roth, Grace M.: *Tobacco and the cardio-vascular System*, Springfield 1951.
37. Bellet, S., West, J. W., and Guzman, S. V.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 156 (1960).
38. Travell, J.: *Fed. Proc.* 16, 341 (1957).
39. Bellet, S., West, J. W., and Guzman, S. V.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 317 (1960).
40. Domaye, A.: *Jap. J. Pharmacol.* 5, 1 (1955).
41. Hicks, et al: *Austr. J. exp. Biol.* 25, 363 (1947).
42. Crosbyn, D., and Kerr, D. J. B.: *Austr. J. exp. Biol. Med. Sci.* 29, 309 (1951).
43. Maeds, T.: *Folia pharmacol. japon.* 51, 506 (1955).
44. Larson, P. S.: *Industr. Eng. Chem.* 44, 297 (1952).
45. Schievelbein, H., und Werle, E.: *Psychopharmacologica* 3, 35 (1962).
46. Loomis, T. A.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 92, 337 (1956).
47. Eisen, M. E.: *Am. J. Surgery* 95, 438 (1958).
48. Burstein, A. I.: *Arbeitsphysiologie* 6, 105 (1932).
49. Eisen, M. E., and Hammond, E. C.: *Canad. M. Ass. J.* 75, 520 (1956).

50. Bokhoven, C., and Niessen, H. J.: *Nature* 192, 458 (1961).
51. Haddon, W. jr., Nesbitt, R. E. L., and Garcia, R.: *Obstet. and Gynecol.* 18, 262 (1961).
52. Baronchelli, A.: *Boll. Soc. ital. Biol.* 28, 1423 (1952).
53. Minuth, W.: *D. m. W.* 1957, 2006.
54. Blackburn, H., Orma, E., Härtel, S., and Punsar, S.: *Amer. J. med. Sci.* 238, 448 (1959).
55. Grassi, B., und Caltabiano, S.: *Rass. Fisiopatol. Clin. e Terap.* 28, 755 (1956).
56. Singh, J., and Oester, Y. T.: *Fed. Proc.* 20, 168 (1961).
57. Geiger, W. B., and Alpers, H. S.: *Science* 125, 1141 (1957).
58. Schivelbein, H., Werle, E., und Jacoby, W.: *Naturwiss.* 48, 602 (1961).
59. Valdo, O. N.: *J. Physiol.* 120, 365 (1953).
60. Levy, J., et Michel, E.: *C. r. Soc. biol.* 147, 1148 (1953).
61. Beleslin, D., and Varagic, V.: *Arch. intern. pharmacodyn.* 126, 321 (1960).
62. Hobbiger, F.: *J. Physiol.* 142, 147 (1958).
63. Hobbiger, F.: *J. Physiol.* 144, 349 (1958).
64. Miller, C. M., and Wiper, T. B.: *Ann. Surgery* 120, 852 (1944).
65. Lickint, F.: *Z. Klin. Med.* 1924, 543.
66. Seige und Scholz: *Dtsch. Ztschr. Verdauungs- und Stoffwechselkrankh.* 19, 13 (1959).
67. Maliszewski, T. F., and Bass, D. E.: *J. Appl. Physiol.* 8, 289 (1955).
68. Solti, F., Rév, J., Preisich, P., und Koltay, E.: *Acta Medica* 16, 233 (1960).
69. Conn, J. W., Louis, L. H., Johnston, M. W., and Johnson, B. J.: *J. clin. Invest.* 27, 529 (1948).
70. Burn, J. H., and Truelove: *Brit. Med. J.* 1945, 403.
71. Burn, J. H.: *Brit. Med. J.* 1951, 199.
72. Werle, E., unter Mitarbeit von H. Schivelbein: *Niere und Harn in: Physiologische Chemie. Hergb. Flaschenträger-Lehnartz. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957. Bd. II/2/b. S. 60 ff.*
73. Denninger, K.: *Arzneimittelforschung* 4, 79 (1954).
74. Bisset, G. N., and Walker, J. M.: *Brit. J. Pharm.* 12, 461 (1957).
75. Grewal, R. S., Lu, F. C., and Altmark, J. G.: *Fed. Proc.* 19 (1960).
76. Kiser, J. C., Booher, W. T., and Watts, D. T.: *Arch. int. pharmacodyn.* 105, 403 (1956).
77. Herbig, H.: *Dtsch. Zschr. Chirurgie* 256, 467 (1942).
78. Bygdeman, S., und Euler, U. S. v.: *Acta physiol. scand.* 44, 375 (1958).
79. Silvette, H., Larson, P. S., and Haag, H. B.: *Arch. intern. Med.* 107, 915 (1961).
80. Watts, D. T., and Bragg, A. D.: *J. appl. Physiol.* 9, 275 (1956).
81. Watts, D. T.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 74 (1960).
82. Kraupp, O., Stormann, H., Bernheimer, H., und Obenaus, H.: *Klin. Wschr.* 37, 77 (1959).
83. Hazard, R., Bauvallet, U., and Larno, S.: *J. Physiol.* 49, 196 (1957).
84. Burn, J. H.: *Nicotine and the peripheral Circulation. Abstracts, Conference on Cardiovascular Effects of Nicotine and Smoking of the New York Academy of Science, New York, N. Y. 1960.*
85. Eränkő, O., Hopsu, V., and Räisänen: *Endocrinology* 65, 298 (1960).
86. Rehder, K., and Roth, G. M.: *Circulation* 1959, 224.
87. Berrey, M. G.: *Ann. int. Med.* 50, 1149 (1959).
88. Hökfelt, B.: *Acta med. scand., Suppl.* 170, 123 (1961).
89. Pelikan, E. W.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 52 (1960).
90. Haas, H.: *Arch. intern. Pharmacodyn.* 128, 204 (1960).
91. Haas, H., und Wulzinger, H.: *Arch. intern. Pharmacodyn.* 128, 239 (1960).
92. Hazard, R., Beauvallet, M., Giudicelli, P., Chabrier, H., und Najer, S. R.: *Séances Soc. Biol.* 149, 2092 (1955).
93. Mihich, E., Prino, G., und Fonacina, F.: *Farmaco, Ediz. sci.* 11, 907 (1956).
94. Griot, R., und Wagner=Jauregg, Th.: *Helv. Chim. Acta* 91, 605 (1959).
95. Surer, W.: *Helv. Physiol. Acta* 16, 274 (1958).
96. Nádor, K., und Pórszász, J.: *Arzneimittelforschg.* 8, 313 (1958).
97. Wechsler, R. L.: *Fed. Proc.* 19 (1960).
98. Geller, J., de Marco, A. O., and Seifter, J.: *Science* 131, 735 (1960).
99. Dunlop, C. W., Stumpf, C., Maxwell, D. S., and Schindler, W.: *Am. J. Physiol.* 198, 515 (1960).
100. Tohyama, M.: *Folia pharmacol. japon.* 54, 452 (1958).

101. Laffan, R. J., and Berison, H. L.: *Fed. Proc.* 16, 315 (1957).
102. Yamamoto, I.: *Biochem. Pharm.* 8, 163 (1961).
103. von Euler, U. S., and Lishajko, F.: *Biochem. Pharm.* 8, 62 (1961).
104. Jansc6, N., Jansz6-G6bor, Aurelia, and Tak6ts, I.: *Acta Physiologica* 19, 113 (1961).
105. Simonson, E.: *Amer. J. Ophthalm.* 47, 556 (1959).
106. Maren, T. H.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 77, 521 (1951).
107. Butenandt, O.: *Zeitschr. Biologie* 112, 113 (1960).
108. Fischer, E., Silvette, H., Larson, P. S., and Haag, H. B.: *Am. J. Phys. Med.* 39, 63 (1960).
109. Baker, Z., Fazekas, J. F., und Himwich, H. E.: *J. biol. Chem.* 125, 545 (1938).
110. McIlwain, H.: *Biochem. J.* 46, 612 (1950).
111. Case, E. M., and McIlwain, H.: *Biochem. J.* 48, 1 (1951).
112. Fahmy, A. R., and Walsh, E. O'F.: *Nature* 173, 872 (1954).
113. Greenwood, M.: *J. Physiol.* 11, 60 (1890).
114. McIndoo, N. E.: *J. agric. Res.* 7, 89 (1916).
115. Wilson, G. F.: *Amer. J. Pharm.* 100, 403 (1928).
116. Dickens, F.: *Biochem. J.* 30, 661 (1936).
117. Kolberg, J.: *Bios.* 30, 212 (1959).
118. Fahmy, A. R., und Walsh, E. O'F.: *Biochem. J.* 58, 231 (1954).
119. Fahmy, A. R., Ryman, B. E., und Walsh, E. O'F.: *J. Pharmacy and Pharmacol.* 6, 607 (1954).
120. Fahmy, A. R., und Walsh, E. O'F.: *J. Pharmacy and Pharmacol.* 7, 107 (1955).
121. Lange, R.: *Science* 134, 52 (1961).
122. Werle, E., und Schievelbein, H.: *Arzneimittelforschung.* 11, 1011, 1149 (1961); 12, 202 (1962).
123. Lauda, E.: *Med. Klin.* 1961, 679.
124. Haag, H. B., Larson, P. S., and Weatherby, J. H.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 227 (1960).
- 124a. Hegglin, R.: *Schw. med. Wschr.* 86, 1401 (1956).
125. Gsell, O.: *Tabakrauchen und Krankheit, Hamburg* (1959).
126. Rigdon, R. H., and Kirchoff, H.: *Texas Rep. Biol. Med.* 16, 116 (1958).
127. Schneider, J. A., und Sundermann, E.: *Ärztl. Wschr.* 15, 118 (1960).
128. Gsell, O.: *Schweiz. med. Wschr.* 1951, 662.
129. Gsell, O.: *Dtsch. med. Wschr.* 1956, 496.
130. Gsell, O.: *Schweiz. med. Wschr.* 86, 669 (1956).
131. Gsell, O.: *Schweiz. med. Wschr.* 88, (1958).
132. Gsell, O.: *Z. Präventivmed. Nr.* 6 (1958).
133. Lickint, F.: *Ärztl. Sammelblätter* 1957, 56.
134. Hammond, E. C., and Horn, D.: *J. Am. Med. Ass.* 155, 1316 (1954); 166, 1159, 1294 (1958).
135. Bornemann, K., und Hochrein, H.: *Med. Klin.* 1955, 869.
136. Cutler, S. J., and Loveland, O. B.: *J. nat. Cancer Inst.* 15, 201 (1954).
- 136a. Lendle, A.: *Münchener Med. Wschr.* 1961, 16.
137. Hassencamp, E.: *Münch. med. Wschr.* 1939, 1381.
138. Lang, F., und Mokry, H.: *Wien. med. Wschr.* 104, 357 (1954).
139. Wenger, R.: *Wien. med. Wschr.* 104, 89 (1954).
140. Ahn, B. von: *Acta med. scand.* 145, 28 (1953).
141. Ahn, B. von: *Cardiologia (Basel)* 21, 765 (1952).
142. Simon, D. L., and Iglauer, A.: *Am. J. Med.* 241, 22 (1961).
143. Schweizer, W., und Planta P., von: *Cardiologia* 36, 49 (1960).
144. Hines, E. A. jr.: *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 35, 337 (1960).
145. Thienes, C. H.: *Am. Acad. Sci. New York* 90, 239 (1960).
146. Gofman, J. W., Lindgren, F. T., Strisover, B., de Lalla, O., Glazier, A. B., and Tamplin, A.: *Geriatrics* 10, 349 (1955).
147. Kershbaum, A., Bellet, S., Dickstein, E. R., and Feinberg, L. J.: *Circulation Res.* 9, 631 (1961).
148. Wenzel, D. G., Turner, J. A., Jordan, S. W., and Singh, J.: *Circulation Res.* 9, 694 (1961).
149. Wenzel, D. G., a Kamal, J. S., and Turner, J. A.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 302 (1960).
150. Thomas, Caroline B.: *Ann. Internat. Med.* 53, 697 (1960).

151. Czochra-Lysanowicz, Zofia, Górski, M., und Kedra, M.: *Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska* 14, 181 (1959).
152. Blackburn, H., Brozek, J., Taylor, H. L., und Keys, A.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 277 (1960).
153. Hegglin, R., und Keiser, G.: *Schweiz. med. Wschr.* 85, 53 (1955).
154. Harkavy, J., and Perlman, E.: *Ann. Acad. Sci. NY* 90, 327 (1960).
155. Redisch, W., Meckeler, K., Brown, W., Steele, J. M.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 142 (1960).
156. Fontana, V. J.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 138 (1960).
- 156a. Dawber, T. R., et al.: *Am. J. Publ. Health* 47, 4 (1957).
- 156b. Dawber, T. R., et al.: *Am. J. Publ. Health* 49, 1349 (1959).
- 156c. Kannel, W. B., et al.: *Ann. int. Med.* 55, 35 (1961).
- 156d. Dawber, T. R., Kannel, W. B., Revotskie, N., and Kagan, A.: *Proc. R. Soc. Med.* 55, 265 (1962).
157. Kreizinger, H., Heinicker, R., und Kemper, F.: *Z. Kreislauffschg.* 44, 879 (1955).
158. Coffmann, J. D., Wood, J. E., and Wilkins, R. W.: *Circulation* 18, 177 (1958).
159. Kaindl, F.: *Wien. Z. inn. Med.* 1958, 334.
160. Lickint, F.: *Nikotin und Kreislauf*, Hamm 1958.
161. Thomas, C. B.: *Med. Wschr.* 1957, 51.
162. Ahn, B. von: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 190 (1960).
163. Russek, H. J., Zohmann, L., a. Dorset, V. J.: *J. am. med. Ass.* 157, 563 (1955).
164. Hammond, E. C.: *Amer. J. public Health* 50, 20 (1960).
165. Raab, W., Marchet, H., and Deming, H.: *Exper. Med. Surg.* 18, 128 (1960).
166. Bronte-Stewart, B.: *Brit. Med. J.* 5223, 379 (1961).
167. Anon: *Circulation* 22, 160 (1960).
168. Anon: *Rev. Gen. Sci. pures et appl.* 66, 39 (1959).
169. Regan, T. J., Hellems, H. K., and Bing, R. J.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 186 (1960).
170. Marx, H., Schoop, W., und Zapata, C.: *Z. Kreislauffschg.* 45, 658 (1956).
171. Moskowitz, E. J.: *Amer. med. Ass.* 90, 773 (1928).
172. Ahn, B. von: *Acta med. Scand.* 149, Suppl. 292 (1954).
173. Levy, R. L., Mathers, J. A. L., Mueller, A. A., and Niekerson, J. L.: *J. am. med. Ass.* 135, 147 (1947).
174. Gertler, M. M., and White, P. O.: *Coronary Heart disease in young adults*, Cambridge (Mass.) 1954.
175. English, J. P., Willins, F. A., and Beckens, J.: *J. amer. med. Ass.* 115, 1327 (1940).
176. Sigler, L. H.: *New York J. Med.* 55, 3107 (1955).
177. James, T. N., Post, H. W., and Smith, F. J.: *Ann. int. Med.* 43, 153 (1955).
178. Dolgoff, S., Schrek, R., Ballard, G. P., and Baker, L. A.: *Angiology* 3, 323 (1952).
179. Gsell, O.: *Schweiz. med. Wschr.* 1959, 669.
180. Rein, H.: *Med. Klin.* 1934, 381.
181. Zimmermann-Meinzingen, O., Wüstinger, E., und Hofbauer, K.: *Wien. med. Wschr.* 1954, 1007.
182. Fabre, H., Fabre, R., Linquette, G., et Rongier, C.: *J. Physiol.* 112 (1953).
183. Hamtoft, H., und Lindhardt, M.: *Danish med. Bull.* 2, 213 (1955).
184. Roth, G. M.: *Minnesota Med.* 39, 111 (1955).
185. Enos, W. F., Beyer, J. C., a. Holmes, R. H.: *J. am. med. Ass.* 158, 912 (1955).
186. Heubner, W.: *Nauheimer Fortbild. Lehrg. XIII*, 1937.
187. Spain, D. M., and Nathan, D. J.: *J. Amer. Med. Ass.* 177, 683 (1961).
188. Keiser, E.: *Cardiologia* 24, 285 (1954).
189. Keys, A., Karvonen, M. J., and Didanza, F.: *Lancet* 1958, 175.
190. Marder, L., Becker, G. H., Maizel, B., and Necheles, H.: *Gastroenterology* 20, 43 (1952).
191. Planta, P. von, et al.: *Cardiologia* 34, 34 (1959).
192. Fen'veshi, T.: *Klin. Méd. S. S. S. R.* 37, 7 (1959).
193. Schedel, F., und Eisenreich, F.: *Langenbecks Arch.* 269, 162 (1952).
194. Herbig, H.: *Dtsch. Z. Chir.* 256, 267 (1942).
195. Ratschow, M.: *Angiologie*, Stuttgart 1959, S. 235, 240 ff.
196. Heß, H.: *D. m. W.* 1956, 1308.
197. Heß, H.: *Die obliterierenden Gefäßerkrankungen*, München—Berlin 1959.

198. Werle, E., und Effkemann, G.: *Klin. Wschr.* 1940, 1160.
199. Koslowski, L., und Mottschall, H. J.: *Klin. Wschr.*
200. Tinozzi, F. P., e Morone, C.: *Ann. Ital. Chir.* 27, 229 (1954).
201. De Crinis, K., Reddish, W., and Lewis, A.: *Ann. intern. Med.* 52, 1935 (1960).
202. Silbert, S., Zazela, H.: *J. amer. med. Ass.* 166, 1916 (1958).
203. Silbert, S.: *Amer. Heart J.* 36, 757 (1958).
204. McDevitt, E., and Wright, J. S.: in Wynder, E. L.: *The Biologic Effects of Tobacco*, Boston 1955.
205. Franke, H., und Schröder, J.: *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 202, 320 (1955).
206. Hasse, H. M.: in Ratschow, M.: *Angiologie*, Stuttgart 1959, S. 609 ff.
207. Zipp, H.: *Arch. Phys. Therap.* 10, 250 (1958).
208. Oldham, J. B.: *Brit. Med. J.* 5224, 503 (1961).
209. Gorlitzer v. Mundy, V.: *Der Landarzt* 36, 1016 (1960).
210. Rucker, C. W.: *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 35, 345 (1960).
211. Haimböck, K.: *Wien. Klin. Wschr.* 73, 529 (1961).
212. Bettman, J. W., Fellows, V., and Chao, P.: *Trans. Pacific Coast Oto-Ophthalmol. Soc.* 38, 39 (1957).
213. Anguera, G., et Schwartz, D.: *Praticien* 10, 441 (1960).
214. Freeman, A. G., and Heaton, J. M.: *Lancet* 1961, I, 908.
215. Hedges, H. S.: *Med. Times* 88, 1156 (1960).
216. Krut, L. H., Perrin, M. J., and Bronte-Stewart, B.: *Brit. Med. J.* 5223, 384 (1961).
217. Thomas, C. B., and Cohen, B. H.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 106, 205 (1960).
218. Barga, J. A.: *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 35, 343 (1960).
219. Körner, W.: *Dtsch. Gesundheitswes.* 1961, 9.
220. Steigmann, F., und Mitarbeiter: *Am. J. Gastroenterology* 22, 399 (1954).
221. Ehrenfeld, I., and Sturtewant: *Am. J. med. Sci.* 201, 82 (1941).
222. Doll, R., Jones, F. A., and Pygott, F.: *Lancet* 1958, 657.
223. Werthemann, A., und Huber, F.: *Schweiz. Z. Path. und Bakt.* 20, 51 (1957).
224. Rechenberg, H. K. v., Roches, Ph., und Huber, F.: *Schw. med. Wschr.* 89, 176 (1959).
225. Brown, R. G., McKeown, T., and Whitfield, A. G. W.: *Brit. J. prev. soc. Med.* 11, 162 (1957).
226. McKee, K. T.: *South med. J.* 51, 1110 (1958).
227. Ballenger, J. J.: *New Engl. J. Med.* 263, 832 (1960).
228. Peters, G. A.: *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 35, 35 (1960).
229. Herzog, H.: *German medical Monthly* 7, 209 (1961).
230. Müller, W. F.: *Arch. intern. Med.* 107, 589 (1961).
231. Blackburn, H., Brozek, J., and Taylor, H. L.: *Ann. int. Med.* 51, 68 (1959).
232. Wilson, R. H., Meador, R. S., Jay, B. E., and Higgins, Evelyn: *New Engl. J. Med.* 262, 956 (1960).
233. Wigderson, A., and Kohan, M.: *Canad. Med. Ass. J.* 83, 585 (1960).
234. Nadel, J. A., Tierney, D. F., and Comroe, J. H. jr.: *Fed. Proc.* 19, (1960).
235. Flick, A. L., Paton, R. R.: *Arch. intern. Med.* 104, 518 (1959).
236. Franklin, W., and Lowell, F. C.: *Ann. intern. Med.* 54, 379 (1961).
237. Lowell, F. C., Franklin, W., Michelson, A. L., and Schiller, J. W.: *Ann. intern. Med.* 45, 268 (1956).
238. Shapiro, W., Johnston, C., and Patterson, J. L.: *Clinical Res.* 9, 198 (1961).
239. Payan-Carlo, J.: *J. Amer. med. Ass.* 171, 2182 (1959).
240. Oswald, N. C., and Medvey, V. C.: *Lancet* 1955, II, 843.
241. Phillips, A. M., Phillips, R., and Thompson, J. L.: *Ann. int. Med.* 45, 216 (1956).
242. Schwartz, D., et Denoix, P. F.: *Sem. Hôp. Paris* 33, 424 (1957).
243. Gyurech-Vago, E., und Scherrer, P.: *Schweiz. med. Wschr.* 88, 1132 (1958).
244. Meadov, R., et al.: *Clinical Res.* 7, 936 (1959).
245. Anon, I.: *Tubercle* 16, 290 (1960).
246. Czarski, K.: *Polski Tygod. Lekar. i Wiadomosci Lekar.* 14, 2279 (1959).
247. Sasaki, T.: *Igaku Kenkyu* 29, 3822 (1959).
248. Dalhamn, T.: *Acta med. Scand. Suppl.* 170, 120 (1961).
249. Fischer, H.: *Ztschr. Geburtsh. Gynäk.* 149, 30 (1947).

250. Locve, D. R.: *Brit. med. J.* 5153, 673 (1959).
251. Hillemann, H. H.: *J. appl. Nutrition* 14, 2 (1961).
252. Ratschow, M.: *Angiologie*, Stuttgart 1959, S. 280.
253. Maren, T. H.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 77, 521 (1951).
254. Venulet, F.: *Endokrinologie* 30, 345 (1953)
Pediatra Polska Nr. 9, 1955, Ref. Landarzt 33, 879 (1957).
255. Bourquin, A., and Musmanno, E.: *Amer. J. Digest. Dis.* 20, 75 (1953).
256. Saslaw und Streitfeld: *Am. J. Med. Sci.* 237, 754 (1959).
257. Randerath, E.: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 1954, 359.
258. Harkavy, J.: *J. Allergy* 9, 475 (1938).
259. Wright, J. S.: *Vascular Diseases, Clinic and Practice* New York, Chikago 1949, S. 149-158.
260. Lioia, N.: *Il Tabacco* 693, 431 (1959).
261. Arno, A., Schei, O., and Lovdal, A.: *Acta odontol. scand.* 17, 3 (1959).
262. Jost, F., und Tuba, J.: *Materia Medika Nordmark XIII*, 394 (1961).
263. Staemmler, M.: *Kli. Wo.* 1936, 1579.
264. Mosinger, M.: *Neuro=endocrinologie et Neuro=ergonologie, Leur rôle en pathologie.* Masson et Cie. Paris 1954, S. 565.
265. McCormick, W. J.: *J. appl. Nutrition* 14, 95 (1961).
266. Pyriki, C.: zit. nach Lickint, F.: *Ärztl. Sammelblätter* 47, 56 (1954).
267. Greenberg, L. A., Lester, D., and Haggard, H. W.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 104, 162 (1952).
268. Nagylucskay, S.: *Egészségtudomány* 4, 317 (1960).
269. Tsujimoto, A.: Sukimura, J., Joshimoto, S., and Komura, A.: *Folia pharmacol. japon.* 51, 400 (1955).
270. Borzelleca, J. F.: *Fed. Proc.* 19, (1960).
271. Travell, J.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 13 (1960).
272. Corcoran, A. C., Helmer, O. M., and Page, I. H.: *J. biol. Chem.* 129, 89 (1939).
273. Haag, H. B., and Larson, P. S.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 76, 235 (1942).
274. Wolff, W. A., and Giles, W. E.: *Fed. Proc.* 9, 248 (1950).
275. Wolff, W. A., Hawkins, M. A., and Giles, W. E.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 95, 145 (1949).
276. Finnegan, J. K., Larson, P. S., and Haag, H. B.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 91, 375 (1947).
277. Larson, P. S.: *Indust. and Engin. Chem.* 44, 279 (1952).
278. Okamoto, T.: *Japan J. med. Sc. Pharmacol.* 3, 103 (1929).
279. Werle, E., und Uschold, E.: *Biochem. Z.* 318, 531 (1948).
280. Lickint, F., und Luketsch, H.: *Pharmazie* 11, 39 (1956).
281. Ganz, A., Kelsey, F. E., and Geiling, E. M. K.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 103, 209 (1951).
282. McKennis, H., jr., Wada, E., Bowman, E. R., and Turnbull, L. B.: *Nature* 190, 910 (1961).
283. Emanuel, W.: *Z. Kinderheilk.* 52, 41 (1931).
284. Nagy, L.: *Ber. ges. Physiol.* 81, 562 (1934); *Pharmaz. Z. halle* 75, 737 (1934).
285. Perlman, H. H., Dannenberg, A. M., and Sokoloff, N.: *J. amer. med. Ass.* 120, 1003 (1942).
286. Hatcher, R. A., and Crosby, H.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 32, 1 (1928).
287. Werle, E.: *Biochem. Z.* 298, 268 (1938).
288. Dixon: *Heffters Handb. Pharmakologie* 2, 960 (1924).
289. Krafft, B., und Steinhoff, G.: zit. nach Wenusch, *Biochem. Z.* 278, 349 (1935).
290. Werle, E., und Müller, R.: *Biochem. Z.* 308, 355 (1941).
291. Werle, E., und Koebke, K.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 562, 60 (1948).
292. Werle, E., und Meyer, A.: *Biochem. Z.* 321, 221 (1950).
293. Bennett, D. R., Tedeschi, R. E., and Larson, P. S.: *Arch. intern. Pharmacodyn.* 98, 221 (1954).
294. Miller, A. W., and Larson, P. S.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 109, 218 (1953).
295. Haag, B. H., Larson, P. S., and Finnegan, J. K.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 85, 356 (1945).
296. Schulmann, E., and Egret, M. T.: *C. r. Soc. biol.* 80, 846 (1917).
297. Biebl, M., Essex, H. E., and Mann, F. C.: *Amer. J. Physiol.* 100, 167 (1932).
298. Werle, E., und Becker, H. W.: *Biochem. Z.* 313, 182 (1942).
299. Rheinwald, U.: *Dtsch. Zahnärztl. Zschr.* 10, 477 (1955).
300. Yamamoto, J., Kuroguchi, Y., and Takeuchi, M.: *Folia pharmacol. japon.* 51, 60 (1955).

301. Takeuchi, M.: *Folia pharmacol. japon.* 51, 62 (1955).
302. Hucker, H. B.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 122, 33 (1958).
303. Hucker, H. B., Gillette, J. R., and Brodie, B. B.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 129, 94 (1960).
304. Batham, H. N.: *Soil, Science* 84, 187 (1927).
305. Bucherer, H., und Enders, C.: *Biochem. Z.* 310, 222 (1942).
306. Bucherer, H.: *Zbl. Bakteriologie* 105, 166 (1942).
307. Enders, C., und Glawe, R.: *Biochem. Z.* 312, 277 (1942).
308. Wada, E., and Yamasaki, K.: *J. amer. Chem. Soc.* 76, 155 (1954).
309. Frankenburg, W. G.: *Nature* 175, 945 (1955).
310. Frankenburg, W. G.: *Arch. Biochem.* 58, 509 (1955).
311. Hochstein, L. S., and Rittenberg, S. C.: *J. biol. Chem.* 234, 151 (1959).
312. Hochstein, L. S., and Rittenberg, S. C.: *J. biol. Chem.* 234, 156 (1959).
313. Decker, K., Eberwein, H., Gries, F. A., und Brühmüller, Margarete: *Z. physiol. Chem.* 319, 279 (1960).
314. Eberwein, H., Gries, F. A., und Decker, K.: *Z. physiol. Chem.* 323, 236 (1961).
315. Wenusch, A.: *Zschr. Unters. Lebensm.* 84, 329 (1942).
316. Hylin, J. W.: *Arch. Biochem.* 83, 528 (1959).
317. Casida, L. E., and Rosenfield, R.: *J. Bact.* 75, 474 (1958).
318. Kuffner, F., und Kallina, D.: *Monatsh. Chemie* 89, 270 (1959).
319. Giovannozzi-Sermanni, G.: *Il Tabacco* 690, 83 (1959).
320. Walungkar, W. G., and Hall, J.: *Indian Tob.* 9, 55 (1959).
321. Toczko, K., und Pan, W.: *Acta Biochem. Polon.* 5, 373 (1958).
322. Müller, R., und Berger, P.: *Ber. Inst. Tabakforschung Dresden* 4, 265 (1957).
323. Frankenburg, W. G., Gottscho, A. M., and Vaitekuñas, A. A.: *Pros. First Internat. Sci. Congr. on Tobacco* 2, 419 (1955).
324. Frankenburg, W. G., and Vaitekunas, A. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 79, 149 (1957).
325. Frankenburg, W. G., Gottscho, A. M., and Vaitekunas, A. A.: *Abstract of papers Tobacco Chemists Res. Conference Oct. 6-7. 1955, Raleigh, N. C.*
326. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., and Bowman, E. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6597 (1958).
327. Larson, P. S., and Haag, H. B.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 76, 240 (1942).
328. Larson, P. S., Haag, H. B., and Finnegan, J. K.: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 86, 239 (1946).
329. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., Wingfield, H. N. jr., and Dewery, L. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1634 (1958).
330. Takeuchi, T.: *J. Agr. Chem. Soc. Japon* 29, 222 (1955).
331. Wada, E., Kisaki, T., and Saito, K.: *Arch. Biochem.* 79, 124 (1959).
332. Guthrie, J. R., Ringer, R. L., and Bowery, T. G.: *J. econ. Ent.* 50, 822 (1957).
333. Truhaut, R., et Monique de Clerq: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 41, 1693 (1959).
334. Bowman, E. R., Turnbull, L. B., and McKennis, H. jr.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 127, 92 (1959).
335. McKennis, H. jr., Bowman, E. R., and Turnbull, L. B.: *J. amer. Chem. Soc.* 82, 37974 (1960).
336. McKennis, H. jr., and Bowman, E. R.: *V. Int. Biochem. Congress. Moskau 1961. Abstr. S.* 393.
337. Werle, E., Koebke, K., und Meyer, A.: *Biochem. Z.* 320, 189 (1950).
338. Tsujimoto, A.: *Folia Pharmacol. japon.* 53, 553 (1957).
339. Schievelbein, H., und Werle, E.: *Arzneimittelforschg.* 7, 117 (1957).
340. Owen, F. B. jr., and Larson, P. S.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 115, 402 (1958).
341. Markwood, L. N.: *J. Assoc. Off. Agric. Chemists* 26, 283 (1943).
342. McKennis, H. jr., Bowman, E. R., and Turnbull, L. B.: *Proc. Soc. exper. Biol.* 107, 145 (1961).
343. Wada, E., Bowman, R. R., Turnbull, L. B., and McKennis, H.: *J. Med. Pharm. Chem.* 4, 21 (1961).
344. McKennis, H. jr.: *Ann. N. Y. Acad. sci.* 90, 36 (1960).
345. Frankenburg, W. G., and Vaitekunas, A. A.: *Nature* 175, 945 (1955).
346. Frankenburg, W. G., and Vaitekunas, A. A.: *Arch. Biochem.* 585, 509 (1955).
347. Hochstein, L. S., und Rittenberg, S. C.: *J. biol. Chem.* 235, 795 (1960).
348. Richardson, S. H., and Rittenberg, S. C.: *J. biol. Chem.* 236, 964 (1961).
349. Decker, K., Gries, F. A., und Brühmüller, Margarete: *Z. physiol. Chem.* 323, 249 (1961).

350. Decker, K., Eberwein, H., Gries, F. A., und Brühmüller, Margarete: *Z. physiol. Chem.* 324, 227 (1961).
351. Gries, F. A., Decker, K., und Brühmüller, Margarete: *Z. physiol. Chem.* 325, 229 (1961).
352. De Boor, W.: *Pharmakopsychologie und Psychopathologie Berlin-Göttingen-Heidelberg* 1956. S. 14.
353. Johnson, L. M.: *Lancet* 1942, II, 742.
354. Eysenck, H. J., Tarrant, Mollie and Woolf, Myra.: *Brit. Med. J.* 1960, 456.
355. Damon, A.: *Science* 134, 339 (1961).
356. Perrin, M. J., Krut, L. H., and Bronte-Stewart, B.: *Brit. Med. J.* 1961, 387.
357. Seltzer, C. C.: *Science* 130, 1706 (1959).
358. Dahl, L. K.: *Science* 131, 614 (1959).
359. Horn, D., et al.: *Amer. J. public Health* 49, 1497 (1959).
360. Culling, Ch., Vassar, Ph., and Saunders, A. M.: *Canad. Med. Ass. J.* 83, 530 (1960).
361. Wyss, B.: *Inaug. Diss. Dokt. Med. Basel* 1957.
362. McArthur, C., Waldron, E., and Dickinson, J.: *J. Abnorm. and Soc. Psych.* 56, 267 (1959).
363. Anon, *Brit. J. prevent. soc. med.* 13, 4 (1959).
364. Bresard, M.: *Bull. Inst. nation. Hyg. Fr.* 14, 372 (1959).
365. Eyband, M.: *Schweiz. Arch. Neurol.* 64, 55 (1949).
366. Johnson, W. M.: *J. am. Med. Ass.* 93, 665 (1929).
367. Snegireff, L. S., und Lombard, O. M.: *New England J. Med.* 252, 691, (1955).
368. Kelly, J. J. jun., Canese, A., Ortis-Marquez, J., and Taubman, F.: *Am. Heart J.* 47, 30 (1954).
369. Thomas, Caroline, B., and Murphy, E. A.: *Circulatory Responses to Smoking in Young Men. Abstracts, Conference on Cardiovascular Effects of Nicotin and Smoking of the New York Academy of Sciences, New York, N. Y.* (1960).
370. Busch, E.: *Inauguraldissert. München* 1954.
371. Larson, P. S., Haag, H. B., and Silvette, H.: *Medical Times* 88, 417 (1960).
372. Kensler, C. J.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 43 (1960).
373. Pohlisch, P.: *Tabak, Betrachtungen über Genuß- und Rauschpharmaka. Stuttgart* 1954. S. 94, 95.
374. Wilder, J.: *New York State J. Med.* 57, 3348 (1957).
375. Högberg, B., and Uvnäs, B.: *Acta physiol. scand.* 41, 345 (1957).
376. Werle, E., und Effkemann, G.: *Klin. Wschr.* 19, 1160 (1940).
377. Werle, E., und Meyer, A.: *Biochem. Zschr.* 321, 221 (1950).
378. Bodnar, J., Nagy, V. L., und Dickmann, A.: *Biochem. Zschr.* 276, 317 (1935).
379. Smith, G. S.: *Brit. Med. J.* 2, 1522 (1951).
380. Schmitterlöw, C. G., und Hansson, E.: *Nature* 194, 298 (1962).
381. Crawford, T. B. B.: *5-Hydroxytryptamine, Ciba Foundation Symposium. Pergamon Press, London* 1958, S. 20.
382. Bernheimer, H., Birkmayer, W., und Hornykiewicz: *Klin. Wschr.* 39, 1056 (1961).
383. Gey, K. F., and Pletscher, A.: *Experientia* 16, 372 (1960).
384. Schievelbein, H., Surberg, U., und Werle, E.: *Klin. Wo.* 40, 52 (1962).
385. Burn, J. H.: *Ann. Acad. Sci. New York* 90, 81 (1960).
386. Schievelbein, H., und Werle, E.: *D. m. W. im Druck.*
387. Abood, L. G., Rinaldi, F., and Eagleton, Virginia: *Nature* 191, 201 (1961).
388. Euler, U. S. von: *Acta Phar. acol.* 1, 29 (1945).
389. Romanowski, W.: *Bull. Acad. po. Sci. Sér. Sci. biol.* 7, 83 (1959).
390. Dorsey, J. L.: *Ann. int. Med.* 10, 628 (1936).
391. Wright, I. S., and Littauer, D.: *J. A. M. A.*: 109, 649 (1937).
392. Rapp, G. W., and Olen, A. A.: *Am. J. med. Sci.* 230, 9 (1955).
393. Ejrup, B.: *Svenska Läkartidningen* 53, 2634 (1956).
394. Ejrup, B.: *Brit. Columbia Med. J.* 2, 441 (1960).
395. Jochum, K., und Jost, F.: *Münchn. med. Wschr.* 1961, 618.
396. Graubner, W., und Peters, G.: *Handb. exp. Pharmakologie, Ergänzungswerk. Bd. XI. Berlin-Göttingen-Heidelberg* 1955.

Tabellen zur Toxikologie, Pharmakologie, Papierchromatographie und Chemie von Tabakinhaltsstoffen

TABELLE 12

STOFFWERTE DER TABAKALKALOIDE, TABAKRAUCHALKALOIDE UND DEREN DERIVATE

Vorbemerkungen

In Tabelle 12 sind aufgenommen worden: natürlich vorkommende Substanzen sowie deren Abbauprodukte, soweit sie beim Abbau des Nikotins (N) oder anderer Tabakalkaloide durch den tierischen Organismus oder durch Bakterien beobachtet worden sind oder soweit ihr Vorkommen auf Grund theoretischer Überlegungen wahrscheinlich gemacht werden konnte. Ebenso sind in der Tabelle 12 solche Substanzen enthalten, die pharmakologisch aktiv sind.

Bei sehr gut bekannten Alkaloiden, z. B. N und Nor-Nikotin, war die lückenlose Aufführung aller bekannten Daten nicht möglich, doch findet man für diese Substanzen an Hand unserer Literaturhinweise leicht zusätzliche Angaben.

Nicht angeführt sind synthetische Isomere des N und anderer Tabakalkaloide (dazu s. 1), auch sind einfachere Abbauprodukte wie z. B. Bernsteinsäure, Malonsäure usw. nicht erwähnt (s. dazu auch 2), ebenso wurden die beim Abbau des Pyridinringes entstehenden Produkte nicht berücksichtigt (Literatur dazu bei *Williams* 3).

Weitere Informationsmöglichkeiten bieten die zusammenfassenden Darstellungen über die Physiologie der Tabakpflanze (4, 5), zur Biosynthese der Tabakalkaloide (5, 6, 7) und zur Chemie der Tabakalkaloide (8, 13).

„Vorkommen“: hier finden sich nur Angaben, die im Hinblick auf die Tabakforschung wichtig erscheinen; so ist z. B. das Vorkommen des Nikotinsäureamid als Vitamin nicht erwähnt.

„Synthese“: die Angaben beziehen sich auch auf Bildung und Darstellung und sind z. T. nur als Hinweise zu verstehen. Doch sind unter den angegebenen Literaturstellen Möglichkeiten zur weiteren Informierung gegeben.

Der Vermerk BZ bedeutet „Beilstein-Zitat“: die fett gedruckte Zahl weist auf den Band hin, während die römischen Zahlen die Ergänzungswerke bezeichnen, so bedeutet z. B. 23, 195: Seite 195 im 23. Band des Hauptwerkes und 23, II, 195: Seite 195 im 23. Band des II. Ergänzungswerkes.

ZEICHENERKLÄRUNGEN

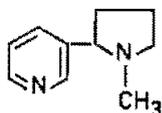
- | | |
|---|--|
| <p>D = Dichte. Der obere Index gibt die Meßtemperatur, der untere die Temperatur des Wassers an, auf welche die Dichte bezogen wird. Es wird angenommen, daß, wenn der untere Index fehlt, es sich um eine wahre Dichte (Bezugstemperatur + 4 Grad C) handelt. Von einigen Autoren wird auch der obere Index weggelassen, wenn die Meßtemperatur + 20 Grad C beträgt.</p> <p>F = Schmelzpunkt (Fusionspunkt) in Celsiusgraden bei Atmosphärendruck. Zersetzt sich die Substanz beim Schmelzen, so ist dies durch (Z) gekennzeichnet. Liegen korrigierte Schmelzpunkte vor, so folgt der Temperatur ein (korr.).</p> | <p>Kp = Kochpunkt (Siedepunkt) in Grad C. Ist kein Index angegeben, so wird unterstellt, daß sich die Temperaturangabe auf 760 Torr. bezieht. Andere Drucks sind als untere Indizes besonders vermerkt.</p> <p>n = Brechungsindex. Der obere Index gibt die Meßtemperatur in Celsiusgraden und der untere Index die Wellenlänge, bei der gemessen wurde, an. Meist steht hier D. Fehlt diese Bezeichnung, so wird angenommen, daß der angegebene Wert für die Fraunhofersche Linie D des Spektrums (589,3 mμ) gilt.</p> |
|---|--|

Die Tabellen 12–16 wurden erstmals in der „Arzneimittelforschung“ (11, 1011–1016, 1149–1157 (1961); 12, 202–206 (1962)) veröffentlicht. Sie liegen hier in überarbeiteter und erweiterter Form vor.

ALPHABETISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE IN DER TABELLE AUFGEFÜHRTEN SUBSTANZEN

Substanz	Nr.	Substanz	Nr.
3-Acetylpyridin	64	Methyl-3-pyridinketon, s. 3-Acetylpyridin	64
β -Acetylpyridin, s. 3-Acetylpyridin	64	N-Methylpyrrolin	69
α thyl- β -pyridylketon	65	1-Methyl- Δ^2 -pyrrolidin	69
3-(1-Aminobutyl)-pyridin	48	N-Methylpyrrolidin	70
3-(α -Aminobutyl)-pyridin, s. 3-(1-Aminobutyl)- pyridin	48	2-Methyl-6-[pyridyl-(3)]-tetrahydro-(1,2)-oxazim	25
3-(4-Aminobutyl)-pyridin	49	N-Methyl-N[4-(3'-pyridyl)butan]-3-phenyl-2-amino- propionamid	42
3-(δ -Aminobutyl)-pyridin, s. 3-(4-Aminobutyl)-pyridin	49	Myosmin	22
β -Amino- β -(3-pyridyl)-propionsäure	55	Nicotoin	31
4-Amino-3-pyridinbuttersäure	60	Nicoton, s. 2-Methyl-6-[pyridyl-(3)]- tetrahydro-(1,2)-oxazim	25
2-Amino-3-pyridinessigsäure	57	Nicotellin	29
Anabasin	15	L-Nikotin	1
D,L-Anabasin	16	D,L-Nikotin	2
L-Anatabin	19	D-Nikotin	3
D,L-Anatabin	20	m-Nikotin	7
Anodmin	35	Nikotinsäure	39
α,β -Bipyridyl	30	Nikotinsäureamid	40
3-Butylpyridin	61	Nikotindimethojodid	75
Cotinin	26	Nikotinisomethojodid	74
1',6'-Dehydro-6-hydroxyanabasin	18	Nikotinmonomethojodid	73
Dehydro-Nornikotin, s. Myosmin	22	Nikotin-N-Oxyd	6
D,L-Desmethylocotinin	28	3-Nikotinoylpropionsäure, s. γ -Keto- γ -(3-pyridyl)-buttersäure	50
Dihydrornikotin	45	Nikotylin	12
Dihydro-m-Nikotin	8	L-Nornikotin	9
Dihydrornikotylin	13	D,L-Nornikotin	10
2,3'-Dipyridyl, s. α,β -Bipyridyl	30	D-Nornikotin	11
3-Glutaroyl-6-hydroxypyridin	47	Nornikotylin	14
Gudham	37	Obelin	32
6-Hydroxymyosmin	24	Oxazolidon, s. 2-Methyl-6-[pyridyl- (3)]-tetrahydro-(1,2)-oxazim	25
Hydroxynikotin	27	Oxynikotin, s. Nikotin-N-Oxyd	6
2-Hydroxynikotin	5	β -Picolin, s. 3-Picolin	63
6-Hydroxynikotin	4	3-Picolin	63
6-Hydroxynikotinsäure	41	Piperidin	68
6-Hydroxypseudooxynikotin	44	Poikilin	38
γ -Keto- γ -(3-pyridyl)-buttersäure	50	Pseudooxynikotin	43
Lathraein	33	Pyridin	67
Lohitam	36	3-Pyridyläthylketon, s. α thyl- β -pyridylketon	65
Metanikotin, s. m-Nikotin	7	β -Pyridyläthylketon, s. α thyl- β -pyridylketon	65
3-(4-Methylaminobutyl)-pyridin, s. Dihydrornikotin	45	γ -(3-Pyridyl)- γ -aminobuttersäure	51
3-(δ -Methylaminobutyl)-pyridin, s. Dihydrornikotin	45	3-Pyridyl- ω -aminopropylketon	52
3-(1-Methylaminobutyl)-pyridin	46	γ -(3-Pyridyl)- γ -methylaminobuttersäure	54
3-(α -Methylaminobutyl)-pyridin, [γ -Methylamino-propyl]-[6-hydroxy- pyridyl-(3)]-keton,	44	3-Pyridyllessigsäure	76
s. 6-Hydroxypseudooxynikotin	44	3-Pyridyl-3-methylaminopropylketon, s. Pseudooxynikotin	43
N-Methylnikotinamid	66	3-Pyridylmethylketon	62
γ -Methylaminopropyl-pyridyl-(3)-keton, s. Pseudooxynikotin	43	3-Pyridyl-n-propylketon	59
β -Methylamino- β -(3-pyridyl)-propionsäure	56	Pyrrolidin	71
2-Methylamino-3-pyridinessigsäure	58	γ -(3-Pyridyl)- β -oxo-N-Methylbutyramid	72
N-Methyl-L-Anabasin	17	2,4-Di(β -Pyridyl)-pyridin, s. Nicotellin	29
N-Methyl-L-Anatabin	21	3,2',6',3''-Terpyridyl, s. Nicotellin	29
N-Methylmyosmin	23	Sokratin	34
3-Methylpyridin, s. 3-Picolin	63	3-Succinoyl-6-hydroxypyridin	53
		3-Succinoylpyridin, s. γ -Keto- γ -(3- pyridyl)-buttersäure	50

1. L-Nikotin
C₁₀H₁₄N₂



BZ 23, 110, I 30

Charakt.:

Farbloses Öl; mischbar in allen Verhältnissen mit W unter 60° und über 210°, aber weniger leicht mischbar zwischen diesen Temperaturen (13, 14), ll. in A, Ae; Kp₁₀ 113, Kp₁₇ 122 (15), Kp₁₈ 124—125 (14), Kp 247,5, Kp_{750,5} 246,1 (16); flüchtig mit Dampf; D²⁰ 1,0092, D₄²⁰ 1,0099 (14,17); [α]_D — 161,55, [α]_D — 169,3 (14, 18), [α]₅₈₉ — 204,1 (14, 18), [α]_D²⁰ in Benzol — 164,0 (16); n_D²² 1,5239 (12), n_D²⁰ 1,5282 (14, 19).

Salze:

Hydrochlorid, C₁₀H₁₄N₂ + 2 HCl, [α]_D + 102,2 (W) (14), hydr. Krist. Sulfat, [α]_D + 84,4 (14).
D-Tartrat, sauer, C₁₀H₁₄N₂·2C₄H₆O₆·2H₂O, [α]_D²⁷ + 26,6 (14).
D-Tartrat, neutral, C₁₀H₁₄N₂·C₄H₆O₆·2H₂O, [α]_D²⁷ + 29,5 (14); F 68,5 (14).
Dipikrat, F 218,226 (korr) (14).
Dipikronolat, F 228 (korr) (14).
Pikronolat, F 219 (12).
Pikrat, F 224 (12).
Dihydrojodid, farbl. Nadeln, F 195 (14).
Aurichlorid, C₁₀H₁₄N₂·2HCl·2AuCl₃, gelbe Warzen, die bei 150° dunkeln, F 180 (Z) (14).
Tetrachlorojodid, C₁₀H₁₄N₂·2HJCl₄, orange Prismen. F 150 (Z) (14, 20).
Zinkchlorid, C₁₀H₁₄N₂·2HCl·ZnCl₂·H₂O, kristallisiert leicht (17, 19).
Platinsalz, F 280 (12).
Hg-Salz, F 130 (12).
Trinitro-m-kresolat, F 208 (12).
Monoreinekat C₁₀H₁₄N₂·H[(NH₂)₂Cr(SCN)₄], dünne, hellrosafarbene Nadeln (20a).
Direinekat C₁₀H₁₄N₂·(H[(NH₂)₂Cr(SCN)₄])₂, rote, flache, vier- oder sechseckige Plättchen (20a).
Nikotinsalze mit Salicylsäure und β-Oxo-naphthosäure s. (20b).

Ausführliche Angaben über physikalische Eigenschaften, chemisches und biochemisches Verhalten sowie weitere Angaben über Salze und additionelle Verbindungen s. BZ.

UV-Absorption:

Max. 259 in 0,25 n HCl
261 in 0,002 n NaOH
Min. 226 in 0,25 n HCl
230 in 0,002 n NaOH (21).

Infrarotspektrum: s. (23).

Dichte, Ausdehnungskoeffizienten und Oberflächenspannung, Dampfdruck der Hydrochloridlösung s. (22).

Vorkommen:

Tabak, Tabakrauch, außerdem in *Asclepias syriaca* L. (24), in *Equisetum arvense* L. (25), in *Lycopodium flutelliforme* L. (26), in *Lycopodium tristachyum* Pursh. (27), in *Lycopodium clavatum* L. (28), in *Lycopodium lucidulum* Michx. (29), in *Lycopodium sabinaefolium* Willd. (30), in *Sedum acre* L. (31), in *Erythroxylum coca* (31a), in *Sempervivum arachnoideum* (31b), in *Zinnia u. Miconia* (31c), in *Eclipta alba*, im Samen von *N. rustica* (32, 33), und im Samen von *N. glutinosa* (34). Außerdem nicht ganz sicher im indischen Hanf, *Cannabis sativa* L. var. *indica* (35, 36). Zusammenstellung über Vorkommen im Tabak s. (13).

Synthese:

Zusammenfassung s. BZ, außerdem (10, 13, 37, 37a, 37b, 37c). Gewinnung s. (16).

2. D,L-Nikotin
C₁₀H₁₄N₂

BZ 23, 117

Charakt.:

Flüssigkeit; ll. in W; Kp 242—3 (unkorr) (38), Kp 245 (39), Kp₁₁ 113 (12); D₂₀ 1,0081 (12); D₄²⁰ 1,0084 (38), D₄¹⁵ 1,013 (39); n_D²⁰ 1,5289 (40).

Salze:

Aurichlorid, C₁₀H₁₄N₂ + 2HCl + AuCl₃, hellgelbe Krist. färbt sich von 165° an dunkler, schmilzt bei 187° (Z) (39).
Platinsalz, C₁₀H₁₄N₂ + 2HCl + PtCl₄ + H₂O, rotgelbe Nadeln; schwärzt sich bei 250—255°; schmilzt bei ca. 280° (Z) (38, 40).
Jodmethylat, F 220 (12).
Pikrat, F 229 (12).
Pikronolat, F 239 (12).
Trinitro-m-kresolat, F 205 (12).

3. D-Nikotin
C₁₀H₁₄N₂

BZ 23, 117

Charakt.:

Öl; Kp₇₂₉ 245,5—246,5 (korr); D₄²⁰ 1,0094; [α]_D + 163,2.

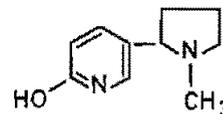
Salze:

Saures Salz der L-Weinsäure, Krist. vom Aussehen des D-weinsauren L-Nikotin, F 88—89; [α]_D¹⁵ — 25,6 (W).

Vorkommen: nicht in der Natur.

Synthese: durch Methylierung von D-Nornikotin, aus D,L-Nikotin (41).

4. 6-Hydroxynikotin
C₁₀H₁₄N₂O



Charakt.:

Gibt orangefarbene Färbung mit Eisenchlorid in Säure und burgunderrote Farbe mit Cernitrat (42); F 103 (15), 105—107 (43), 106,5—107,5 (44).

Salze:

Pikrat, F 221—222 (45).

UV-Absorption:

Max. 230 in verd. Säure
290 in verd. Säure (43).
232 in 0,1 n HCl
295 in 0,1 n HCl (42).
231 in 0,1 m Kaliumphosphatpuffer
297 in 0,1 m Kaliumphosphatpuffer (44).

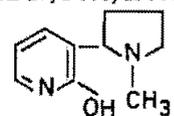
Vorkommen:

beim bakteriellen Abbau von N (44, 44a), beim Abbau von N durch Tabaksamenbakterien (43).

Synthese: über 6-Aminonikotin (15, 45).

5. 2-Hydroxynikotin
C₁₀H₁₄N₂O

BZ 23, I 108, II 319



Charakt.:

Kristalle (Ligroin); ll. in W und Ace, zieml. ll. in Ligroin, ll. in Säuren und Alkalilaugen (45, 46); F 122—123 (15).

Salze:

Platinsalze, 2C₁₀H₁₄ON₂ + 2HCl + PtCl₄, orangefarbene Kristalle; F 246—248 (Z) (45, 46); C₁₀H₁₄ON₂ + 2HCl + PtCl₄ + H₂O, rote Prismen (45, 46).
Pikrat, gelbe Nadeln (W oder A), F 196—198 (geringe Z) (45, 46).

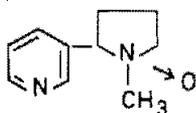
Vorkommen: möglicherweise beim bakteriellen Abbau von N (42).

Synthese: über 2-Aminonikotin (15, 45).

6. Nikotin-N-oxyd (Oxynikotin)

$C_{10}H_{14}ON_2$

BZ 23, 115



Charakt.:

Zerfließliche Kristallmasse von schwachem Morchelgeruch; auch im Vakuum nicht destillierbar; zersetzt sich bei ca. 150° (47, 48).

F 154—155,2, $[\alpha]_D^{21,5} + 65,3$ (Methanol) (186).

Nicht flüchtig mit Wasserdampf; ll. in W. u. A, unl. in Ae; reagiert schwach sauer (47, 48); wird durch Kaliumpermanganat zu Nikotinsäure oxydiert; Reduzierung zu Nikotin s. (49).

Salze:

Platinsalz, $C_{10}H_{14}ON_2 + 2HCl + PtCl_4$, orangefarbene Körner; l. zersetzlich (48).

Pikrat, gelbe Nadeln (W), F 154—158; sehr schwerl. in kaltem, ziemlich leicht in heißem W (48).

Vorkommen:

im Tabak (21), im Tabakrauch (1), bei der Autooxydation von N (50), nach (15) kein Intermediärprodukt beim bakt. Abbau von N.

UV-Absorption:

Max. 258 in 0,25 n HCl
259 in 0,002 n NaOH (21)
257,5 in 0,1 n HCl (49)
Min. 226 in 0,25 n HCl
230 in 0,002 n NaOH (21).

Synthese: s. (51), Reinigung (52).

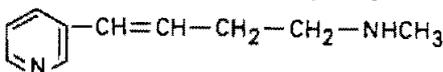
Toxizität: für Infusorien (53), Mäuse (54), pharmakologische Wirkung und Toxizität bei Mäusen und Meerschweinchen (55).

7. m-Nikotin (meta-Nikotin)

Nikotin-di-N-oxyd s. (55a).

$C_{10}H_{14}N_2$

BZ 22, 438, I 634, II 345



Charakt.:

Öl; riecht schwach nach N; ll. in W, schwerl. in Ae, sehr schwerl. in konz. Natronlauge; sehr schwer flüchtig (56, 57); Kp 275—278 (13), 278 (12), 275—278 (56, 57), 275 (58), Kp₇₆₀ 275—278 (59), Kp₁₅ 148—

150 (15); optisch inaktiv (13); $D_4^{19,7} 1,0017$ (13, 60),

$D_4^{15} 1,006$ (39);

$n_4^{19,7} 1,5551$, $n_2^{19,7} 1,5491$, $n_\gamma^{19,7} 1,5847$ (6).

Salze:

Hydrochlorid, $C_{10}H_{14}N_2 + 2HCl$, hydr. Kristallmasse (A + Ae); sehr ll. in W, ll. in A, unl. in Ae.

Platinsalz, $C_{10}H_{14}N_2 + 2HCl + PtCl_4$, gelbrote Prismen, zers. sich bei ca. 255°, schwerl. in W.

Aurichlorid, $C_{10}H_{14}N_2 + 2HCl + 2AuCl_3$, gelbe Prismen; F 160; zers. sich bei 175—185°; schwerl. in k. W.

Pikrat, $C_{10}H_{14}N_2 + 2C_6H_5O_7N_3 + H_2O$, Krist.; schmilzt wasserfrei bei 163° (56, 57).

Pikronolat, F 225 (12).

N-Benzoyl-Derivat, F 83 (12).

Benzoylmetanikotinpikrat, F 128 (13).

Dipikrat, schmilzt bei 114°, wird dann wieder fest und schmilzt wieder bei 163° (13).

Nitroso-Derivat, seidige Nadeln, F 116 (61).

Infrarotspektrum: s. (23).

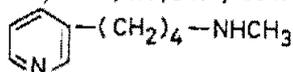
Vorkommen: in N-freiem Tabak (62).

Synthese: s. (63).

8. Dihydro-m-Nikotin

(Dihydro-meta-Nikotin) BZ 22, 437, I 633, II 345

$C_{10}H_{16}N_2$



Charakt.:

Öl; ll. in W, A, Ace u. Chlorof., schwerl. in Ae; Kp 258—259 (39), 262 (12), Kp₁₆ 141—142 (15), Kp₅ 131—132 (13); $D_4^{15} 0,959$ (12).

Salze:

Aurichlorid, $C_{10}H_{16}N_2 + 2HCl + 2AuCl_3$, Nadeln (W), F 138.

Platinsalz, $C_{10}H_{16}N_2 + 2HCl + PtCl_4$, rote Prismen; F 198—199 (Z); F 197 (12).

Pikrat, $C_{10}H_{16}N_2 + C_6H_5O_7N_3$, hellgelbe Nadeln (Ace + W); fast unl. in Ae, schwerl. in A, ziemlich ll. in Ace. F 161 (15).

Dihydrochlorid, $C_{10}H_{16}N_2 + 2HCl$, zähes Öl; sehr hydr.; ll. in W und A, unl. in Ae.

Infrarotspektrum s. (23).

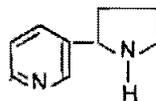
Vorkommen: im Tabak (12).

Synthese: s. (39).

9. L-Nornikotin

BZ 23, 110, 116, II 107

$C_9H_{12}N_2$



Charakt.:

Farbl. Öl; ll. in W; Kp 267, Kp_{0,5} 120 (13), Kp₁₁ 131 bis 133 (15);

$D_4^{18,5} 1,0737$; $n_4^{18,5} 1,5378$ (12); $[\alpha]_D^{23} -88,8$.

Salze:

Perchlorat, F 186 (12).

Pikrat, F 192 (12).

Trinitro-m-kresolat, F 253 (12).

Infrarotspektrum: s. (22, 23).

UV-Absorption:

Max. 259,5 in 0,25 n HCl
261 in 0,002 n NaOH.

Min. 229 in 0,25 n HCl
234 in 0,002 n NaOH (21).

Vorkommen:

im Tabak, *Nicotiana sylvestris* (12), Übersicht über Vorkommen als Haupt- und Nebenalkoloid in verschiedenen Tabaksorten s. (13), in *Nicotiana glauca* (64), im Rauch (187).

Ausführliche Angaben zu Vorkommen, Bildung und Darstellung, physikalischen Eigenschaften, chemischem und biologischem Verhalten, sowie Analytik, Salzen und additionellen Verbindungen s. BZ.

10. D,L-Nornikotin

BZ 23, 117

$C_9H_{12}N_2$

Charakt.:

ll. in W; Kp 267, Kp 140 (12); $D_4^{19} 1,044$.

Salze:

Goldsalz, F 217.

Platinsalz, F 295.

Pikrat, F 194 (37).

Pikronolat, F 240.

2,4-Dinitrobenzoylderivat, F 160 (12).

Vorkommen: im Tabak (12, 64a).

Synthese: aus Desmethylcotinin (67), aus Myosmin (37), als Intermediärprodukt bei der Synthese von D,L-Nikotin (68).

11. D-Nornikotin

$C_8H_{12}N_2$

Charakt.:

ll. in W; D_4^{10} 1,0757; $n_D^{18,5}$ 1,5378 [12]; $[\alpha]_D$
+ 88,8 (12).

Salze:

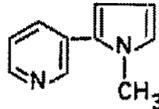
F von Dipikrat, Dipikronolat und Trinitro-m-kresolat
identisch mit denen von L-Nornikotin.

Vorkommen:

im Tabak (71), außerdem in *Duboisia Hopwoodii* F.
v. Muell. (41, 72).

12. Nikotyrin

$C_{10}H_{14}N_2$



BZ 23, 185, II 192

Charakt.:

Farbl. Öl; flüchtig mit Dampf; schwerl. in W (38,
73, 74); charakt. Geruch; ist bei -20° noch flüssig;
färbt sich beim Aufbewahren braun, lösl. in A (73,
74); K_{p15} 150 (12), K_{p18} 274—275 (73, 74), 276 (40);
 D^{13} 1,124 (73, 74); K_{p18} 151—152 (15).

Salze:

Quecksilbersalz, $C_{10}H_{14}N_2 + HCl + HgCl_2$, Blättchen
(73, 74).
 $2C_{10}H_{14}N_2 + H_2Fe(CN)_6 + 2H_2O$, Nadeln (73,74).
Platinsalz $2C_{10}H_{14}N_2 + 2HCl + PtCl_4 + 2H_2O$, rot-
braune Tafeln (W) (73, 74), orangefarbene Nadeln
(38), schmilzt, rasch erhitzt, bei $159-160^\circ$, schwerl.
(75).
Pikrat, $C_{10}H_{14}N_2 + C_6H_5O_7N_3$, goldgelbe Nadeln (W)
(75); F 170—171 (76), 168—169 (korr) (77), 170
(15).
Dipikrat, F 170—171 (13).
Trinitro-m-kresolat, F 172 (12).
Methojodid, F 211—213 (13).

UV-Absorption:

Max. 302 in verd. Säure
242 in verd. Säure
Min. 261 in verd. Säure (23).

Infrarotspektrum: s. (78).

Vorkommen:

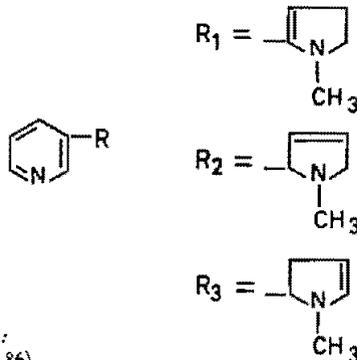
im Tabak (79, 80, 81), beim Abbau von N durch
Kaninchenleber (82), nach (15) kein Intermediärpro-
dukt beim bakt. Abbau von N, bei der Autoxydation
von N (50).

Synthese: (13, 38, 75, 77, 83).

13. Dihydronikotyrin

$C_{10}H_{12}N_2$

BZ 23, 166



Zur Konstitution:

s. (77, 84, 85, 86).

Ist eventuell identisch mit N-Methylmyosmin Nr. 23 (13).

Charakt.:

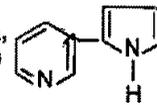
Nikotinähnlich riechende Flüssigkeit, ll. ohne Fluoreszenz
in W, A u. Ae; die Lösung in Mineralsäuren
rötet sich beim Eindampfen; K_{p20} 124 (86).

Salze:

Chloroplatinat, $C_{10}H_{12}N_2 + 2HCl + PtCl_4$, ziegelrote
mikrosk. Kugeln, beginnt bei 210° sich zu schwär-
zen, ist bei 300° noch nicht geschmolzen (87).
Pikrat, gelbe Nadeln (W); F 156 (87); Krist. (W od.
A), F 158—160 (86).
Stryphnat, gelbe Krist., F 198—200 (Z) (86).

14. Nornikotyrin

(3- α -Pyrrol-pyridin,
2- β -Pyridin-pyrrol)
 $C_9H_8N_2$



BZ 23, 185

Charakt.:

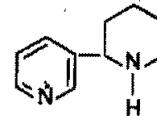
Nadeln (Benzol + Ligroin); ll. in A, Ae, Bzl. und
Chorof.; schwerl. in Ligroin u. W; Lösgr. in A u. Ae
fluoreszieren blau; F 100—102; gibt mit warmer verd.
Ferrichloridlsg. eine orangefarbene Färbung (88).

Salze:

Quecksilberchlorid-Doppelsalz, F 179—279 (88).
Platinsalz, $2C_9H_8N_2 + 2HCl + PtCl_4 + 2H_2O$, gold-
gelbe Nadeln (W); F 150 (Z) (88).
Pikrat, gelbe Prismen (W od. A); F 202—203 (88).
Pikronolat, F 250 (12).
Jodmethylat, F 171 (12).

15. L-Anabasin

$C_{10}H_{14}N_2$



BZ 23, II 113

Charakt.:

Farbl. Öl; ll. in W u. org. Lösungsmitteln; mit Was-
serdampf schwer flüchtig (89); friert bei 9° (13); K_{p2}
105 (89), K_{p15} 146 (12), K_{p20} 276 (korr) (89); D
1,0481, D_{20}^{20} 1,0455 (89); n_D^{20} 1,5430 (89); $[\alpha]_D^{20}$
—82,2 (89), $[\alpha]_D^{15}$ —81,7 (71).

Salze:

Hydrochlorid, zerfl. Kristalle; $[\alpha]_D^{20}$ + 9,2 (verd.
Salzsäure; c = 3) (89).
Pikrat, gelbe Nadeln (W); gelbe Blätter (A); schmilzt
unscharf zwischen 200 und 205° (89); F 200 (12).
Pikronolat, F 235—237 (89).
Dipikrat, F 198—199, 205—207 (13).
Dipikronolat, F 235—237 (13).
Fluorsilicat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2SiF_6 \cdot H_2O$, F 239 (Z) (13, 90).
Hydrobromid, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot HBr$, Krist.; F 181 (91).
Hydrojodid, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot HI$, Krist.; F 253 (91).
Sulfat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2SO_4$, sehr hydr. (91).
Phosphat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2PO_4$, fest; sehr hydr. (91).

Org. Salze:

Formiat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot HCO_2H$, sehr hydr. (92).
Acetat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot CH_3CO_2H$, hydr. F 88 (92).
Butyrat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_7CO_2H$, sehr hydr. (92).
Isovalerianat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_9CO_2H$, hydr. (92).
Oxalate, $2C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_2H_2O_4$, F 210 (92).
 $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_2H_2O_4$, F 199 (92).
 $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_2H_2O_4$, F 81 (92).
Malonat, $2C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_3H_4O_4$, F 66 (92).
Succinat, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_6O_4$, hydr. (92).
D-Tartrate, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_6O_6$, F 115 (92).
 $2C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_6O_6$, zerfl. (92).
Citrat, $3C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_6H_8O_7$, hydr. Flocken (92).
 β -Naphthalinsulfonate, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_{10}H_7SO_3H$,
F 139 (92).
 $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_{10}H_7SO_3H$, F 121 (92).
N-Benzoyl-Derivat, F 83 (12).
p-Nitrobenzoyl-Derivat, F 128 (12).

UV-Absorption:

Max. 259 in 0,25 n HCl
261 in 0,002 n NaOH.
Min. 228 in 0,25 n HCl
234 in 0,002 n NaOH (21).

Vorkommen:

im Tabak (69, 71), *Nicotiana glauca* (12), in *Anabasis aphylla* L. (81, 93), im Rauch (187).

Gewinnung: (16)

Synthese: s. bei Nr. 16

16. D,L-Anabasin

$C_{10}H_{14}N_2$

Charakt.: Kp 282 (12).

Salze:

Pikrat, F 214 (12).

Trinitro-m-kresolat, F 142 (12).

Pikronolat, F 259 (12).

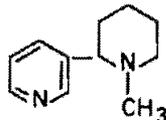
N-Benzoyl-Derivat, F 95 (12).

Vorkommen: im Tabak (1, 64).

Synthese: (96, 97), Aufspaltung in D- u. L-Anabasin (98).

17. N-Methyl-L-Anabasin

$C_{11}H_{16}N_2$



Charakt.:

Farbl. Öl; ll. in W; Kp₁₂ 127—128 (13), Kp₇ 121 (12),

Kp 268 (12); D₄¹⁸ 1,003 (12); n_D¹⁵ 1,5328 (12);

[α]_D -143,8 (12), [α]_D¹⁵ -85,1 (13), [α]_D¹⁵ -136,9 (16).

Salze:

Dipikrat, F 237—238 (Z) (81).

Dipikronolat, F 234—236 (Z) (81).

Trinitro-m-kresolat, F 231—232 (81).

Vorkommen: im Tabak (81)

Synthese: aus L-Anabasin (99, 100).

18. 1',6'-Dehydro-6-hydroxyanabasin

$C_{10}H_{13}N_2$

Charakt.:

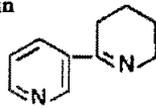
Farbl. Nadeln; F 164 (15).

Salze: Pikrat (W), F 240—241 (Z) (15).

Infrarot-Absorption: Bande bei 1620 u. 1675 cm⁻¹.

Vorkommen: Beim bakt. Abbau von Anabasin (15).

Synthese: (15), Synthese von 6-Hydroxyanabasin s. (101).



19. L-Anatabin

$C_{10}H_{13}N_2$

Charakt.:

Farbl. Öl; Kp₁₀ 146; [α]_D¹⁷ -177,8; D₄¹⁹ 1,091;

n_D²⁰ 1,5676 (102).

Salze:

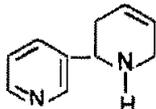
Hydrochlorid, [α]_D¹⁷ -61,9 in W (16).

Pikrat, F 193 (102).

Trinitro-m-kresolat, F 192 (102).

Pikronolat, F 235 (102).

Vorkommen: im Tabak (102), im Rauch (187).



20. D,L-Anatabin

$C_{10}H_{13}N_2$

Charakt.:

D₄²⁰ 1,086; n_D²⁰ 1,5655 (12).

Salze:

Perchlorat, F 130.

Pikrat, F 202.

Trinitro-m-kresolat, F 141.

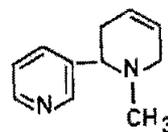
Pikronolat, F 235.

p-Nitrobenzoyl-Derivat, F 96 (12).

Vorkommen: im Tabak (1).

21. N-Methyl-L-Anatabin

$C_{11}H_{14}N_2$



Charakt.:

Öl; Kp₁ 120; [α]_D¹⁸ -171,4 (A) (12), [α]_D -167

(63); D₄¹⁸ 1,036.

Salze:

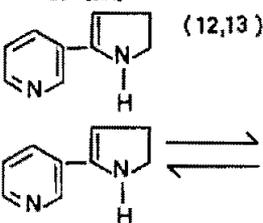
Dipikrat, $C_{11}H_{14}N_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$, F 207—208 (13).

Trinitro-m-kresolat, $C_{11}H_{14}N_2 \cdot 2C_7H_5O_7N_3$,
F 228—229 (13).

Vorkommen: im Tabak (81).

22. Myosmin (Dehydro-Nornikotin)

$C_8H_{10}N_2$



Charakt.:

F 45, 42—43 (63); flüchtig mit Dampf; ist optisch inaktiv; schwächer basisch als N; riecht intensiv nach Mäusen.

Salze:

Pikrat, F 185 (12), 184 (15).

Pikronolat, F 213 (12).

Styphnat, F 198 (12).

UV-Absorption:

Max. 223 in 0,25 n HCl

264 in 0,25 n HCl

268 in 0,002 n NaOH

232 in 0,002 n NaOH

Min. 242 in 0,25 n HCl

212 in 0,25 n HCl

260 in 0,002 n NaOH

214 in 0,002 n NaOH

Infrarotspektrum: (78).

Vorkommen:

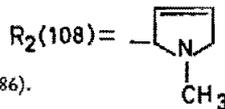
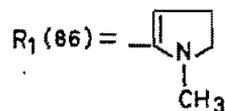
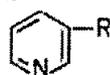
im Tabak (21), im Tabakrauch (103), bei der Autoxydation von N (50).

Synthese:

wird spontan in W zu 3-Pyridyl-α-aminopropylketon hydrolysiert (37), s. auch (104—106).

23. N-Methylmyosmin

$C_{10}H_{12}N_2$



Charakt.:

Öl; Kp 248, Kp₂₀ 126—129 (86).

Salze:

Dipikrat, $C_{10}H_{12}N_2 + 2C_6H_5O_7N_3$ (A), F 158—160, 128—130 (86).

Pikrat, F 164 (12) (W), F 130 (86) (A), F 158 (86).

Jodmethyolat, F 242.

Platinsalz, F ü. 300.

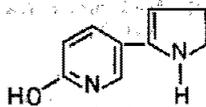
Trinitro-m-kresolat, F 187.

Vorkommen: im fermentierten Tabak (109).

Synthese: s. (186).

24. 6-Hydroxymyosmit

$C_8H_{10}N_2O$



Charakt.:

Farblose Nadeln; F 202 (15); gibt mit Dragendorffs Reagens orange-rötlichen Niederschlag.

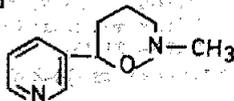
Salze: Pikrat, F 195 (15).

Infrarotspektrum: Bande bei 1625 u. 1660 cm^{-1} (15).

Vorkommen: beim bakt. Abbau von Nornikotin (15).

25. 2-Methyl-6-[pyridyl-(3)]-tetrahydro-(1,2)-oxazin (Nicoton, Oxazolidin)

$C_{10}H_{14}N_2O$



Charakt.:

Flüssigkeit; K_p 90; n_D^{25} 1,5252; färbt sich beim Aufbewahren an der Luft anfangs gelb, später blau und nach mehreren Tagen dunkelblau, zers. sich bei Destillation unter gewöhnl. Druck bei 240—255° unter Bildung teeriger Produkte (49).

Salze:

Dihydrochlorid, Krist. (W), F 187—188 (49).

Dipikrat, $C_{18}H_{22}N_4O + 2C_6H_5O_7N_3$, Krist. (W); F 194—195 (49).

Mercurichlorid-Verbindung, Krist. (W), F 155—156 (49).

UV-Absorption:

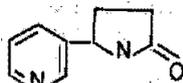
Max. 257,5 in 0,1 HCl (49).

Vorkommen: in Tabak (1).

Synthese: aus Nikotin-N-Oxyd (49).

26. Cotinin

$C_{10}H_{12}N_2O$



BZ 24, 133

Charakt.:

Schwach riechende Kristallmasse; ll. in W, A, Chlor. u. Ace,

lösl. in konz. Alkalilauge; F 150; K_p ca. 170—175 (110), K_{110} 250, K_p 330 geringe Z (112) [α]_D²⁰

—56 (W) (112), [α]₅₄₆₁³⁰ —19,85 (c = 5,59, Methanol) (111).

Salze:

Platinsalz, $2C_{10}H_{12}N_2O + 2HCl + PtCl_4$, gelbrote Prismen, F 220 (Z) (112), schwerl. in W (112).

Perchlorat, F 218—219 (111), 218—218,5 (23).

Pikrat (A), F 104—106 (111), 111—112 (A) (23).

Dipikrat, F 102,5 (113).

UV-Absorption:

Max. 262 in Athanol

260 in 95% Athanol (111).

Infrarot-Spektrum: s. (114).

Vorkommen:

Als Oxydationsprodukt von N beim Abbau durch Leber-Mitochondrien und als Ausscheidungsprodukt nach N-Injektion bei Kaninchen (115). In fermentierten Tabakblättern (109, 114, 116). Bei der Autooxydation von N (50, 114), beim Stoffwechsel von N beim Hund (111), Stoffwechsel von N beim Menschen (113), im Tabakrauch (117, 187).

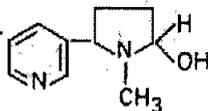
Synthese:

aus N über Dibromcotinin durch Red. mit Zinkstaub (118), spontane Bildung aus γ -(3-Pyridyl)- γ -methylaminobuttersäure (111).

27. Hydroxynikotin

(2-Hydroxy-5-(3'-pyridyl)-1-methylpyrrolidin)

$C_8H_{14}N_2O$



Charakt.: Instabil.

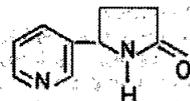
Vorkommen:

beim Abbau von N durch Lebermitochondrien (23).

Synthese: (23).

28. D,L-Desmethylocotin

$C_8H_{10}N_2O$



Charakt.: F 113—116.

Salze: Pikrat (A), F 162—164 (111).

Synthese: aus γ -(3-Pyridyl)- γ -Oximinobuttersäure (111).

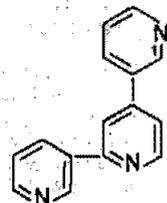
Vorkommen: Beim N-Stoffwechsel bei Mensch und Hund (119).

29. Nicotellin

(3,2',6',3''-Terpyridyl, 2,4-Di(β -pyridyl)-pyridin)

$C_{18}H_{11}N_3$

$C_{10}H_8N_2$



Charakt.:

Feste Substanz; schwerl. in W; nicht flüchtig mit Dampf (120); K_p wenig über 300; F 148.

Salze:

Goldsalz, F 204 (120), $C_{18}H_{11}N_3 \cdot 2HAuCl_4 \cdot 2H_2O$.

Platinsalz, F üb. 90.

Bichromat, F üb. 250 (12).

Pikrat, $C_{18}H_{11}N_3 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$, F 219 (Z) (CH_3OH) (120).

Hydrobromid, $C_{18}H_{11}N_3 \cdot 2HBr$, F 253 (120).

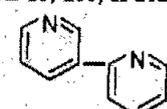
Vorkommen: im Tabak (1, 121, 120).

30. α, β -Bipyridyl

(2,3'-Dipyridyl, Isonicotin nach Noga [122])

$C_{10}H_8N_2$

BZ 23, 200, II 212



Charakt.:

Schwach nach Pyridin riechendes Öl; K_p 137 (12); K_p 293 (122), 294 (12), 295—296 (123, 124), 295,5—296,5 (korr.) (125, 126); kaum flüchtig mit Wasserdampf, nur in konz. Natronlauge (13); fast unl. in W, schwerl. in Petroläther (122—124), ll. in org. Lösungsmitteln

(122), ll. in Ae (121), ll. in HCl (127); D_4^{20} 1,140;

n_D^{20} 1,6223 (123, 124).

Salze:

Pikrat, hellgelbe Nadeln, F 149,5, schwerl. in kaltem A (127), F 168 (1), F 152 (128).

Dipikrat, F 164 (128).

Pikronolat, F 240 (1).

Trinitro-m-kresolat, F 190—191 (13).

Monostyphnat, F 190—191 (128).

Platinsalz, $C_{10}H_8N_2 + 2HCl + PtCl_4 + 1/2 H_2O$, hellgelber Niederschlag, schwerl. in W und mäßig konz. HCl (127).

UV-Absorption:

Max. 277 in 0,25 n HCl

275 in 0,002 n NaOH

236 in 0,002 n NaOH

Min. 246 in 0,25 n HCl

254 in 0,002 n NaOH

214 in 0,002 n NaOH

Vorkommen: im Tabak (129), im Rauch (187).

Synthese: s. (127).

31. Nicotoin

Struktur nicht geklärt.

$C_8H_{11}N$

Charakt.:

Farbl. Öl; ll. in W, in org. Lösungsmitteln (122); pyridinähnlicher Geruch; K_p 208; D_4^{21} 0,9545; n_D^{20} 1,5105 (122).

Salze:

gibt mit HCl, H_2SO_4 , Pikrinsäure, Quecksilberchlorid und Platinchlorid kristallisierende Salze (122).

Vorkommen: im Tabak (122).

32. Obelin

Charakt.: MG ~ 146 (130).

Salze: Pikrat, F 272.

Pikronolat, 270.

Vorkommen: im Rauch (131).

Ist nach (1) identisch mit Ammoniumpikrat.

33. Lathraein

Charakt.: nicht flüchtig mit Wasserdampf (1).

Salze: Pikronolat, F 150 (12).

Vorkommen: im Rauch (103).

34. α, β, γ -Sokratin

Salze:

α -Sokratin, Pikronolat, F 104.

β -Sokratin, Pikronolat, F 130.

Pikrat, F 150.

γ -Sokratin, Pikronolat, F 256.

Vorkommen: im Rauch (103).

γ -Sokratin ist nach (1) identisch mit L-Nornikotin.

α - u. β -Sokratin ist nach (1) Mischung aus Nikotylin und α, β -Bipyridyl.

35. Anodmin

Salze: Pikrat, F 254.

Pikronolat, F 320.

Vorkommen: im Rauch (131).

36. Lohitam

Charakt.: nicht flüchtig mit Wasserdampf.

Vorkommen: im Rauch (103).

37. Gudham

Charakt.: nicht flüchtig mit Wasserdampf (1).

Salze: Pikronolat, F 160 (12).

Vorkommen: im Rauch (131), nach (1) nur im Zigarettenrauch.

38. Poikilin mögliche Struktur nach (132), dann wäre es identisch mit 3-Pyridyl- ω -aminopropylketon, Nr. 52.

Charakt.: Nicht flüchtig mit Wasserdampf (1), MG ~ 166.

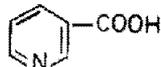
Salze: Pikrat, F 150 (12).

Vorkommen: im Rauch (132).

39. Nikotinsäure

BZ 22, 38, I 503, II 32.

$C_6H_5NO_2$



Charakt.:

Nadeln (W od. A); F 228—229 (133, 134), 231—232 (135, 136), 232 (137), 234 (138), 237—238 (139), 236 bis 237 (korr) (140); gibt mit Phosphormolybdänsäure eine gelbe, mit Kaliumwismutjodid eine fleischfarbene Fällung (141); sublimiert unzers. von 150° an; ll. in heißem Wasser und A, sehr schwer in Ac (142).

Salze:

$KC_6H_4O_2N$ (bei 110°) zerf. Blättchen, lösl. in abs. A in jedem Verhältnis, aus alk. Lsg. mit Ae fällbar (143).

$Cu(C_6H_4O_2N)_2$ (bei 150°), blaugrüner Niederschlag (144).

$HO \cdot CuC_6H_4O_2N$, hellblauer, in W unl. Niederschlag (145).

$AgC_6H_4O_2N$, Nadeln (W) (146).

$Ca(C_6H_4O_2N)_2 + 5H_2O$, Prismen, monoklin prismatisch (147, 148).

Hydrochlorid, $C_6H_5O_2N + HCl$, Prismen oder Tafeln (133, 142, 146) rhombisch bipyramidal (149), F 252 bis 256 (149), F 263 (150), 272 (Z) (139), lösl. in A. Hydrobromid, $C_6H_5O_2N + HBr$, gekrümmte Tafeln (146), F 275, sublimierbar, läßt sich aus W od. A umkristallisieren (151).

Hydrojodid, $C_6H_5O_2N + HI$, fast farblos, sehr unbeständig, spaltet beim Umkristallisieren aus A od. Ae Jod ab.

$C_6H_5O_2N + HNO_3 + H_2O$, Blätter oder Prismen, F 185 (142), 190—192 (152).

$2C_6H_5O_2N + 2HCl + AuCl_3$, gelbe Blättchen, ll. (146). $C_6H_5O_2N + HCl + AuCl_3$, Blättchen oder flache Nadeln; F 207 (153).

Platinsalz, $2C_6H_5O_2N + 2HCl + PtCl_4 + 2H_2O$, orangefarbene Kristalle, monoklin prismatisch (147), F 253 (150); wird beim Aufbewahren über Schwefelsäure (146) oder beim Erhitzen auf 100° wasserfrei (154); $D_{20}^{25} 2,1297$ (133).

Pikrat, $C_6H_5N + C_6H_5O_7N_3$, hellgelbe Stäbchen (W); F 214 (Z) (134); Prismen (W), F 221—222, zers. sich von 250° an (139).

Piperidinsalz, $C_6H_5O_2N + C_6H_{11}N$, Nadeln, F 122 (155).

Phosphorwolframat, Prismen, Löslichkeit in W 0,05, in A 0,2, in 50%igem Methanol 2,1, in reinem Ace 6,5, in 75%igem wäsr. Ace 58,0 g in 100 g Lösungsmittel bei 18—20° (156).

UV-Absorption:

Max. 260 in 0,25 n HCl
214 in 0,25 n HCl
257 in 0,002 n NaOH
262 in 0,002 n NaOH
212 in 0,002 n NaOH

Min. 234 in 0,25 n HCl
211 in 0,25 n HCl
240 in 0,002 n NaOH
259 in 0,002 n NaOH (21).

Vorkommen:

beim Abbau von N durch Tabaksamenbakterien (43), im Tabak (21), bei der Autooxydation von N (50), im Rauch (50).

Synthese:

diese Literaturstellen sind zu zahlreich, um sie zitieren zu können; ausführliche Angaben s. BZ.

40. Nikotinsäureamid BZ 22, 40

$C_6H_7N_2O$

Charakt.:

Farbl. Nadeln und weißes Kristallpulver, ll. in W,

A, weniger lösl. in Ae, Bzl; F 129—131.

UV-Absorption:

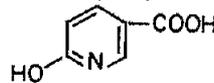
Max. 261 in 0,25 n HCl
262 in 0,002 n NaOH
215 in 0,002 n NaOH
Min. 238 in 0,25 n HCl
244 in 0,002 n NaOH
212 in 0,002 n NaOH (21).

Vorkommen: im Tabak (1).

41. 6-Hydroxynicotinsäure

BZ 22, 215, II 165

$C_6H_5NO_3$



Charakt.:

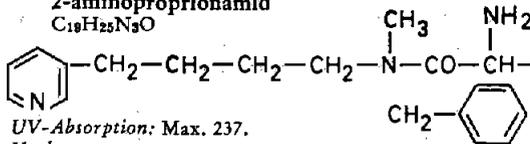
Schwerl. in heißem W, fast unl. in A u. Ae, Chlor. u. Bzl; gibt mit Eisenchlorid eine blaßgelbe Färbung; F 304 (Z) (45).

Vorkommen:

beim bakt. Abbau von Nikotinsäure (15), beim Abbau von N durch Tabaksamenbakterien (43).

Synthese: (157).

42. N-Methyl-N[4-(3'-pyridyl)butan]-3-phenyl-2-aminopropionamid
C₁₉H₂₅N₃O

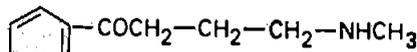


UV-Absorption: Max. 237.

Vorkommen:

möglicherweise beim Stoffwechsel von N bei der Ratte (158).

43. Pseudooxynikotin
(γ-Methylaminopropyl-
pyridyl-(3)-keton,
3-Pyridyl-3-methylamino-
propylketon)
C₁₀H₁₄N₂O



Charakt.:

Fast farbl. ♂; ll. in W, A u. Chlor.; schwerl. in Ac (104).

Salze:

Dihydrochlorid (A), F 195—197 (159).

Hg-Cl-Salz, weiße Krist.; F 210—213 (159),

F 211—213 (49).

Pikrat, F 127—123 (W), 154—156 (A) (160).

Dipikrat, Krist.; F 128—130 (86).

2,4-Dinitrophenylhydrazonverbindung, F 224—225 (159).

UV-Absorption:

Max. 223 in 0,1 n HCl

263 in 0,1 n HCl (159).

230 in 0,1 n HCl (86).

261 in 0,1 n NaOH

225,5 in 0,1 n NaOH

Min. 211 in 0,1 n HCl

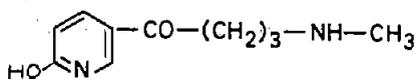
241 in 0,1 n HCl

250 in 0,1 n NaOH (159).

Vorkommen: beim bakt. Abbau von N (159); bildet spontan Ringschluß zu Methylmyosmin bei Alkalisierung (86).

Synthese: (86, 104).

44. 6-Hydroxypseudooxynikotin
([γ-Methylamino-propyl] - [6-hydroxy-
pyridyl-(3)]-keton)
C₁₀H₁₄N₂O₂



Charakt.:

weiße Nadeln, F 157—158 (161), 211—213 (161a)

UV-Absorption:

Max. 289 pH < 8

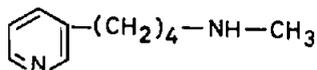
328 pH zwischen 8 u. 12

310 pH > 12

Vorkommen:

beim bakt. Abbau von N, durch bakt. Oxydation von Pseudooxynikotin (161).

45. Dihydrometanikotin BZ 22, 437, I 633, II 345
(3-[4-Methylaminobutyl]-pyridin,
3-[δ-Methylaminobutyl]-pyridin)
C₁₀H₁₆N₂



Charakt.:

♂; ll. in W, A, Ace u. Chlor., schwerer in Ae; Kp.

260—262, 258—259 (39, 40); D₄¹⁵ 0,959.

Salze:

Goldsalz, C₁₀H₁₆N₂+2HCl+2AuCl₃, Nadeln. (W); F 138.

Platinsalz, C₁₀H₁₆N₂+2HCl+PtCl₄, rote Prismen; F 198—199 (Z); ll. in heißem W, schwerl. in A u. Ac.

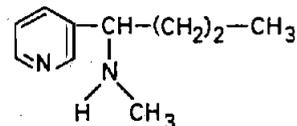
Pikrat, hellgelbe Nadeln (Ace, W); F 161—162, fast unl. in Ae, schwerl. in A, ziemlich leicht in Ace (39, 40).

Vorkommen:

mögl. Abbauprodukt beim Abbau von N durch Leber (162).

Synthese: aus Metanikotin (39, 40).

46. 3-[1-Methylaminobutyl]-pyridin, BZ 22, 345
(3-[α-Methylaminobutyl]-pyridin)
C₁₀H₁₆N₂



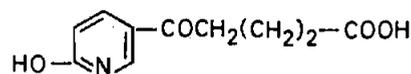
Charakt.:

Kp 244—247 (59), gibt mit BrCN eine rote Farbe.

Vorkommen: mögl. Abbauprodukt von N durch Leber (162).

Synthese: (59).

47. 3-Glutaroyl-6-hydroxy-
pyridin
C₁₀H₁₁NO₄



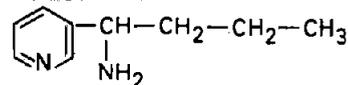
Charakt.:

Farbl. Nadeln; F 241 (15).

Salze: Oxim, F 241—242 (15).

Vorkommen: beim bakt. Abbau von Anabasin (15).

48. 3-(1-Aminobutyl)-pyridin, BZ 22, II 345
(3-[α-Aminobutyl]-pyridin)
C₉H₁₄N₂



Charakt.:

Kp 247—251 (59), gibt mit BrCN eine rote Farbe (162).

Vorkommen:

mögl. Produkt beim Abbau von N durch Leber (162).

Synthese: (59).

49. 3-(4-Aminobutyl)-pyridin,
(3-[δ-Aminobutyl]-pyridin)
C₁₀H₁₄N₂

Charakt.:

Hygr.; Kp_{1,5} 104,5—105,5; n_D²⁵ 1,5200 (37).

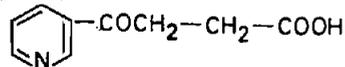
Salze:

Pikrat, Krist. (W), F 180,5—181,5 (korr) (37).

Vorkommen: mögl. Produkt beim Abbau von N durch Leber (162).

Synthese: s. (37).

50. γ-Keto-γ(3-pyridyl)-buttersäure,
(3-Nikotinoylpropionsäure,
3-Succinoylpyridin)
C₈H₉NO₃



Charakt.:

F 161,5—163 (34, 160).

Salze:

Semicarbazon, farbl. Krist.; F 228—229 (159), 202—203 (Z) (160).

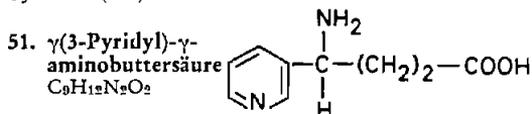
UV-Absorption:

Max. 227,5 in 95%igem Äthanol (163)
267,5 in 95%igem Äthanol
228,5 in 95%igem Äthanol (159)
222 in 0,1 n HCl
263 in 0,1 n HCl
230 in 0,1 n NaOH
267 in 0,1 n NaOH (159)
Min. 250 in 95%igem Äthanol (159, 163)
211 in 0,1 n HCl
243 in 0,1 n HCl
251 in 0,1 n NaOH (159).

Vorkommen:

beim bakt. Abbau von N (15, 159), beim Abbau von N durch Tabaksamenbakterien (43), s. a. (163a).

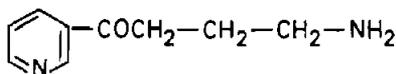
Synthese: (163).



Charakt.: Monohydrat, F 166—167 (164).

Synthese: (164).

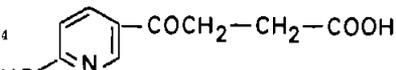
52. 3-Pyridyl- ω -amino-propylketon
Cc1ccc(CCCN)cn1
 $C_9H_{12}N_2O$



Vorkommen:

durch spontane Hydrolyse von Myosmin in W (37), ist eventuell identisch mit Nr. 38.

53. 3-Succinoyl-6-hydroxy-pyridin
Cc1ccc(C(=O)CC(=O)O)c(O)n1
 $C_8H_8NO_4$



Charakt.:

Farbl. Krist.; F 288 (15), 286—287 (Z) (43).

Salze: Oxim 210—211 (15).

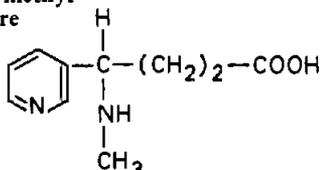
UV-Absorption:

Max. 298 in 95% Äthanol
Min. 244 in 95% Äthanol (15).

Vorkommen:

beim bakt. Abbau von N (15, 43, 159, 165), beim bakt. Abbau von Nornikotin (15).

54. γ (3-Pyridyl)- γ -methylaminobuttersäure
Cc1ccc(C(CN)CC(=O)O)n1
 $C_{10}H_{14}N_2O_2$



Charakt.:

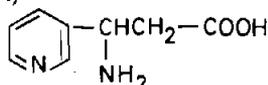
F 132—133 (164); gibt mit BrCN eine rote Farbe (111), ungefähre $[\alpha]_D + 17$.

Vorkommen:

N-Stoffwechsel beim Hund (166), mögl. Produkt beim Abbau von N durch Leber (162).

Synthese: s. (164).

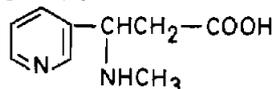
55. β -Amino- β (3-pyridyl)-propionsäure
Cc1ccc(C(CN)CC(=O)O)n1
 $C_8H_{10}N_2O_2$



Charakt.: F 206, gibt mit BrCN eine rote Farbe (163).

Synthese: s. (163).

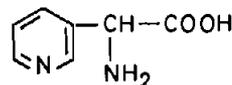
56. β -Methylamino- β (3-pyridyl)-propionsäure
Cc1ccc(C(CN)CC(=O)O)n1
 $C_8H_{12}N_2O_2$



Charakt.: F 171—171,5, gibt mit BrCN eine rote Farbe (163).

Synthese: s. (163).

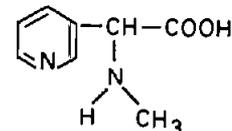
57. 2-Amino-3-pyridin-essigsäure
Cc1ccc(N)cc1C(=O)O
 $C_7H_8N_2O_2$



Charakt.: gibt mit BrCN eine rote Farbe (167).

Vorkommen: mögl. Produkt beim Abbau von N durch Leber (162).

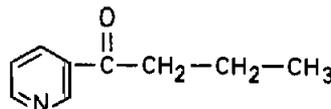
58. 2-Methylamino-3-pyridinessigsäure
Cc1ccc(NC)cc1C(=O)O
 $C_8H_9N_2O_2$



Vorkommen: mögl. Abbauprodukt beim N-Stoffwechsel in der Leber (162).

59. 3-Pyridyl-n-propylketon
CCC(=O)Cc1cccnc1
 $C_9H_{11}NO$

Charakt.:



Farbl. Flüssigkeit; Kp 95—98 (168); n_D^{20} 1,5136 (168).

Salze:

Phenylhydrazon, F 129—130 (169), weiße Blättchen (Äthylacetat) (169).

Semicarbazon, F 169—170 (169).

2,4-Dinitrophenylhydrazon (A), orangefarbene Nadeln, F 153—154 (168).

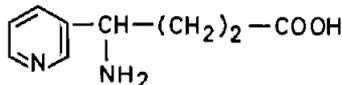
Pikrat, gelbe Krist. (A), F 103—104 (168).

Vorkommen:

beim Abbau von N durch Tabaksamenbakterien (43), nach (15) kein Intermediärprodukt beim bakt. Abbau von N.

Synthese: (168, 169).

60. 4-Amino-3-pyridin-buttersäure
Cc1ccc(N)cc1CC(=O)O
 $C_8H_{12}N_2O_2$



Vorkommen:

mögl. Produkt beim Abbau von N durch Leber (162).

61. 3-Butylpyridin, (β -Butylpyridin)
CCCCc1cccnc1
 $C_9H_{13}N$

BZ 20, I 88

Charakt.:

Angenehm riechendes Öl; unl. in W, lösl. in org. Lösungsmitteln; Kp_{0,5} 38—39 (168); Kp 205—208;

D_4^{20} 0,9797; n_D^{20} 1,4909 (168).

Salze:

Hydrochlorid, $C_9H_{13}N + HCl$, Krist. (W); F 126; stark hydr.; ll. in W, lösl. in A u. Ace, unl. in Ae.

Goldsalz, $C_9H_{13}N + AuCl_3$, Krist. F 95; lösl. in A u. Ace, schwerl. in Ae., unl. in W.

Platinsalz, $2C_9H_{13}N + 2HCl + PtCl_4$, Krist. F 187—188 (Z); unl. in W u. Ae, lösl. in A.

Pikrat, gelbe Nadeln, F 89—90, unl. in Ae, schwerl. in W, ll. in A.

Vorkommen:

mögl. Produkt beim Abbau von N durch Leber (162).

Synthese:

aus 3-(δ -Methylamino- α -butenyl)-pyridin (169, 170).

62. 3-Pyridylmethylketon C_7H_7NO

Charakt.: Kp 217—220 (169).

Salze:

Pikrat, F 130 (128).

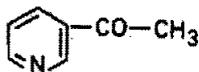
Mercurichlorid, F 161.

Oxim, F 113 (169).

Vorkommen:

im Tabak (1), beim Abbau von N durch Tabak-samenbakterien (52), nach (15) kein Intermediärprodukt beim bakt. Abbau von N.

Synthese: (169).

A, Ae; in Bzl; F—42; kp 115,3; D_4^{25} 0,9772, D_4^{21} 0,9808(12); n_D^{21} 1,50919, $n_D^{17,3}$ 1,5107 (12).

Salze:

Hydrochlorid, F 82, K 218—219; l. in W, A, Chlor., unl. in Ae.

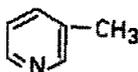
Sulfat (Anhydropyridin-Schwefelsäure) (C_5H_5N) + $SO_3 \cdot O^-$, F 155.Quecksilberchloridsalz, $C_5H_5N \cdot HgCl_2$, F 178 (12) schwerl. in W.

Pikrat, F 164 (12), 165—166.

Goldsalz, F 329.

Platinsalz, F 242.

Vorkommen: im Rauch (103).

63. 3-Picolin,(3-Methylpyridin,
 β -Picolin) C_6H_7N 

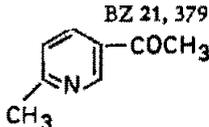
BZ 20, 239

Charakt.:

Farbl., süßlich riechende Flüssigkeit; ll. in W, A, Ae;

Kp 143,5, D_4^{15} 0,9613; n_D^{24} 1,50432.

Vorkommen: im Tabakrauch (171).

**64. 3-Acetylpyridin,
(Methyl-3-pyridinketon,
 β -Acetylpyridin)** C_8H_9NO 

BZ 21, 379

Charakt.:

Flüssigkeit; F 13—14; ll. in W, A u. Ae; Kp 90—92 220.

Salze:

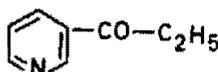
Hydrochlorid, Krist. (A); F 176—176,5.

Mercurichlorid, F 158.

UV-Absorption:

Max. 264 in 0,25 n HCl
223 in 0,25 n HCl
267 in 0,002 n NaOH
230 in 0,002 n NaOH (21).
228 in 95% Äthanol
267 in 95% Äthanol (163).Min. 241 in 0,25 n HCl
252 in 0,002 n NaOH
211 in 0,25 n HCl
212 in 0,002 n NaOH (21).
250 in 95% Äthanol (163).

Vorkommen: im Tabak (21).

**65. Äthyl- β -pyridylketon,
(3-Pyridyläthylketon,
 β -Pyridyläthylketon)** C_8H_9NO 

BZ 21, 280

Charakt.:

Hellgelbe Flüssigkeit von charakt. Geruch; ll. in A u. Ae; Kp 232 (12).

Salze:

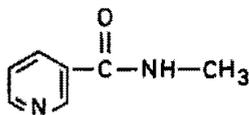
Quecksilbersalz, F 130.

Pikronolat, F 159.

Oxim, 115 (12).

Vorkommen: im Rauch (172).

Synthese: (173).

66. N-Methylnicotinamid $C_7H_9N_2O$ 

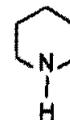
Vorkommen: beim Abbau von N durch Tabaksamenbakterien (174).

67. Pyridin C_5H_5N 

BZ 20, 181

Charakt.:

Farbl. hydr. Flüssigkeit; flüchtig mit Dampf; ll. in W,

68. Piperidin $C_5H_{11}N$ 

BZ 20, 6

Charakt.:

Farbl. Flüssigkeit; charakt. riechend; Kp 106,3; F —9;

 D_4^{20} 0,8622; n_D^{20} 1,4534, $n_D^{8,7}$ 1,4535 (12); ll. in W, A, Ae, Bzl. u. Chlor.

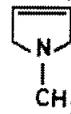
Salze:

Hydrochlorid, $C_5H_{11}N \cdot HCl$, rhomb. Prismen (A); F 247, 243 (12); ll. in W u. A.Nitrat, $C_5H_{11}N \cdot HNO_3$, hydr. Platten, Kp₁₈ subl. 75; F 110; ll. in W, A u. Ae.Bitartrat, $C_5H_{11}N \cdot C_4H_4O_6$, Krist. ll. in W.Aurichlorid, $C_5H_{11}N \cdot HAuCl_4$, gelbe Krist. F 219;Platindchlorid ($C_5H_{11}N$)₂ · $HaPtCl_6$, gelbe monokline Prismen (W); F 201—202; (12); ll. in W; wenig lösl. in A.Pikrat, $C_5H_{11}N \cdot C_6H_5O_7Na_3$, gelbe Nadeln (W od. A), F 150 (Z). ll. in Acé, Essigester u. heißem W.

N-Benzoylpiperidin, lange Nadeln, F 44—48.

Pikronolat, F 248 (12).

Vorkommen: im Tabak (129).

**69. N-Methylpyrrolin,
(1-Methyl- Δ^2 -pyrrolin)** C_5H_9N 

BZ 20, 133, II 67

Charakt.:

Unangenehm ammoniakalisch riechendes Öl, Kp 80 (12); flüchtig mit Dampf; ll. in W.

Salze:

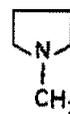
Goldsalz, F 191 (12).

Pikronolat, gelbe Prismen, F 222 (Z) (12).

Platinsalz, $2C_5H_9N + 2HCl + PtCl_4$, orangegelbe Kristalle, rhombisch bipyramidal, ll. in W.

Vorkommen: im Tabak (175).

Synthese: aus N-Methylpyrrol (176).

70. N-Methylpyrrolidin $C_5H_{11}N$ 

BZ 20, 4

Charakt.:

Leicht bewegliche Flüssigkeit von intensivem Geruch nach Piperidin; ll. in W; sehr leicht flüchtig mit Ätherdampf (1, 177); Kp 78,5—79 (korr) (178);

 D_4^{15} 0,7822 (178) D_4^{20} 0,8399 (179); n_D^{20} 1,14480 (179).

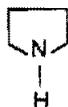
Salze:

Hydrochlorid, Nadeln, zerfl. (178).
Goldsalz, $C_5H_{11}N + HCl + AuCl_3$, gelbe Nadeln oder Blättchen, F 218, schwerl. in W (180).
Quecksilberchlorid-Doppelsalz, Krist.; F 213—214 (178).
Platinsalz, $2C_5H_{11}N + 2HCl + PtCl_4$, Nadeln (A), F 220 (Z) (178), F 233 (180).
Pikrat, $C_5H_{11}N + C_6H_3O_7N$, goldgelbe Blättchen (A); Nadeln (A, Ace); F 218 (181, 182), F 221 (178), F 225 (korr.) (Z) (177); schwerl. in A (178).

Vorkommen: im Tabak (1, 13).

Synthese: (181, 183).

71. Pyrrolidin
 C_4H_9N



BZ 20, 4, I 3, II 3

Charakt.:

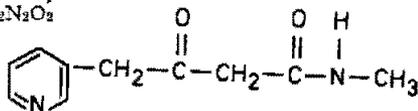
Flüchtig mit Dampf; ll. in W; riecht intensiv wie Piperidin; Kp 88; D^{20}_4 0,8520 (12), D^0 0,879, D 0,871 (9, 184).

Salze:

Goldsalz, F 206 (Z), schwerl. in W.
Platinsalz, F 200 (Z), ll. in W.
Pikrat, F 112, bernsteingelbe Säulen (12).

Vorkommen: im Tabak (175).

72. γ -(3-Pyridyl)- β -oxo-N-methylbutyramid
 $C_{10}H_{12}N_2O_2$



Charakt.:

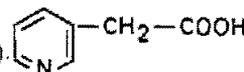
Kristalle, F 114—116 (Bzl) optisch inaktiv, gibt positiven Enoltest mit Pikrinsäure.

Vorkommen: beim Abbau von N im Organismus (188).

73, 74, 75 Nikotinmonomethojodid, Nikotiniso-methojodid und Nikotindimethojodid s. (3, 121, 175, 185).

Nur Nikotinmonomethojodid zeigt neurozirkulatorische nikotinähnliche pharmakologische Wirkungen (185 a).

76. 3-Pyridylelessigsäure
 $C_7H_7NO_2$



Charakt.: Öl, F 144—146 (189).

Salze:

Pikrat, F 167—168 (189).

Vorkommen: als Abbauprodukt des Nikotins im Säugtierorganismus (189).

Synthese: (190).

LITERATUR ZU TABELLE 12

1. Kuffner, F., Schick, K., und Böhn, H.: Monatsh. Chem. 87, 749 (1956).
2. Frankenburg, W. G., und Gottscho, A. M.: Ind. Eng. Chem. 44, 301 (1952).
3. Williams, R. T.: Detoxication Mechanisms. London 1959, S. 545 ff.
4. Steinberg, R. A., and Tso, T. C.: Ann. Rev. Plant Physiol. 9, 151 (1958).
5. Mothes, K., Ann. Rev. Plant Physiol. 6, 393 (1955).
6. Egri, L.: Fachl. Mittl. Österr. Tabakregie I (1958).
7. Griffith, Th., Hellman, K. P., and Byerrum, R. U.: J. biol. Chem. 235, 800 (1960).
8. Henry, T. A.: The plant alkaloids, London 1949, S. 804 ff.
9. Dawson, R. F.: Ann. Rev. Biochem. 16, 541 (1948).
10. Boit, H. G.: Fortschritte der Alkaloidchemie seit 1933. Berlin 1950.
11. Guggenheim, M.: Die biogenen Amine, Basel 1951, S. 619.
12. Späth, E., und Kuffner, F.: in Fortschritte der Chemie org. Naturstoffe, Wien 1939, S. 248 ff.
13. Marion, L.: in Manske und Holmes: „The alkaloids“, New York 1950, S. 228 ff.
14. Hudson, C. S.: Z. phys. Chem. 47, 113 (1904).
15. Wada, E.: Arch. Biochem. 72, 145 (1957).
16. Stoll, A., und Jucker, E., in Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, München, Berlin, 1953, Bd. 3, S. 206.
17. Ratz, F.: Monatsh. Chem. 26, 1246 (1905).
18. Lowry, T. M., and Lloyd, W. V.: J. chem. Soc. 1929, 1771.
19. Landolt, H.: Ann. Chemie 189, 323 (1877).
20. Chattaway, F. D., and Parkes, G. D.: J. chem. Soc. 1929, 1314.
- 20a. Poethke, W., Gebert, P., und Müller, E.: Pharm. Zentralhalle 100, 321 (1961).
- 20b. Craciun, A.: Studdi Cerc. Sti. Chim. Iasi 8, 101 (1957).
21. Tso, T. C., and Jeffrey, R. N.: Arch. Biochem. 43, 269 (1953).
22. Sinclair, D. A., and Hicks, C. S.: Austr. J. exp. Biol. Med. 25, 187 (1947).
23. Hucker, H. B., Gillette, J. R., and Brodie, B. B.: J. pharmacol. exp. Therap. 129, 94 (1960).
24. Marion, L.: Can. J. Res. B. 17, 21 (1939).

25. Manske, R. H. F., and Marion, L.: *Can. J. Res. B.* 20, 88 (1942).
26. Manske, R. H. F., and Marion, L.: *Can. J. Res. B.* 20, 87 (1942).
27. Marion, L., and Manske, R. H. F.: *Can. J. Res. B.* 22, 1 (1944).
28. Marion, L., and Manske, R. H. F.: *Can. J. Res. B.* 22, 137 (1944).
29. Manske, R. H. F., and Marion, L.: *Can. J. Res. B.* 24, 57 (1946).
30. Marion, L., and Manske, R. H. F.: *Can. J. Res. B.* 24, 63 (1946).
31. Marion, L.: *Can. J. Res. B.* 23, 163 (1945).
- 31.a. Fikenscher, L. N.: *Pharm. Weekblad.* 93, 932 (1958).
- 31.b. Paris, R. R., et Frigot, P.: *C. R. Acad. Sc.* 248, 1489 (1959).
- 31.c. Manstie, R. H.: *Chem. and Industry* 1961, 1420.
32. Mothes, K., und Romeike, A.: *Biol. Zbl.* 70, 97 (1951).
33. Schmid, H., und Serrano, M.: *Experientia* 6, 311 (1948).
34. Tso, T. C., and Jeffrey, R. M.: *Plant Physiol.* 31, 433 (1956).
35. Preobraschensky, W.: *Ber.* 9, 1024 (1876).
36. Siebold, L., and Bradbury, T.: *Pharm. J. Trans.* III, 12, 326 (1881); *zit. b. Jahns, E.: Arch. Pharm.* 225, 479 (1887).
37. Haines, P. G., Eisner, A., and Woodward, C. F.: *J. Amer. Chem. Soc.* 67, 1258 (1945).
- 37a. Hellmann, H., und Dieterich, D.: *Angew. Chem.* 74, 78 (1962).
- 37b. Lukes R., und Cervinka, O.: *Coll. Travaux Chim. Tschéchosl.* 26, 1893 (1961).
- 37c. Cervinka, O.: *Coll. Chem. Comm.* 26, 1893 (1961).
38. Pictet, A., und Rotschy, A.: *Ber.* 37, 1232 (1904).
39. Löffler, K., und Kober, S.: *Ber.* 42, 3436 (1909).
40. Pictet, A., und Rotschy, A.: *Ber.* 33, 235 (1900).
41. Späth, E., Hicks, C. S., and Zajic, E.: *Ber.* 68, 1388 (1935).
42. Hochstein, L. I., and Rittenberg, S. C.: *J. biol. Chem.* 234, 156 (1959).
43. Frankenburg, W. G., und Vaitekunas, A. A.: *Arch. Biochem.* 58, 509 (1955).
44. Eberwein, H.: *Diss. München* 1960.
- 44a. Decker, K., Eberwein, H., Gries, F. A., und Brühmüller, M.: *Biochem. Z.* 334, 227 (1961).
45. Tschitschibabin, A. E., and Krissanow, A. W.: *Ber.* 57, 1163 (1924).
46. Buchholz, J.: *russ. phys.-chem. Ges.* 50, 551; *Chem. Zbl.* III, 1023 (1923).
47. Pinner, A., und Wolffenstein, R.: *Ber.* 24, 63 (1891).
48. Pinner, A.: *Arch. Pharm.* 231, 390 (1893).
49. Auerbach, M., und Wolffenstein, R.: *Ber.* 34, 2412 (1901).
50. Wada, E., Kisaki, T., and Saito, K.: *Arch. Biochem.* 79, 124, (1959).
51. Pinner, A., und Wolffenstein, R.: *Ber.* 25, 1928 (1892).
52. Frankenburg, W. G., and Gottscho, A. M.: *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 5728 (1955).
53. Schöllner, R.: *Fachl. Mitt. Österr. Tabakregie* 1931, 2, S. 7.
54. Schindler, K.: *Diss.* 1937, ETH Zürich.
55. Bizard, G.: *Thérapie* 11, 1109, (1956).
- 55a. Johnson, A. W., King, T. J., and Turner, J. R.: *J. chem. Soc.* 1958, 3230.
56. Pinner, A.: *Ber.* 27, 1059 (1894).
57. Pinner, A.: *Arch. Pharm.* 233, 590 (1895).
58. Maass, E., und Hildebrandt, A.: *Ber.* 39, 3698 (1906).
59. La Forge, F. B.: *J. Amer. Chem. Soc.* 50, 2484 (1928).
60. Brühl, J. W.: *Z. physik. Chem.* 16, 218 (1896).
61. Maass, E., und Zabinski, K.: *Ber.* 47, 1164 (1919).
62. Wahl, R.: *Tabakforschung, Sonderheft* 1953, S. 36.
63. Späth, E., und Bodenberger, G.: *Ber.* 77, 365 (1944).
64. Pyriki, C.: *Pharm. Zhalle* 93, 171 (1954).
- 64a. Kiseki, T., and Tamaki, E.: *Arch. Biochem.* 92, 351 (1961).
65. Wenusch, A.: *Pharm. Zhalle* 77, 141 (1936).
66. Yamamoto, I., et al.: *Nara Igaku Zasshi* 8, 69 (1957).
67. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., Wingfield, H. N. jr., and Dewey, L. J.: *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 1634 (1958).

68. Craig, L. C.: *J. Amer. Chem. Soc.* 55, 2854 (1933).
69. Ehrenstein, M.: *Arch. Pharm.* 269, 627 (1931).
70. Hicks, C. S.: *Arch. intern. pharmacodyn.* 51, 335 (1935).
71. Späth, E., und Keszler, F.: *Ber.* 70, 704 (1937).
72. Hicks, C. S.: *Austr. J. exp. Biol. Med. Sci.* 14, 39 (1936).
73. Pictet, A.: *Ber.* 33, 2356 (1900).
74. Pictet, A.: *Compt. rend.* 137, 862 (1903).
75. Blau, F.: *Ber.* 27, 2537 (1894).
76. Späth, E., und Kuffner, F.: *Ber.* 68, 497 (1935).
77. Wibaut, J. P., und Overhoff, J.: *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* 47, 935 (1928).
78. Eddy, C. R., and Eisner, A.: *Analyt. Chem.* 26, 1428 (1954).
79. Wenusch, A.: *Biochem. Z.* 275, 361 (1935).
80. Späth, E., und Zajic, E.: *Ber.* 68, 1667 (1935).
81. Späth, E., und Keszler, F.: *Ber.* 70, 2450 (1937).
82. Takeuchi, M.: *Fol. pharmacol. japon.* 51, 62 (1955).
83. Werle, E., und Koebke, K.: *J. Lieb. Ann.* 562, 60 (1948).
84. Pictet, A.: *Arch. Pharm.* 244, 386 (1906).
85. Wibaut, J. P., and Hackmann, J. Th.: *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* 51, 1159 (1932).
86. Haines, P. G., and Eisner, A.: *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1719 (1950).
87. Pictet, A., und Crépieux, B.: *Ber.* 31, 2020 (1898).
88. Pictet, A., und Crépieux, B.: *Ber.* 28, 1909 (1895).
89. Orechow, A., und Menschikow, G.: *Ber.* 64, 267 (1931).
90. Sokolov, A. G.: *Trans. Sci. Inst. Fertilizer Insectofungicides USSR.* Nr. 135, 51 (1959); ref. *Chem. Abstr.* 34, 6016 (1940).
91. Udowenko, W. W., und Wwedenskaja, L. A.: *J. allgem. Chemie (russ.)* 23, 1934 (1953).
92. Udowenko, W. W., und Wwedenskaja, L. A.: *J. allgem. Chemie (russ.)* 23, 1931 (1953).
93. Orechhoff, A.: *Compt. rend.* 189, 945 (1929).
94. Haag, H. B.: *J. pharm. exp. Therap.* 48, 95 (1933).
95. Schmid, E., und Knauff, H.-G.: *Arch. exp. Path. Pharm.* 222, 330 (1954).
96. Smith, C. R.: *J. Amer. Chem. Soc.* 53, 277 (1931).
97. Späth, E., und Mamoli, L.: *Ber.* 69, 1082 (1936).
98. Späth, E., und Keszler, F.: *Ber.* 70, 70 (1937).
99. Orechhoff, A., und Norkina, S.: *Khim. Farm. Prom.* 1932, 407; ref. *Chem. Abstr.* 27, 3477 (1933).
100. Orechhoff, A., und Norkina, S.: *Ber.* 65, 724 (1932).
101. Katznelson, M. M., und Kabatschnik, M. J.: *Ber.* 68, 1247 (1935).
102. Späth, E., und Keszler, F.: *Ber.* 70, 239 (1937).
103. Wenusch, A., und Schöller, R.: *Fachl. Mitt. Osterr. Tabakregie* 1933/III.
104. Späth, E., und Bretschneider, H.: *Ber.* 61, 327 (1928).
105. Woodward, C. F., Eisner, A., and Haines, P. G.: *J. Amer. Chem. Soc.* 66, 911 (1944).
106. Stein, Maria-Luise, und Burger, A.: *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 154 (1937).
107. Ambrose, F., and De Eds, A. M.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 63, 423 (1946).
108. Wibaut, J. P., and Beyerman, H. C.: *Recueil. Trav. Chim. Pays-Bas* 70, 977 (1951).
109. Frankenburg, W. G., Gottscho, A. M., and Vaitekunas, A. A.: *Abstract of papers, Tobacco Chemists Res. Conf. Oct. 6-7, 1955, Raleigh N. C.*
110. Lamberts, B. L., Byerrum, R. U.: *J. biol. Chem.* 233, 939 (1958).
111. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., and Bowman, E. R.: *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 6597 (1958).
112. Pinner, A.: *Ber.* 26, 297 (1893).
113. Bowman, E. R., Turnbull, L. B., and McKennis, H. jr.: *J. pharm. exp. Therap.* 127, 92 (1959).
114. Frankenburg, W. G., and Vaitekunas, A. A.: *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 149 (1957).
115. Hucker, H. B., Gillette, J. R., and Brodie, B. B.: *Nature* 183, 47 (1959).
116. Frankenburg, W. G., Gottscho, A. M., and Vaitekunas, A. A.: *Proc. Internat. Sci. Cong. on Tobacco* 2, 419 (1955).
117. Quin, L. D.: *Tobacco Chemists Res. Confer. Durham N. C.* 1958.
118. Pinner, A.: *Ber.* 25, 2807 (1892).

119. Bowman, E. R., Kennedy, H. G. jr., Wada, E., and McKennis, H. jr.: 21. Int. Congr. of Physiol. Sciences, Buenos Aires, 9.—15. Aug. 1959; Abstr. of Comm. S. 41.
120. Kuffner, F., und Kaiser, E.: *Monatsh. Chemie* 85, 896 (1954).
121. Pictet, A., und Rotschy, A.: *Ber.* 34, 696 (1901).
122. Noga, E.: *Fachl. Mitt. Österr. Tabakregie* 1914/I.
123. Späth, E., Wibaut, J. P., und Keszler, F.: *Ber.* 71, 103 (1938).
124. Späth, E., und Bienietzki: *Ber.* 72, 1811 (1939).
125. Blau, F.: *Ber.* 24, 326 (1891).
126. Blau, F.: *Monatsh. Chemie* 13, 330 (1892).
127. Skraup, ZD., H., und Vortmann: *Monatsh. Chemie* 3, 599 (1882).
128. Frankenburg, W. G., Gottscho, A. M., Mayand, Edith Woolever, and Tso, T. C.: *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 4309 (1952).
129. Späth, E., und Zajic, E.: *Ber.* 69, 2448 (1936).
130. Schölller, R.: *Fachl. Mitt. Österr. Tabakregie* 1936/III.
131. Wenusch, A., und Schölller, R.: *Fachl. Mitt. Österr. Tabakregie* 1935/III.
132. Wenusch, A., und Schölller, R.: *Fachl. Mitt. Österr. Tabakregie* 1936/I.
133. Weidel: *Ber.* 12, 2004 (1879).
134. Suzuki, U., Shimamura, T., und Otake, S.: *Biochem. Z.* 43, 99 (1912).
135. Ladenburg: *Liebigs Ann.* 301, 152 (1898).
136. Scheiber, J., und Knothe, M.: *Ber.* 45, 2258 (1912).
137. Camps, R.: *Arch. Pharm.* 240, 353 (1902).
138. Ciamician, G., und Silber, P.: *Ber.* 48, 182 (1915).
139. Vickery, B. H.: *J. biol. Chem.* 68, 590 (1926).
140. Späth, E., und Spitzer, H.: *Ber.* 59, 1482 (1926).
141. Winterstein, E., und Weinhagen, A. B.: *Z. phys. Chem.* 100, 174 (1917).
142. Weidel: *Liebigs Ann.* 165, 333 (1873).
143. Laiblin: *Liebigs Ann.* 196, 148 (1879).
144. Kaas, K.: *Monatsh. Chemie* 23, 686 (1902).
145. Oechsner de Coninck: *Bull. Chim. Soc. France* 42, 100 (1927).
146. Ladenburg: *Liebigs Ann.* 196, 145 (1879).
147. Ditscheiner: *Liebigs Ann.* 165, 339 (1873).
148. Arzruni: *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* 1, 125 (1881).
149. Jander: *Z. f. Krystallographie u. Min.* 20, 248 (1884).
150. Drummond, J. C., und Funk, C.: *Biochem. J.* 8, 604 (1914).
151. Claus und Pychlau: *J. prakt. Ch.* 47, 416 (1893).
152. McElvain, S. M., and Adams, R.: *J. Am. Chem. Soc.* 45, 2743 (1923).
153. Jahns: *Ber.* 20, 2842 (1887).
154. Skraup, ZD. H., und Cobenzl, A.: *Monatsh. Chemie* 4, 454 (1883).
155. Pictet, A., und Sussdorf, G.: *Arch. Sc. phys. nat. Genève* 5, 113 (1898); *ref. Chem. Zbl. I.* 677 (1898).
156. Drummond, J. C.: *Biochem. J.* 12, 1822 (1918).
157. Pechmann, H. v., und Welsh, W.: *Ber.* 17, 2391 (1884).
158. Truhaut, R., et de Clercq, Monique: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 41, 1693 (1959).
159. Wada, E., and Yamasaki, K.: *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 155 (1954).
160. Wada, E., and Yamasaki, K.: *Science* 117, 152 (1953).
161. Hochstein, L. I., and Rittenberg, S. C.: *J. biol. Chem.* 235, 793 (1960).
- 161a. Gries, F. A., Decker, K., und Brühmüller, Margarethe: *Z. physiol. Chem.* 325, 229 (1961).
162. Larson, P. S., Haag, H. B., and Finnegan, J. K.: *J. pharmacol. exp. Therap.* 86, 239 (1946).
163. Castle, R. N., and Burger, A.: *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Edit.* 93, 163 (1954).
- 163a. Kuffner, F., und Kallina, D.: *Monatsh. Chemie* 89, 270 (1958).
164. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., Wingfield, H. N. jr., and Dewey, L. J.: *Amer. Chem. Soc.* 80, 1634 (1958).
165. Tabuchi, T.: *J. Agr. Chem. Soc. Japan* 29, 222 (1955).
166. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., and Bowman, E. R.: *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 6342 (1957).

167. Larson, P. S.: *Indust. Eng. Chem.* 44, 279 (1952).
168. Frank, R. L., and Weatherbee, C.: *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 3482 (1948).
169. La Forge, F. B.: *J. Amer. Chem. Soc.* 50, 2477 (1928).
170. Maas, E., und Zablinki, K.: *Ber.* 47, 1168 (1914).
171. Onishi, I.: in *Actes du Deuxième Congrès Scientif. internat. du Tabac, Brüssel 1958*, 553.
172. Schöller, R.: *Fachl. Mitt. Österr. Tabakregie* 135/III.
173. Engler, C.: *Ber.* 24, 2539 (1891).
174. Frankenburg, W. G., Gottscho, A. M., Vaitekunas, A. A., and Zacharias, R. M.: *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 5730 (1955).
175. Pictet, A., und Court, G.: *Ber.* 40, 3771 (1907).
176. Ciamician, G.: *Gazz. Chim. Ital.* 15, 489.
177. Wibaut, J. P.: *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 44, 1103 (1925).
178. Löffler, K., und Freytag, K.: *Ber.* 42, 3429 (1909).
179. Zelinsky, N. I., und Jurjew, J. K.: *Ber.* 62, 2589 (1929).
180. Liebermann und Cybulsky: *Ber.* 28, 582 (1895).
181. Pictet, A.: *Ber.* 38, 1951 (1909).
182. Ciamician, G., und Piccini, A.: *Ber.* 30, 1791 (1897).
183. Braun, J. v.: *Ber.* 49, 971 (1916).
184. Petersen: *Ber.* 21, 291 (1888).
185. Barlow, R. B., and Dobson, N. A.: *J. Pharm.* 7, 27 (1955).
- 185a. Shimamoto, K.: *Nippon Yaku. Zasshi* 54, 1283 (1958).
186. Wada, E., Ihida, M., und Kisaki, T.: *Sci. Pap. Cent. Res. Inst. Japan Monopoly Corp.* 102, 20 (1960).
187. Quin, L. D.: *J. org. Chem.* 24, 914 (1959).
188. McKennis, H. jr., Bowman, E. R., and Turnbull, L. B.: *J. Amer. chem. Soc.* 82, 3974 (1960).
189. McKennis, H. jr., Bowman, E. R., and Turnbull, L. B.: *Proc. Soc. exper. Biol.* 107, 145 (1961).
190. Malon, R. L., Dean, P.: *J. Amer. chem. Soc.* 69, 1797 (1947).

INHALTSSTOFFE DES TABAKRAUCHES

Vorbemerkungen

Im Tabakrauch, sowohl in der gasförmigen als auch in der Aerosol-Phase, wurde bisher eine sehr große Anzahl von Substanzen nachgewiesen, die den verschiedensten Stoffklassen angehören. Sie kommen entweder primär in der Tabakpflanze vor oder werden bei der fabrikatorischen Behandlung dem Tabak zugefügt und können im Rauch unverändert oder in Form von Zersetzungsprodukten auftreten. Der Rauch enthält auch Stoffe, die in der Glut- oder in der Destillationszone des brennenden Tabaks gebildet werden.

Als Grundlage für diese Tabelle, die über 200 verschiedene Stoffe umfaßt, diente eine von Kosak 1954 (1) veröffentlichte Übersicht, die ca. 70 Einzelsubstanzen enthielt.

Die Gesichtspunkte, die für die Aufstellung der Kosakschen Tabelle maßgebend waren, wurden z. T. auch hier beibehalten.

Die Vielzahl der Methoden und die verschiedenartigen Interessen der Untersucher stellen eine gewisse Grenze für die Zuverlässigkeit der Befunde in Hinsicht auf die Zusammensetzung des Tabakrauches dar. Es bestehen große Unterschiede in bezug auf die benutzten Hilfsmittel, z. B. der Rauchmaschine, Frequenz, Dauer und Volumen der einzelnen Züge und Feuchtigkeitsgehalt des Tabaks. So wurde von Kobashi und Mitarbeiter (2-7) festgestellt, daß die in den Zigarettenrauch übergehende Nikotinmenge von der Zahl der Züge, in gewissen Grenzen auch von der Feuchtigkeit des Tabaks abhängt, dagegen kaum von der Verbrennungstemperatur, von der Tabakmischung oder von dem Vorliegen des Nikotins als freie Base oder als Tartrat, auch hängt die Menge des in den Rauch übergehenden Nikotins von dem Vorhandensein anorganischer Salze im Tabak ab, sie kann verringert werden durch Zufügung anorganischer Salze, besonders von Magnesiumsalzen.

Bei Zigarren geht weniger Nikotin pro Zugvolumen und Tabakquerschnitt in den Rauch über als bei Zigaretten (8).

Gewisse Unterschiede in der quantitativen Zusammensetzung des Rauches ergeben sich auch als Folge der sehr verschiedenen „Techniken“ des Rauchens (9).

Andere Unterschiede in der Untersuchungsmethodik sind bedeutsamer; es scheint, daß nicht bei allen Untersuchungen aller Rauch aufgefangen worden ist. Die verwendeten Sammelvorrichtungen haben wahrscheinlich eher Dämpfe als Aerosole aufgefangen. Dazu kommt, daß die verschiedensten Sorten Tabak benutzt worden sind, die wiederum auf ganz verschiedene Weise fermentiert worden waren und entweder in Form von Zigaretten oder Zigarren oder auch in Pfeifen abgeraucht wurden. Die Unterschiede in der Natur des vorgelegten Materials können zum Auftreten oder Fehlen einer speziellen Komponente führen, wie Wenuschi (10) bezüglich gewisser Alkaloide festgestellt hat. Es scheint aber doch, daß stets die gleichen Substanzen im Rauch aller Tabake unabhängig von der Provenienz vorkommen. Auch muß berücksichtigt werden, daß als Folge der Wandlungen in der Behandlung des Tabaks, ferner der Anwendung neuartiger Pflanzenschutzmittel und sonstiger Einflüsse, neuere Angaben über Rauchinhaltsstoffe gegenüber älteren Differenzen aufweisen können, auch wenn sie nicht methodisch bedingt sind; z. B. stieg der Arsen (As_2O_3)-Gehalt in amerikanischen Zigaretten in den letzten 25 Jahren um 200-600% an und beträgt heute 42-52 γ/g Tabak (11). Aus diesen Gründen enthält die Tabelle 13 keine quantitativen Angaben.

Ausführliche Angaben über die Literatur in bezug auf die Zusammensetzung des Tabakrauchs würde den Rahmen dieser Tabelle überschreiten. Auf einige neuere Literaturstellen sei aber hingewiesen: Übersichten (12-16), Vergleich zwischen der Zusammensetzung des Rauchs verschiedener Tabaktypen (17, 18), Zusammensetzung des Tabakrauchs von Tabak, der unter verschiedenen Bedingungen fermentiert wurde (19), Beziehungen zwischen Tabakqualität und freiem Nikotin im Rauch (17), Methode zur Schnelltestung cancerogener Substanzen (20), Methode zur Bestimmung von 3,4-Benzopyren in Tabakrauchkondensaten (21), eventuelle biologische Wirkungen elektrisch geladener Teilchen im Tabakrauch (22), Verhalten von Oxynikotin beim Verrauchen von Zigaretten (23), natürliche Radioaktivität in Tabak und Tabakrauch (24), Nachweis und Bestimmung von Substanzen aus

der Zersetzung von Zinkäthylenbisdithiocarbamat (25, 26), Hemmung der Bildung von 3,4-Benzopyren im Cigarettenrauch (27), Bestimmung von Feuchtigkeit im Cigarettenrauch (28, 29). In neuerer Zeit hat sich die Gaschromatographie als geeignete Methode erwiesen, Tabakrauchinhaltsstoffe zu bestimmen, s. dazu (30, 31, 32).

Über Beziehungen zwischen der chemischen Zusammensetzung des Tabakrauches und den Merkmalen des Rauches s. *Pyriki* (33). Über die Zuführung von Drogen durch Cigarettenrauch s. (34). Zur Beurteilung der chemischen Zusammensetzung von Tabakteeren (49).

ERKLÄRUNG DER BUCHSTABENZEICHEN

- | | |
|---|---|
| <p>a = diese Alkohole sind nicht Bestandteile des Tabaks an sich, sondern sind als Feuchthalter (humectants) zugefügt worden.</p> <p>b = nach (35) liegt wenigstens ein Teil des Nikotins als Salz von organischen Säuren im Rauch vor.</p> <p>c = diese mehrkernigen Kohlenwasserstoffe wurden nicht einwandfrei identifiziert. Andere Untersucher, die besonders nach diesen Stoffen fahndeten, haben sie nicht angetroffen (36, 37).</p> <p>d = Arsen liegt wahrscheinlich als As_2O_3 (38) vor.</p> <p>e = relativ wenige der Literaturstellen vor 1918 sind hier angegeben, da die älteren Arbeiten auf diesem Gebiet durch <i>Kissling</i> (39) sehr gut zusammengefaßt worden sind.</p> | <p>f = es ist nicht möglich, hier alle Literaturstellen zu zitieren, Übersichten mit ausführlichen Literaturangaben sind angegeben.</p> <p>g = ist nach (40) L-Nornikotin.</p> <p>h = sind nach (40) Gemisch aus anderen Alkaloiden, in der Hauptsache Nikotylin und α, β'-Bipyridyl.</p> <p>i = ist nach (40) Ammoniumpikrat.</p> <p>k = sind nach (40) wahrscheinlich Gemische aus verschiedenen Alkaloiden.</p> <p>m = <i>Kosak</i> und Mitarbeiter (41) konnten in einer neueren Untersuchung Benzopyren nicht nachweisen.</p> <p>n = fanden auch in Teer von Cigarettenpapier 3,4-Benzopyren.</p> <p>o = nur im Cigarettenrauch.</p> |
|---|---|

ÜBERSICHT

A — Aldehyde	259
B — Ketone	259
C — Säuren	259
D — Alkohole	260
E — Alkaloide	260
F — Andere Stickstoffverbindungen	260
G — Kohlenwasserstoffe	260
H — Verschiedene Verbindungen	260
I — Amine und Aminosäuren	260
K — Anorganische Verbindungen	261
L — Gasphase des Rauchaerosols	261

EINZELAUFSTELLUNG

A) Aldehyde

- Formaldehyd (42—45)
- Acetaldehyd (43, 45, 46—48)
- Propionaldehyd (45)
- Butyraldehyd (43)
- Glyoxal (98)
- Acrolein (44, 48)
- Benzaldehyd (43)
- Furfurol (50, 51)

B) Ketone

- Aceton (48)
- Diäthylketon (43)
- Dipropylketon (43)
- Dipalmitylketon (36)
- Diacetyl (52, 53)
- „Höhere“ Ketone (43)
- p-Benzochinon (54)
- Methyl-n-propylketon (47)
- Methyläthylketon (45, 47)
- m-Methoxyacetophenon (55)
- p-Methoxyacetophenon (55)

C) Säuren

- Ameisensäure (43, 54, 56)
- Essigsäure (43, 51, 56—58)
- Milchsäure (32, 59)
- Glykolsäure (32, 59)
- Maleinsäure (32, 59)
- Oxalsäure (32)
- Glutarsäure (32)
- Adipinsäure (32)
- Phthalsäure (32)
- Buttersäure (43, 56—58, 60)
- Valeriansäure (43)
- Myristat (61)
- Capronsäure (43)
- aliphatische Säuren mit 7 und 8 C-Atomen (43)
- Laurat (61)
- Palmitinsäure (32, 61, 62)
- Ölsäure (61, 62)
- Linolensäure (62)
- Fettsäuren bis C_{28} (63)
- Bernsteinsäure (32, 51, 59, 64)
- Fumarsäure (51)

- Citronensäure (51)
 Benzoesäure (32, 43, 50, 54, 58)
 Phenolsäuren (51)
 Fluorencarbonsäuren (54)
 Äthylacetat (58, 65, 66)
 Butylacetat (58)
 Isovalerianacetat (58)
 Capronacetat (58)
 Propionacetat (56, 58)
 Isovaleriansäure (58)
 β -Methylvaleriansäure (58)
 Nikotinsäure (67, 68)
 Coffeinsäure (69)
- D) *Alkohole*
 Äthanol (66)
 Methanol (15, 44, 50, 51, 65, 70, 71)
 Glycerin a (72)
 1-Docosanol (73)
 1-Heneicosanol (73)
 Diäthylenglykol a (72)
 Äthylenglykol a (74)
 Phenol (47, 50, 54, 75)
 „Phenole“ (44, 60)
 Catechin (76)
 Brenzcatechin (50, 54, 77)
 Resorcin (54, 76)
 Mesitol (54)
 o-, m- u. p-Cresol (47, 76)
 1-Naphthol (76)
 2-Naphthol (76)
 β -Phenyläthylalkohol (66)
 Benzylalkohol (66)
 Hydrochinon (76)
- E) *Alkaloide*
 Nikotin b, f (65, 78, 79)
 Nornikotin (80)
 Anabasin (80)
 Anatabin (80)
 2, 3'-Dipyridyl (80)
 Pyridyläthylketon (38, 50)
 Myosmin (38, 50, 80, 81, 82)
 Nikotyrin (38, 50)
 α -Sokratin h (38, 81—83)
 β -Sokratin h (38, 82)
 γ -Sokratin s (38, 82)
 Obelin i (38, 82)
 Lohitam k (38, 82)
 Anodmin k (38, 82)
 Lathracin k (38, 82)
 Poikilin (84)
 Gudham k, o (85)
 Cotinin (80, 86)
 Harman (87)
 Norharman (87)
- F) *Andere Stickstoffverbindungen*
 Pyrrol (51, 60, 75, 88, 89)
 „Pyrrole“ (50, 90)
 „N-Methylpyrrolidin“ (50, 51)
 Pyridin (44, 51, 65, 75, 77, 88, 91—93)
 „Picolin“ (44, 47, 50)
 „Lutidin“ (44, 47)
 „Collidin“ (44, 47)
 „Pyridinhasen“ (44, 60, 89, 94, 95)
 „Chlorophyllabbauprodukte“ (51, 96)
 „Harnsäuren“ (96)
 Äthylpyridin (47)
 Pyrocoll (Pyrrol-2-carbonsäure) (97)
- G) *Kohlenwasserstoffe*
 But-2, 3-dion (98)
 Pent-2, 3-dion (98)
 Alkane von Docosan bis Hexatriakontan (99)
- verzweigte Alkane von C₂₁ bis C₃₃ (99)
 Solanesene, darunter 3-Methylen-7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35-octamethyl-1, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34-hexatriakontanonen und 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35-Nonamethyl-1, 3, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34-hexatriakontadecaen (100)
 Hentriakontan (36, 41, 45, 51, 77, 96, 101, 102)
 Tritriakontan (41)
 Acetylen (103)
 „ungesättigte Kohlenwasserstoffe“ (103)
 Azulen (75)
 Phenanthren c (47, 51, 104)
 Benzphenanthren (105)
 Anthracen c (51, 104, 106—108)
 3,4-Benzpyren c, m, p (104, 106—113)
 Methylbenzpyren (105)
 „kondensierte aromatische Verbindungen“ c (51)
 Hexan (65)
 Benzol (65)
 Paraffin (106)
 Paraffine C₂₅, 26, 28, 29, 30, 31, 32 (114)
 Pyren (104, 106—108, 115)
 4-Methylpyren (115)
 1,2-Benzanthracen (106, 107, 111)
 Pyrelen (105)
 Benzfluoranthren (105)
 1, 2, 5, 6-Dibenzanthracen (105, 107)
 1, 2-Benzpyren (107)
 Acenaphylen (104)
 1, 12-Benzpyrelen (104)
 Fluoranthren (104, 115)
 Antanthren (104)
 8-Methylfluoranthren (115)
 Chrysen (105)
 Guajakol (47)
 1, 8-Menthadien (116)
 Squalen (99, 116, 117)
 Isosqualen (99, 116)
 5, 6-Cyclopenteno-1, 2-benzanthracen (111)
 6, 7-Cyclopenteno-1, 2-benzanthracen (111)
 3, 4, 9, 10-Dibenzpyren (111)
 Neophytadien (3-Methylen-7, 11, 15-trimethyl-1-hexadecen) (118, 119)
 3, 7-Tetramethyl-1, 3-hexadecadien (118)
 Naphto-(2', 3'-3, 4)pyren (120)
 Scopoletin (121)
 1, 8, 9-Perinaphthoxanthan (105)
 „ein Silicon“ (45)
- H) *Verschiedene organische Verbindungen*
 Glucose (31)
 Furan (48)
 Lävoglukosan (1, 6-Anhydro- β -glucopyranose) (50, 122)
 „Phytosterin“ (36, 123)
 Stigmasterin (31, 99, 124, 125)
 β -Sitosterin (31, 99, 124, 125)
 γ -Sitosterin (99, 124)
 C₁₀H₁₄O (ein Furan) (36)
 Solanesol (61)
 „Harze“ (50, 126, 127)
 „Harzsäuren“ (50, 96)
 Tetrachlorkohlenstoff (65)
 Anisol (15)
 Veratrol (55)
 α -Tocopherol (128)
 Esculetin (6, 7-Dihydrocoumarin) (129)
- I) *Amine und Aminosäuren*
 Äthylamin (101, 130)
 Glutamin (68, 131)
 Nikotinamid (68)
 Serin (131)
 Glycin (131)
 Valin (131)

- Prolin (131)
 Leucin (131)
 Ornithin (131)
 Phenylalanin (132)
 Threonin (132)
 Methylamin (60, 89, 93)
 α -Alanin (131)
 β -Alanin (131)
 Glutaminsäure (68, 131)
 Asparaginsäure (131)
 β -Aminobuttersäure (131)
- K) *Anorganische Verbindungen*
 Ammoniak f (93)
 Kohlendioxyd (51, 60, 101, 103, 133, 134)
 Kohlenmonoxyd (51, 60, 71, 77, 101, 103, 134—137)
 Schwefelwasserstoff (25, 44, 50, 60, 71, 77, 103, 138, 139)
 Blausäure (50, 60, 77, 89, 138, 140)
 Rhodanwasserstoffsäure (50)
 Sauerstoff (133)
 Arsenik ó (44, 141—146)
 „Cyanide“ (44)
 „Nitrate“ (44, 51)
 „Acetate“ (51)
 „Chloride“ (51)
- NO (147)
 NO₂ (147)
 N₂O (148)
 Nickelcarbonyl (Ni[CO]₄) (150)
- L) *Zusammensetzung der gasförmigen Rauchphase nach Carugno (149)*
 Wasserstoff (134)
 Stickstoff (134)
 Sauerstoff (134)
 Kohlendioxyd
 Kohlenmonoxyd
 Methan (134)
 Äthan
 Äthylen
 Propan
 Propylen
 Schwefelkohlenstoff
 Butan
 Acetylen
 Isobutylen
 trans-Buten
 cis-Buten
 Butadien
 Chlormethyl
 Isopren (48)

LITERATUR ZU TABELLE 13

- Kosak, A. I.: *Experientia* 10, 69 (1954).
- Kobashi, Y., Sakaguchi, S., and Izawa, M.: *Bull. agric. Chem. Soc. Jap.* 23, 528 (1959).
- Kobashi, Y., Sakaguchi, S., and Izawa, M.: *Bull. agric. Chem. Soc. Jap.* 23, 532 (1959).
- Kobashi, Y., and Sakaguchi, S.: *Japan Monopoly Corp.* 102, 10 (1960).
- Kobashi, Y., and Sakaguchi, S.: *Japan Monopoly Corp.* 102, 13 (1960).
- Kobashi, Y., Sakaguchi, S., Watanabe, M., and Kawana, M.: *Sci. Pap. Cent. Res. Inst., Japan. Monop. Corp.* 103, 9 (1961).
- Kobashi, Y., Sakaguchi, S., and Izawa, M.: *Bull. Agr. Chem. Japan* 24, 274 (1960).
- Kobashi, Y., and Sakaguchi, S.: *Sci. Pap. Cent. Res. Inst., Japan. Monop. Corp.* 103, 5 (1961).
- Schmid, K.: *Angew. Chemie* 73, 475 (1961).
- Wenusch, A.: *Der Tabakrauch*, Bremen 1939, S. 75—79.
- Nakanischi, J. H., Mizutani, M., and Pomberat, C. M.: *Texas Reports* 17, 542 (1959).
- Carruthers, W.: *Nature* 189, 453 (1961).
- Clemo, G. R.: *Tetrahedron* 11, 11 (1960).
- Stenhagen, E.: *Acta soc. Medic. Uppsal.* 64, 322 (1959).
- Bentley, H. R., and Berry, E. G. N.: *Res. Papers TMSC, London* 3, 25 (1960).
- Bentley, H. R., and Berry, E. G. N.: *Res. Papers TMSC, London* 3, 49 (1959).
- Rodgman, A., Cook, L. C., and Chappell, C. K.: *Tobacco US* 152, 22 (1961).
- Shakhnovskij, L. N.: *Tabak SSSR* 4, 17 (1960).
- Popova, L. P.: *Izvest. Vysshikh Ucheb. Zavedenii, Pishchevaya Tekhnol.* 1961, 97.
- Klein, U. E.: *Beiträge Tabakforsch.* 1, 55 (1961).
- Grimmer, G.: *Beiträge Tabakforsch.* 1, 107 (1961).
- Kingdon, K. H.: *Nature* 189, 180 (1961).
- Pyriki, C.: *Nahrung* 4, 310 (1960).
- Runeckles, V. C.: *Nature* 191, 322 (1961).
- Carugno, N.: *Il Tabacco* 699, 238 (1961).
- s. a. CORESTA Information Bulletin 1961, H. 4, S. 12.
- Bentley, H. R., and Burgon, J. G.: *Analyst.* 85, 723 (1960).
- Fishel, J. B.: *Tobacco US* 151, 23 (1960).

29. Holmes, J. C., and Cridlin, B.: *J. Ass. Off. Agric. Chemists* 43, 515 (1960).
30. Mumpower, R. C., Lewis, J. S., and Touey, G. P.: 15th Tobacco Chem. Res. Conference, Philadelphia 1961.
31. Kallianos, A. G., Means, R. E., Williams, J. B., and Mold, J. D.: 15th Tobacco Chem. Res. Conference, Philadelphia 1961.
32. Schmeltz, I., and Schlotzhauer, W. S.: 15th Tobacco Chem. Res. Conference, Philadelphia 1961.
33. Pyriki, C.: *Die Nahrung* 2, 769 (1958).
34. Holmstedt, B., and Wallén, O.: *Arch. int. pharmacodyn* 119, 275 (1959).
35. Wenusch, A.: *Pharm. Zbl.* 76, 297 (1935); *Z. Unters. Lebensmitt.* 74, 43 (1937).
36. Schürch, O., und Winterstein, A.: *Z. Krebsforsch.* 42, 76 (1935).
37. Cooper, E. A., Lamb, F. W., Sanders, E., and Hirst, E. L.: *J. Hyg.* 32, 293 (1932).
38. Gross, C. R., und Nelson, O. A.: *Amer. J. publ. Health* 24, 36 (1934).
39. Kissling, R.: *Handbuch der Tabakkunde*. 3. Aufl., Berlin 1919, S. 397.
40. Kuffner, F., Schick, K., und Bühn, H.: *Monatsh. Chemie* 87, 749 (1956).
41. Kosak, A. I., Swinehart, J. S., and Taber, D.: *J. nat. Cancer. Inst.* 17, 375 (1956).
42. Neuberg, C., und Ottenstein, B.: *Biochem. Z.* 188, 217 (1927).
43. Neuberg, C., und Burkard, J.: *Biochem. Z.* 243, 472 (1931).
44. McNally, W. D.: *Amer. J. Cancer.* 16, 1502 (1932).
45. Schepartz, A. I.: *Tobacco US* 150, 22 (1960).
46. Peyl, B.: *Z. Unters. Lebensm.* 66, 510 (1933).
47. Onishi, I.: in *Actes du Congrès Scientifiques international du Tabac, Juin 1958, Brüssel*, S. 553.
48. Irby, R. M., and Harlow, E. S.: *Tobacco US* 148, 22 (1959).
49. Rochus, W.: *Beiträge Tabakforsch.* 1962, 155.
50. Wenusch, A.: *Österr. Chem. Ztg.* 42, 226 (1939).
51. Roffo, A. H.: *Boll. Inst. med. exp. Estud. Cancer* 15, 349 (1939).
52. Schmalfuß, H.: *Tabak* 3, 19 (1939).
53. Schmalfuß, H.: *Rev. intern. tabacs* 25, 89 (1950); *ref. Chem. Abstracts* 45, 1303 (1951).
54. Bonnet, J., und Neukomm, S.: *Helv. Chim. Acta* 40, 717 (1957).
55. Carruthers, W., and Johnstone, R. A. W.: *Nature* 185, 762 (1960).
56. Schmeltz, I., and Schlotzhauer, W. S.: *Tobacco USA* 153, 20 (1961).
57. Bradford, J. A., Harlow, E. S., and Hanmer, H. R.: *Ind. Eng. Chem.* 29, 45 (1937).
58. Izawa, M., and Kobashi, G.: *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* 22, 47 (1958) engl.
59. Quin, L. D., and Hobbs, M. E.: *Anal. Chem.* 8, 1400 (1958).
60. Thoms, H.: *Chem. Ztg.* 28, 1 (1904).
61. Rodgman, L., Cook, C., Latimer, P. H. jr.: *Tobacco US* 149, 20 (1959).
62. Van Duuren, B. L., and Kosak, A. I.: *J. org. Chem.* 23, 473 (1958).
63. Clemo, G. R.: *Tetrahedron* 3, 168 (1958).
64. Wenusch, A.: *Pharm. Zbl.* 76, 297 (1935).
65. Wynder, E. L., and Wright, G.: *Cancer* 10, 255 (1957).
66. Izawa, M., Kobashi, Y., and Sakaguchi, S.: *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* 21, 364 (1957) engl.
67. Wada, E., Kasaki, T., and Saito, K.: *Arch. Biochem.* 79, 124 (1959).
68. Buyske, D. A., Flowers, J. M., Wilder, P., and Hombs, M. E.: *Science* 124, 3231 (1958).
69. Yang, C. H., Nakagawa, Y., and Wender, S. H.: *J. org. Chem.* 25, 658 (1960).
70. Neuberg, C., und Kobek, M.: *Biochem. Z.* 206, 240 (1929).
71. Traube, I., und Skumburdis, K.: *Z. angew. Chem.* 44, 881 (1931).
72. Forbes, J. C., and Haag, H. B.: *Ind. Eng. Chem.* 30, 717 (1938).
73. Cook, L. C., Rodgman, A., and Young, G. W.: *Tobacco US* 152, 22 (1961).
74. Reif, G.: *Pharmazie* 4, 110 (1949).
75. Ikeda, S.: *Sci. Papers Inst. phys. chem. Res. (Tokyo)* 42, 80, 194 (1947).
76. Commins, B. T., and Lindsey, A. J.: *Brit. J. Cancer* 10, 504 (1956).
77. Kissling, R.: *Handbuch Tabakkunde*, Berlin 1919, S. 397.
78. Pyriki, C.: *Pharmazie* 9, 806 (1954).
79. Pyriki, C.: in *Actes du Deuxième Congrès Scientifique international du Tabac, Juin 1958, Brüssel*, S. 460ff.

80. Quin, L. D.: *J. org. Chem.* 24, 914 (1959).
81. Wenusch, A., und Schöller, R.: *Fachl. Mitt. Österr. Tabak-Regie* 3, 6 (1932); *ref. Chem. Abstracts* 29, 6359 (1935).
82. Wenusch, A., und Schöller, R.: *Fachl. Mittl. österr. Tabakregie* 1, 11 (1935).
83. Wenusch, A., und Schöller, R.: *Fachl. Mittl. österr. Tabakregie* 1, 5 (1934).
84. Wenusch, A., und Schöller, R.: *Fachl. Mittl. österr. Tabakregie* 1, (1936).
85. Schöller, R.: *Fachl. Mittl. österr. Tabakregie* 3, (1936).
86. Rayburn, zit. nach Bowman, E. R., Turnbull, L. B., and McKennis, H. jr.: *J. Pharm. exp. Therap.* 127, 92 (1959).
87. Poindexter, E. H. jr., and Carpenter, R. D.: 15th Tobacco Chem. Res. Conference. Philadelphia 1961.
88. Domingues de Campos, M.: *Anais facultade farm. odontol. univ. São Paulo* 1, 15 (1939-40); *ref. Chem. Abstracts* 39, 5395 (1945).
89. Koperina, A. W.: *Biochem. Z.* 219, 258 (1930).
90. Fromm, F.: *Österr. Chem. Ztg.* 40, 434 (1937).
91. Schaarschmidt, A., Hofmeier, H., und Nowak, P.: *Chem. Ztg.* 56, 911 (1932).
92. Jensen, C. O., and Heley, D. E.: *J. Agr. Res.* 51, 267 (1935).
93. Izawa, M., and Kobashi, Y.: *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* 21, 357 (1957) engl.
94. Preiss, E.: *Pharm. Zentralh.* 77, 437 (1936).
95. Pyatnitskii, M., and Kashirin, S.: *Vsesoyuz. Inst. Tabach. i Makhroroch. Prom.* 133, 47 (1937); *ref. Chem. Abstr.* 32, 5579 (1938).
96. Wenusch, A. Z.: *Unters. Lebensmitt.* 73, 189 (1937).
97. Mold, J. D., Means, R. E., and Kallianos, A. G., *Tobacco US* 151, 21 (1960).
98. Martin, I.: *Chem. and Indust.* 44, 1439 (1958).
99. Kosak, A. I., and Swinehart, J. S.: *J. org. Chem.* 25, 22 (1960).
100. Rodgman, A., Cook, L. C., and Mims, S. S.: *J. org. Chem.* 26, 497 (1961).
101. Zeise, W. Z.: *Ann. Chemie* 47, 212 (1843).
102. Wenusch, A.: *Biochem. Z.* 273, 178 (1934).
103. Fishel, J. B., and Haskins, J. F.: *Ind. Eng. Chem.* 41, 1374 (1949).
104. Cooper, R. L., and Lindsey, A. J.: *Brit. J. Cancer* 9, 304 (1955).
105. van Duuren, B. L.: *J. Nat. Cancer Inst.* 21, 623 (1958).
106. Bonnet, J., und Neukomm, S.: *Helv. Chim. Acta* 39, 1724 (1956).
107. Lettré, H., und Jahn, A.: *Naturw.* 42, 210 (1955).
108. Campbell, J. M., and Cooper, R. L.: *Chem. and Indust.* 64 (1955).
109. Roffo, A. H.: *Z. Krebsforschg.* 49, 588 (1939).
110. Cardon, S. Z., Alvord, E. T., Rand, H. J., and Hitchcock, R.: *Brit. J. Cancer* 10, 485 (1956).
111. Bonnet, J., und Neukomm, S.: *Unio inter. Cancrum. Acta* 15, 561 (1959).
112. Bentley, H. R., and Burgan, J. G.: *Analyst.* 83, 442 (1958).
113. Lindsey, A. J.: *Brit. J. Cancer* 13, 195 (1959).
114. Cuzin, J. L., Van Thoi, L., and Morée, S.: in *Actes du Deuxième Congrès Scientifique international du Tabac*, Juin 1958, Brüssel, S. 507.
115. Van Duuren, B. L.: *J. Nat. Cancer Inst.* 21, 1 (1958).
116. Kosak, A. I., Rosen, P. D., and Swinehart, J. S.: *Unio int. Cancrum Acta* 15, 612 (1959).
117. Van Duuren, B. L., and Schmitt, F. L.: *Chem. and Ind.* 32, 1006 (1958).
118. Rodgman, A.: *J. Org. Chem.* 24, 1916 (1959).
119. Gladding, R. N., Wartmann, W. B., and Wright, H. E.: *J. Org. Chem.* 24, 1358 (1959).
120. Lacassagne, A., Buu-Hoi, N. P., et Zajdela, F.: *C. r. Acad. Sci.* 22, 3546 (1960).
121. Yang, C. H., Nakagawa, Y., and Wender, S.: *Anal. Chem.* 30, 2041 (1958).
122. Wenusch, A.: *Mittl. Österr. Tabakregie* 4, (1938).
123. Roffo, A. H.: *Boll. Inst. Med. exp. Estud. Cancer* 19, 431 (1942).
124. Carruthers, W., and Johnstone, R. A. W.: *Chem. and Ind.* 1958, 1663.
125. Sakaguchi, S., and Kobashi, Y.: *Sci. Paper Cent. Res. Inst. Japan. Monop. Corp.* 103, 15 (1961).
126. Wenusch, A.: *Z. Unters. Lebensmitt.* 69, 81 (1935).

127. Abdoh, Y.: Actes du Deuxième Congrès Scientifique international du Tabac, Juin 1958, Brüssel, S. 499.
128. Rodgman, A., and Cook, L. C.: Tobacco US 150, 20 (1960).
129. Dieterman, L. Y., Yang, C. H., Nakagawa, Y., and Wender, S. H.: J. Org. Chem. 24, 1134 (1959).
130. Izawa, M., Kobashi, Y., and Taki, M.: zit. n. 136.
131. Filk, H.: Arzneim.-Forsch. 4, 367 (1954).
132. Izawa, H., Kobashi, Y., Taki, M.: Sci. Paper. Cent. Res. Inst. Japan. Monop. Corp. 101, 37 (1959).
133. Wenusch, A., und Schöller, R.: Z. Unters. Lebensmitt. 75, 346 (1938).
134. Keith, C. H., and Newsome, J. R.: 15th Tobacco Chem. Res. Conference Philadelphia 1961.
135. Ehrismann, O., und Abel, G.: Z. Hyg. Infektionskrankh. 116, 4 (1934); ref. Chem. Abstracts 28, 4535 (1934).
136. Tsumura, H.: J. Chosen Med. Ass. 27, 926 (1937); ref. Chem. Abstracts 32, 1867 (1938).
137. de Voogd, J. G., and van der Linden, A.: Het Gas 59, 165 (1939); ref. Chem. Abstracts 34, 218 (1940).
138. Vogel, A., and Reischauer, C.: Dingl. polyt. J. 148, 231 (1958).
139. Wenusch, A.: Z. Unters. Lebensmitt. 70, 201 (1935).
140. Waser, E., und Stähli, M.: Z. Unters. Lebensmitt. 67, 280 (1934).
141. Gross, C. R., and Nekson, O. A.: Amer. J. Publ. Health 24, 36 (1934).
142. Thomas, M. D., Collier, T. R.: J. Ind. Hyg. Toxicol. 27, 201 (1945).
143. Daff, M. E., and Kennaway, E. L.: Brit. J. Cancer 4, 173 (1950).
144. Daff, M. E., Doll, R., and Kennaway, E. L.: Brit. J. Cancer 5, 1 (1951).
145. Wieske, R.: Arzneim.-Forsch. 7, 324 (1957).
146. Holland, R. H., Wilson, R. H., Acevedo, A. R., McCall, Mary, S., and Clark, D. A.: Unio int. Cancrum Acta 15, 608 (1959).
147. Haagen-Smith, A. J.: A.M.A. Arch. industr. Hlth. 20, 399 (1959).
148. Philippe, R. J., and Hackney, E. J.: Tobacco US 149, 20 (1959).
149. Carugno, N., e Giovannozzi-Sermanni, G.: Actes du Deuxième Congrès scientifique international du Tabac, Juin 1958, Brüssel, S. 501.
150. Sundermann, F. W.: Amer. J. Clin. Path. 35, 203 (1961).

DATEN ZUR PHARMAKOLOGIE DES NIKOTINS, DER NEBENALKALOIDE
SOWIE EINIGER IHRER DERIVATE UND EINIGER TABAKRAUCHBASEN

Vorbemerkungen

Aus den zahlreichen Angaben in der Literatur über die pharmakologischen Wirkungen des Nikotins und anderer Tabakrauchbestandteile sind diejenigen ausgewählt worden, die zur Identifizierung einzelner Substanzen beitragen können; unter diesen wiederum wurden die methodisch einfach bestimmbaren bevorzugt.

Die vergleichenden Angaben der Tabelle 14 sind auf folgende pharmakologische Wirkungen des L-Nikotins bezogen:

<i>Blutdrucksteigerung</i>	<i>Konzentration L-Nikotin*</i>
Hund	0,01 — 0,025 mg/kg iv.
Katze	0,006 — 0,007 mg/kg iv.

Kontraktion des isolierten Darmes

Ratte	
Duodenum	1: 2 000 000
Dünndarm	1:10 600 000
Ileum	1: 80 000
Meerschweinchen	
Dünndarm	1: 1 000 000
Ileum	1: 1 000 000
Kaninchen	
Dünndarm	1: 200 000

Verengung der Gefäße des isoliert durchströmten Kaninchenohres:

Kleinste wirksame Dosis: 0,05 ml einer Lösung 1:5000.

Alkaloid	Versuchstier und Organpräparation	Wirkung im Vergleich zu der von L-Nikotin	Alkaloid	Versuchstier und Organpräparation	Wirkung im Vergleich zu der von L-Nikotin
L-Nornikotin	Blutegel (Muskel)	Kontraktion: 5mal schwächer (1)	D-Nornikotin	Katze	geringerer Blutdruckanstieg (7)
	Meerschweinchen (isol. Darm)	0,05 mg/20 ml Badflüssigkeit verursachen Kontraktion (2)		Frosch (Gastrocnemius)	ähnliche Wirkung (8)
	Kaninchen (Dünndarm)	Kontraktion: 10mal schwächer (3)		Katze	2 mg sind bei der Blutdrucksteigerung 0,1 mg Adrenalin vergleichbar (8) Blutdrucksteigerung 4mal schwächer (4) Adrenalektomie oder Ligatur der Nebennierenvenen vermindert die Blutdrucksteigerung (4, 8)
	Katzen	Adrenalektomie verändert die Blutdruckwirkung nicht (9)	Nikotyrin	Meerschw. (Dünndarm)	Kontraktion bei 2 mg/20 ml Badflüssigkeit (2)
	Hund	Blutdrucksteigerung $\frac{1}{12}$ (5) Blutdrucksteigerung $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{10}$ (6) Blutdrucksteigerung durch 0,02 mg/kg (2)			
L-Nornikotin, gemischt mit Racemat	Frosch (Muskel)	Kontraktion: 10mal schwächer (7)			

* Es sind die Konzentrationen angegeben, bei denen im allgemeinen gerade noch eine Wirkung beobachtet werden kann.

Fortsetzung TABELLE 14

Alkaloid	Versuchstier und Organpräparation	Wirkung im Vergleich zu der von L-Nikotin	Alkaloid	Versuchstier und Organpräparation	Wirkung im Vergleich zu der von L-Nikotin
	Hund	bei 2,5 mg/kg keine Blutdrucksteigerung (2) Blutdrucksteigerung $\frac{1}{15}$ bis $\frac{1}{20}$ schwächer (11) Blutdrucksteigerung 50—100mal schwächer (11)		Hund	Blutdrucksenkung, Schwellendosis ungef. 0,012 mM/kg (5)
	Katze	Blutdrucksteigerung 50—100 mal schwächer (11) Blutdrucksenkung (12)	α' -Aminonikotin	Meerschw. (isol. Darm)	Kontraktion 285mal schwächer (21)
	Katze, pharmakologisch decapitiert	blutdrucksenkend (13)	α -Aminonikotin	Katze (decerebriert)	Blutdrucksteigerung 50mal schwächer (1)
Myosmin	Ratte (Dünndarm)	Wirkung 200mal schwächer (14)	α' -Acetylaminonikotin	Meerschw. (isol. Darm)	Kontraktion 1428mal schwächer (21)
Anabasin	Katze (Spinalkatze)	Blutdrucksteigerung 2,25mal schwächer (16)		Katze (decerebriert)	Blutdrucksteigerung 167mal schwächer (21)
	Hund	Blutdrucksteigerung etwa 10% (6)	α -Acetylaminonikotin	Katze (decerebriert)	Blutdrucksteigerung 500mal schwächer (21)
	Kaninchen (isol. Ohr)	vasokonstriktorische Wirkung 1,5mal schwächer (16)	α -Aminopyridin	Spinalkatze	blutdrucksteigernd (12)
Anatabin	Hund	Blutdrucksteigerung 10% (6)		Katze (pharmakolog. decapitiert)	blutdrucksteigernd (13)
Nikotinoxyd	Maus	sc.: lähmende Dosis ist 20—40mal größer (17)	N-2-Pyridylpyrrol	Katze (pharmakolog. decapitiert)	blutdrucksteigernd (13)
Nikotinoxydhydrochlorid	Meerschw. (isol. Darm)	70mal schwächer (18)		Spinalkatze	blutdrucksteigernd (12)
Metanikotin	Meerschw. (isol. Darm)	Kontraktion bei 1,0 mg/20 ml Badflüssigkeit (2)	2-(2'-Pyridyl)pyrrol	Katze (pharmakolog. decapitiert)	blutdrucksenkend (13)
	Hund	20% der blutdrucksteigernden Wirkung (6) 20mal schwächer blutdrucksteigernd (2)	3-(2'-Pyridyl)pyrrol	Katze (pharmakolog. decapitiert)	blutdrucksteigernd (13)
Dihydrmetanikotin	Meerschw. (isol. Darm)	Kontraktion bei 2 mg/20 ml Badflüssigkeit (2)	N-Methyl-3-(2'-Pyridyl)pyrrol	Katze (pharmakolog. decapitiert)	blutdrucksteigernd (13)
	Hund	200mal schwächer blutdrucksteigernd	C(α -Pyril)- β -pyrrol	Spinalkatze	blutdrucksteigernd (12)
Cotinin	Hund	Blutdrucksenkung durch 150 mg/kg (19)	C(α -Pyridyl)- α -pyrrol	Spinalkatze	blutdrucksenkend (12)
Monomethylnikotiniodid	Meerschw. (isol. Darm)	Kontraktion bei 5-500 Microgramm/ml ohne Tachyphylaxie (20)	Acetyl- α -aminopyridin	Spinalkatze	keine Blutdruckwirkung (12)
	Hund	$\frac{2}{3}$ der blutdrucksteigernden Wirkung (5)	β -Pyridyl-N-methyl- α -pyrrol	Spinalkatze	blutdrucksenkend (12)
Isomonomethylnikotiniodid	Meerschw. (isol. Darm)	keine Kontraktion mit 25 Microgramm/ml (20)	C(α -Pyridyl)-N-methyl- α -pyrrol	Spinalkatze	blutdrucksenkend (12)
	Hund	Blutdrucksenkung, Schwellendosis ungef. 0,012 mM/kg (5)	N-Methyl- α -äthyl-dihydronikotin	Hund	blutdrucksenkend (22)
Dimethylnikotiniodid	Meerschw. (isol. Darm)	keine Kontraktion bei 50—1000 Microgramm/ml (20)	N-Methyl-methyl-dihydronikotin	Hund	blutdrucksenkend (22)
			N-Methyl-propyl-dihydronikotin	Hund	blutdrucksenkend (22)

Alkaloid	Versuchstier und Organpräparation	Wirkung im Vergleich zu der von L-Nikotin	Alkaloid	Versuchstier und Organpräparation	Wirkung im Vergleich zu der von L-Nikotin
N-Methylbutyldihydronikotin	Hund	blutdrucksenkend (22)		Hund	ähnliche Blutdrucksteigerung (26)
Collidin	Katze	Blutdrucksenkung (50 mg) (23)		Meerschw. (isol. Darm)	Kontraktion, Antagonist: Atropin (26)
Pyridin	Hund	Blutdrucksenkung durch 100 mg/kg (24)		Kaninchen (isol. Darm)	Kontraktion (27, 28)
	Kaninchen (isol. Ohr)	Vasodilatation (16, 17)	γ -(3-Pyridyl)- γ -methylaminobuttersäure	Hund	Blutdrucksenkung (19)
Piperidin	Frosch (Rectus)	200—300mal schwächer (25)			
	Katze	ähnliche Blutdrucksteigerung (26)	Desmethylcotinin	Hund	Blutdrucksenkung durch 10 mg/kg (19)

LITERATUR ZU TABELLE 14

1. Wenusch, A.: Pharm. Zhalle 77, 141 (1936).
2. Yamamoto, I., Kuroguchi, Y., Kitamura, T., Nishio, H., and Tamori, Y.: Nara Igaki Zasshi, 9, 36 (1958).
3. Yamamoto, I., Tsujimoto, A., Tamori, Y., and Adachi, N.: Nara Igaku Zasshi 8, 69 (1957).
4. Hicks, C. S., Mackay, M. E., und Sinclair, D. A.: J. exp. Biol. 25, 363 (1947).
5. Larson, P. S., and Haag, H. B.: J. Pharm. exp. Therap. 77, 343 (1943).
6. Werle, E., und Meyer, A.: Biochem. Z. 321, 221 (1950).
7. Bergwall, zit. nach M. Ehrenstein: Pharmaz. u. Ber. dtsh. pharm. Ges. 269, 627 (1931).
8. Hicks, C. S., Brucke, F. T., and Hueber, E. F.: Arch. internat. pharmacodyn. 51, 335 (1935).
9. Werle, E., und Koebke, K.: Liebig's Ann. 562, 60 (1948).
10. Werle, E., Koebke, K., und Meyer, A.: Biochem. Zschr. 320, 189 (1950).
11. Larson, P. S., Finnegan, J. K., and Haag, H. B.: J. Clin. Invest. 29, 483 (1950).
12. Dingemanse, E., und Wibaut, J. P.: Arch. exp. Path. 132, 365 (1928).
13. Oosterhuis, A. G., and Wibaut, J. P.: Rec. trav. chim. 55, 729 (1946).
14. Ambrose, A. M., and De Eds, F.: Proc. Soc. exp. Biol. 63, 423 (1946).
15. Haag, H. B.: J. Pharm. exp. Therap. 48, 95 (1933).
16. Anitchkov, S. V.: Arch. internat. pharmacodyn. 51, 367 (1935).
17. Schindler, G.: Diss. 1937, ETH Zürich.
18. Bizard, G.: Therapie 11, 1109 (1956).
19. Bowman, F. R., Kennedy, H. G. jr., Wada, E., and McKennis, H.: 21. Int. Congress of Physiol. Sciences, Buenos Aires 9.—15. August 1959; Abstr. of Comm. S. 41.
20. Gillis, C. N., and Lewis, J. J.: J. Pharm. (Lond.) 8, 46 (1956).
21. Mednikian, G. A.: Arch. internat. pharmacodyn. 54, 376 (1936); Arkh. Biol. Nauk 41, 113 (1936).
22. Karrer, P., und Widmer, A.: Helv. Chim. Acta 9, 461 (1926).
23. Lee, W. E.: Q. J. exp. Physiol. (Lond.) 1, 335 (1908).
24. Sacchetto, I.: Gior. clin. med. 8, 287 (1927).
25. v. Euler, U. S., and Domeii: Acta pharm. tox. (Kbh.) 1, 263 (1945).
26. Lockett, M. F.: Brit. J. Pharm. 4, 111 (1949).
27. Ikezawa, M.: Jap. J. M. Sci. Pharm. 7, 128 (1933).
28. v. Euler, U. S.: Acta pharm. tox. (Kbh.) 1, 29 (1945).

ANGABEN ZUR PAPIERCHROMATOGRAPHIE
 VON TABAKALKALOIDEN UND DEREN DERIVATEN

Vorbemerkungen

In Tabelle 15 sind die R_f -Werte nach einem Vorschlag von *Kuffner* (1) als hR_f -Werte angegeben (R_f -Wert multipliziert mit 100).

Nur wenn von den Autoren die Färbung der Substanzen auf den Chromatogrammen angegeben wurde, haben wir die Farbunterschiede und die Färbemethode angegeben.

Der Umfang der Tabelle 15 erklärt sich aus dem Bemühen, Lösungsmittelsysteme so genau zu beschreiben, daß der Benutzer in der Lage ist, danach zu arbeiten, ohne die Originalliteratur zu Rate ziehen zu müssen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß geringe Differenzen in den Meßergebnissen auftreten können. Wenn irgend möglich, sollten daher Leitchromatogramme angefertigt werden.

Die Nummern der Substanzen sind identisch mit denen der Tabelle 12.

Wenn nicht anders angegeben, wurde aufsteigend chromatographiert. Literatur zur Gaschromatographie von Tabakinhaltsstoffen s. Vorbemerkungen zu Tabelle 13.

ZEICHENERKLÄRUNG:

A) Lösungsmittelsysteme

1. n-Butanol 50, Puffer* 50 (2).
2. n-Butanol 85, Benzol 5, Puffer** 30 (2).
3. Methanol 31, n-Pentanol 15, Benzol 50, Puffer* 8 (2).
4. Butylacetat 95, Methanol 5, 0,25%iges NH_3 25 (2).
5. Butanol 85, Benzol 5, Puffer** 30, mit 0,2 m Ammonchloridlösung imprägniertes Papier^a (1).
6. Butanol 85, Benzol 5, Puffer** 30, mit dem gleichen Puffer** imprägniertes Papier^a (1).
7. Tert. Amylalkohol 1, Puffer** 1 (3), mit dem gleichen Puffer** imprägniertes Papier^a (1).
8. Butanol 4, Eisessig 1, Wasser 5 (4), mit Puffer** imprägniertes Papier^a (1).
9. Tert. Amylalkohol 1, Puffer** 1 (3), mit 0,2 m Ammontartratlösung (pH 6,5) imprägniertes Papier^a (1).
10. Butanol 4, Eisessig 1, Wasser 5 (4), mit 0,2 m Ammontartratlösung imprägniertes Papier^a (1).
11. Butanol 3, Pyridin 1, Wasser 3, mit 0,2 m Ammontartratlösung imprägniertes Papier^a (1).
12. Methanol 31, Isoamylalkohol 15, Benzol 50, Puffer** 8, mit 0,2 m Ammontartratlösung imprägniertes Papier^a (1).
13. 15%ige wäßrige NaCl-Lösung (1), Papier^a.
14. 2 m Ammontartratlösung (ungepuffertes Papier^a) (1).
15. Tert. Amylalkohol 50, Puffer* 50, Papier^b (3).
16. n-Butanol 70, Eisessig 10, Wasser 20, Papier^c (5).
17. n-Butanol 120, Ameisensäure 10, Wasser 70 (6), Papier^c.
18. Butanol 60, Eisessig 10, Wasser 30 (7), Papier^b, Ringchromatographie.
19. sek. Butanol 75, Ameisensäure 15, Wasser 10, absteigend (8), Papier^d.
20. N/2 Ammoniak 1, 95% Athanol 1, Butanol 4, absteigend, Papier^b (9).

21. sek. Butanol, Ameisensäure, Wasser (10).
22. Butanol 42, Athanol 42, Wasser 16 (11), Papier^b.
23. Butanol 60, Athanol 15, 10%ige Natriumacetatlösung 40, pH 5—6, absteigend (12), Papiere.
24. Butanol, ges. mit Puffer*, Papier^b, vorbehandelt mit Puffer*.
Vor Entwicklung wird das Papier 30 min in wasserdampfgesättigter Atmosphäre belassen. Entwicklung in einem Gefäß, in dem ein Papierstreifen zur Sättigung der Atmosphäre in die wäßrige Phase des Lösungsmittels eintaucht (13).
25. Wie System 24, nur taucht hier der Papierstreifen in die organische Phase des Lösungsmittels (13).

B) Pufferlösungen

- * 0,2 m Eisessig 9,5 ml,
0,2 m Na-Acetat 90,5 ml, pH 5,6.
- ** 0,2 m Eisessig 1,
0,2 m Na-Acetat 9, pH 5,7.

C) Papiere

- a) Schleicher u. Schüll Nr. 2043 b, rauh.
- b) Whatman Nr. 1.
- c) Schleicher u. Schüll Nr. 3043 b.
- d) Whatman Nr. 4.
- e) Arches 302.

D) Färbemethoden

- + 1% Jod in 95% Alkohol (2).
- ++ Paraaminbenzoesäure (besprühen)
danach BrCN-Dämpfen aussetzen.
- +++ Benzidin + BrCN.
- ++++ *Dragendorff's* Reagens (6).
- △ Farbe im UV-Licht nach Besprühen mit Acridin
in alk. Lösung.

LITERATUR ZU TABELLE 15

1. Kuffner, F., Schick, K., und Bühn, H.: *Monatsh. Chemie* 87, 749 (1956).
2. Porter, W. L., Nagshki, J., and Eisner, A.: *Arch. Biochem.* 24, 461 (1949).
3. Tso, T. C., and Jeffrey, R. N.: *Arch. Biochem.* 43, 269 (1953).
4. Partridge, S. M.: *Biochem. J.* 42, 238 (1949).
5. Werle, E., und Koch, J.: *Naturw.* 38, 333 (1951).
6. Jatzkewitz, H.: *Z. physiol. Chemie* 292, 94 (1953).
7. Tewari, S. N.: *Naturw.* 41, 217 (1954).
8. Jerchel, D., und Jacobs, W.: *Angew. Ch.* 66, 295 (1954).
9. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., and Bowman, E. R.: *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 6597 (1958).
10. Bowman, E. R., Turnbull, L. B., and McKennis, H. jr.: *J. Pharm. exp. Therap.* 127, 92 (1959).
11. Hochstein, L. I., and Rittenberg, S. C.: *J. biol. Chem.* 235, 795 (1960).
12. Truhaut, R., et De Clercq, Monique: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 41, 1693 (1959).
13. Leiserson, L., and Walker, T. B.: *Analyt. Chem.* 27, 1129 (1955).
14. McKennis, H. jr., Turnbull, L. B., Wingfield, H. N. jr., and Dewey, L. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1634 (1958).

TABELLE 15

Nr.	Name	System Nr.																									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
1	L-Nikotin	43 (2) +	49 (2) +	80 (2) +	79 (2) +	27 (1) (1)	89 (1) (1)	78 (1) (1)	25 (1) (1)	77 (1) (1)	48 (1) (1)	50 (1) (1)	89 (1) (1)	90 (1) (1)	33 (3) ++	45 (5) +++	23 (6) ++++	43 (7) (7)							75 (13) (13)	75 (13) (13)	
4	6-Hydroxynikotin	20 (2) +	18 (2) +	26 (2) +	38 (2) +																						
6	Nikotin-N-oxyd (Oxynikotin)		15b(11) braun			33 (1) (1)	36 (1) (1)	22 (1) (1)	77 (1) (1)	17 (1) (1)	76 (1) (1)	35 (1) (1)	94 (1) (1)	88 (1) (1)	30 (3) ++										36 (13) (13)	33 (13) (13)	
7	m-Nikotin	40 (2) +	36 (2) +	35 (2) +	41 (2) +		54 (1) (1)	64 (1) (1)	86 (1) (1)	6 (1) (1)	81 (1) (1)	21 (1) (1)	75 (1) (1)	84 (1) (1)	25 (3) ++	4 (5) +++		30 (7) (7)							62 (13) (13)	55 (13) (13)	
8	Dihydro-m-Nikotin	37 (2) +	34 (2) +	35 (2) +	24 (2) +		55 (1) (1)	59 (1) (1)	77 (1) (1)	5 (1) (1)	64 (1) (1)	19 (1) (1)	15 (1) (1)												41 (13) (13)	41 (13) (13)	
9	L-Nornikotin	28 (2) +	26 (2) +	32 (2) +	49 (2) +	26 (1) (1)	47 (1) (1)	40 (1) (1)	76 (1) (1)	4 (1) (1)	73 (1) (1)	10 (1) (1)	16 (1) (1)	86 (1) (1)	17 (3) ++	42 (5) +++		37 (7) (7)							41 (13) (13)	41 (13) (13)	
12	Nikoryrin	91 (2) +	91 (2) +	92 (2) +	85 (2) +	94 (1) (1)	95 (1) (1)	96 (1) (1)	97 (1) (1)	96 (1) (1)	97 (1) (1)	97 (1) (1)	40 (1) (1)	40 (1) (1)	98 (3) +++	92 (5) +++		70 (7) (7)							93 (13) (13)	84 (13) (13)	
13	Dihydro-nikoryrin	51 (2) +	57 (2) +	85 (2) +	87 (2) +										36 (3) ++												
14	3,2'-Nornikoryrin	91 (2) +	90 (2) +	87 (2) +	82 (2) +	89 (1) (1)	95 (1) (1)	96 (1) (1)	97 (1) (1)	96 (1) (1)	96 (1) (1)	96 (1) (1)	26 (1) (1)	28 (1) (1)													
15	L-Anabasin	31 (2) +	32 (2) +	39 (2) +	66 (2) +	36 (1) (1)	57 (1) (1)	54 (1) (1)	83 (1) (1)	6 (1) (1)	77 (1) (1)	22 (1) (1)	84 (1) (1)	89 (1) (1)	21 (3) ++	50 (5) +++		62 (7) (7)							55 (13) (13)	51 (13) (13)	
17	N-Methyl-L-Anabasin					33 (1) (1)	88 (1) (1)	94 (1) (1)	85 (1) (1)	37 (1) (1)	82 (1) (1)	58 (1) (1)	85 (1) (1)		36* (3) ++												
19	L-Anatabin																										
21	N-Methyl-L-Anatabin					28 (1) (1)	90 (1) (1)	95 (1) (1)	84 (1) (1)	53 (1) (1)	77 (1) (1)	72 (1) (1)	66 (1) (1)	90 (1) (1)													
22	Myosmin	85 (2) +	87 (2) +	86 (2) +	68 (2) +	58 (1) (1)	90 (1) (1)	91 (1) (1)	90 (1) (1)	85 (1) (1)	90 (1) (1)	91 (1) (1)	60 (1) (1)	69 (1) (1)	92 (3) ++												
23	N-Methylmyosmin	20 (2) +	17 (2) +	26 (2) +											13* (3) ++										31 (13) (13)	28 (13) (13)	

Nr.	Name	System Nr.																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
29	Nikotellin					84 (1)	93 (1)	96 (1)	94 (1)	97 (1)	96 (1)	98 (1)	12 (1)													
39	Nikotinsäure				45 (1)	12 (1)	10 (1)	58 (1)	51 (1)	67 (1)	61 (1)	41 (1)	88 (1)	68 (1)	62 (3) ++	gelblich-orange 51 (3) ++				57 (8) ▽					15 (13)	15 (13)
40	Isonikotinsäure																									
40	Nikotinsäureamid				59 (1)	60 (1)	81 (1)	79 (1)	84 (1)	79 (1)	80 (1)	75 (1)	72 (1)		violett 86 (3) ++			67 (7)							64 (13)	59 (13)
26	Cotinin																									
28	D,L-Desmethylnicotin																									
30	2,3'-Dipyridyl				86 (1)	92 (1)	93 (1)	96 (1)	95 (1)	95 (1)	92 (1)	94 (1)	45 (1)	41 (1)	95 (3) ++							73 (9) ++	37 (10) ++	72 (12) ++		
67	Pyridin																									
64	3-Acetylpyridin																									
63	3-Picolin																									
62	3-Pyridylmethylketon					79 (1)	86 (1)	92 (1)	94 (1)	96 (1)	91 (1)	97 (1)	96 (1)	77 (1)												
49	4-Methylamino-1-(3-pyridyl)-1-butanol																									
49	3-(4-Aminobutyl)-pyridin																									
51	γ-(3-Pyridyl)-γ-amino-buttersäure																									
54	γ-(3-Pyridyl)-γ-methylaminobuttersäure																									
25	2-Methyl-6-(3-pyridyl)-tetrahydro-1,2-oxazinhydrochlorid (Nikoton)					86 (1)	93 (1)	95 (1)	95 (1)	95 (1)	93 (1)	90 (1)	83 (1)	77 (1)	96 (3) ++										90 (13)	85 (13)
44	Methyl-m-Nikotin																									
44	6-Hydroxypseudooxynikotin					67 (1)	72 (1)	83 (1)	7 (1)	72 (1)	21 (1)	25 (1)	79 (1)													
43	Pseudooxynikotin																									
42	N-Methyl-N-[4-(3'-pyridyl)-butan]-3-phenyl-2-amino-propionamid (Lag nicht in Reinsubstanz vor.)																									

ZUR TOXIZITÄT DES NIKOTINS,
DER NEBENALKALOIDE UND EINIGER TABAKRAUCHBASEN

Vorbemerkungen

Tabelle 16 dient der Orientierung über Fragen der Dosierung bei tierexperimentellen Arbeiten mit Tabakalkaloiden. Aus diesem Grunde sind aus der sehr umfangreichen Literatur zur Toxikologie des Nikotins und seiner Derivate nur diejenigen Angaben berücksichtigt, die einigermaßen gesichert erscheinen und quantitative Aussagen zulassen.

Angaben der Nikotin-Toxizität bei sehr häufig verwendeten Laboratoriumstieren sind aus vielen Literaturstellen errechnete Durchschnittswerte, die Einzelangaben finden sich bei *Larson* u. Mitarb. (1). Dort finden sich auch z. T. ausführliche Angaben zur Toxizität des Nikotins bei Bakterien, Protozoen, Coelenteraten, Ctenophora, Platyhelminthes, Nematoden, Anneliden, Arthropoden, Mollusken, Echinodermata, Amphioxus, Fischen, Amphibien und Reptilien. Außer den in der Tabelle enthaltenen Vögeln und Säugetieren sind in dem oben erwähnten Werk noch Angaben zur Toxizität des Nikotins bei folgenden Säugetieren enthalten: Bären, Rindern, Pferden, Schafen, Ziegen, Hirschen, Schweinen, Chinchilla, Elefanten.

Bei den Nebenalkaloiden sind die Angaben von uns auch auf andere Tierarten sowie auf Menschen ausgedehnt worden.

Alkaloid	Versuchstier	Zuführungsart und Toxizität	Alkaloid	Versuchstier	Zuführungsart und Toxizität		
L-Nikotin	Taube	iv. LD 3,35—5,0 mg/kg (2)	D-Nikotin	Maus	im. MLD 25 mg/kg, kein Unterschied in den Symptomen gegenüber L-N (13, 14)		
		sc. LD 4 mg/kg (3)					
		im. LD ca. 9 mg/kg (4)					
	Maus	iv. LD ₅₀ 0,55 mg/kg (1)		Kaninchen	iv. 6,5 mg/kg bewirken nur subconvulsives Zittern von kurzer Dauer (15)		
		sc. LD ₅₀ 16—55 mg/kg (1)					
		im. LD ₅₀ 8 mg/kg (1)		L-β-Nikotin	Katze	iv. LD 1,3 mg/kg (15)	
		ip. LD ₅₀ 10—12 mg/kg			D,L-α-Nikotin	Katze	iv. LD 6,1 mg/kg (15)
		oral LD ₅₀ 24—35 mg/kg (1)				D,L-β-Nikotin	Katze
	Ratte	iv. LD ₅₀ 2,8 mg/kg (1)		Nikotinhydrochlorid	Katze		iv. MLD 2,6 mg/kg (8)
		sc. LD ₅₀ 36,5—48 mg/kg (1)			L-Nornikotin	Subvertebraten	Toxizität s. (16)
		im. LD ₅₀ ca. 15 mg/kg (1)		Maus		iv. LD ₅₀ 3,4 mg/kg (17)	
		ip. LD ₅₀ 30 mg/kg (1)				ip. LD ₅₀ 23,8 mg/kg (18)	
		oral LD ₅₀ 188 mg/kg (1)		sc. 06 mg/kg verursacht keine merklich. Symptome (5, 6)	Kaninchen	ip. LD ₅₀ 21,7 mg/kg (17)	
	Meerschw.	iv. MLD 4,5 mg/kg (1)		ip. LD ₅₀ 14,66 ± 1,06 mg/kg (19)			
		sc. MLD 75—100 mg/kg (1)		Kaninchen	ip. LD ₅₀ >13,7 mg/kg (17)		
im. MLD 15 mg/kg (1)		iv. LD ₅₀ 3,0 mg/kg (17)					
ip. MLD 30 mg/kg (1)		Hund	iv. LD ₅₀ 4,0 ± 0,2 mg/kg (20)				
Kaninchen			iv. LD ₅₀ ca. 6—9 mg/kg (1)	D-Nornikotin	Ratte	3,5mal toxischer als L-Nornikotin (21)	
	sc. LD ₅₀ ca. 30 mg/kg (1)	Meerschw.	3mal toxischer als L-Nornikotin (21)				
	im. LD ₅₀ ca. 30 mg/kg (1)		Rana pipiens	die Tiere sterben in 1:10 000-Lsg. nach 18 h (22)			
	ip. LD ₅₀ ca. 14 mg/kg (1)			Maus	ip. LD 200 mg/kg nach 9 min (22)		
	oral 4—5 mg/kg bewirken toxische Symptome (7)	Katze	iv. MLD 2 mg/kg (8, 9)				
Katze	iv. MLD 1,3—1,5 mg/kg (10)						
	iv. LD ₅₀ 2 mg/kg (11)						
	sc. LD 9 mg bei pH 9 und 15 mg bei pH 4,8 (12)						
	im LD ca. 9 mg/kg (4)						
	Hund	iv. LD 3—5 mg/kg (1)					
iv. MLD 3—5 mg/kg (1)							
iv. LD ₅₀ 3—5 mg/kg (1)							
im. LD ca. 15 mg/kg (1)							
oral MLD 10—12 mg/kg (1)							
Affe	im. LD ca. 18 mg/kg (4)						

Alkaloid	Versuchstier	Zuführungsart und Toxizität	Alkaloid	Versuchstier	Zuführungsart und Toxizität
D,L-β-Nornikotin	Ratte	ip. LD ca. 93,7 mg/kg nach 18 h (22)		Kaninchen	iv. LD ₅₀ ca. 3 mg/kg (27)
	Meerschw.	ip. LD 80 mg/kg nach 2 h (22)		Mensch	keine besonderen Erscheinungen bei Zufuhr von Dosen bis zu 10 mg, oral, sc. und im. (28)
	Katze	iv. LD 13,1 mg/kg bei Dauerinfusion (22)	Collidin	Frosch	minimale LD injiziert in den dorsalen Lymphsack pro 20 g Körpergewicht: 16 mg (28)
	<i>Rana pipiens</i>	die Tiere sterben in 1:10 000-Lsg. nach 5 min (22)	Pyridin	Mücke	LD 5 g/m ³ in 1 min (29)
	Maus	ip. LD 25 mg/kg nach 6 min (22)		Mehlkäfer	31mal schwächer als Nikotin (30)
	Ratte	ip. LD ca. 10,87 mg/kg nach 9 min (22)		Frosch	minimale LD injiziert in den dorsalen Lymphsack: 39 mg/20 g Frosch (28)
	Meerschw.	ip. LD 50 mg/kg in 90 min (22)		Maus	iv. LD ₅₀ 6,8 mM/kg (31) ip. LD ₅₀ 14 mM/kg (31)
Nikotyrin	Katze	iv. LD 0,9 mg/kg bei Dauerinfusion (22)		Ratte	sc. LD ₅₀ 1,0 g/kg (32)
	Maus	oral, durchschnittl. tägl. Dosis 0,65 mg. Nach 50 Wochen überlebten 83%, dagegen 98% der Kontrollgruppe (23)		Meerschw.	ip. LD 870 mg/kg (33) oral LD 4,0 g/kg (33)
Nikotin-N-oxyd	Frosch	minimale letale Dosis für Tiere mit einem Gewicht von 20 g: ca. 15 mg (24)	Pyrrolidin	Maus	iv. LD ₅₀ 1,2 mM/kg (31) ip. LD ₅₀ 5,9 mM/kg (31)
	Maus	sc. LD ₅₀ 490 mg/kg (25)	N-Methylpyrrolidin	Maus	iv. LD ₅₀ 0,55 mM/kg (31) ip. LD ₅₀ 2,1 mM/kg (31)
Myosmin	Maus	oral, durchschnittl. tägl. Dosis 0,5 mg. Nach 50 Wochen Zufuhr überlebten 76%, dagegen 98% der Kontrollgruppe (23)	Piperidin	Paramecien	in 0,1%igen Lsg. waren die meisten Organismen innerhalb 3 h tot (26)
	Ratte	ip. LD ₅₀ 190 mg/kg (26) oral LD ₅₀ 1875 mg/kg (26)		Blutegel	keine Wirkung bei 0,1%iger Lsg. (34)
Anabasin	Insekten	Toxizität s. (16)		Frosch	LD 1,5 mg/g (34)
	Goldfisch	9,5 mg/l, etwas weniger toxisch als Nikotin		Maus	iv. LD ₅₀ 0,12 mg/g (34) sc. LD ₅₀ ca. 0,54 mg/g (34)
	Meerschw.	sc. LD ₅₀ ca. 22 mg/kg (27)		Kaninchen	iv. LD 160 mg/kg nach 20 min (34) sc. LD 300 mg/kg nach einigen Stunden (34)

LITERATUR ZU TABELLE 16

- Larson, P. S., Haag, H. B., and Silvette, H.: Tobacco, experimental and clinical studies, Baltimore 1961.
- Hanzlik, P. J., and Wood, D. A.: J. Pharm. exp. Therap. 37, 67 (1929).
- Keeser, E.: Arch. exp. Path. 122, 82 (1927).
- Feurt, S. D., Jenkins, J. H., Hayes, F. A., and Crockford, H. A.: Science 127, 1054 (1958).
- Stickney, J. C., Northrup, D. W., and Van Liere, E. J.: Fed. Proc. 13, 146 (1954).
- Stickney, J. C., Northrup, D. W., and Van Liere, E. J.: Arch. internat. pharmacodyn. 101, 469 (1955).
- Mattioli, M.: Morgagni 74, 59 (1932).
- Macht, D. I., and Craig, L. C.: Proc. Soc. exp. Biol. 29, 1250 (1932).
- Gold, H., and Brown, F. A.: J. Pharm. exp. Therap. 54, 463, (1935).
- Straub, W., und Amann, A.: Arch. exp. Path. 194, 429 (1940).
- Larson, P. S., Finnegan, J. K., and Haag, H. B.: J. Pharm. exp. Therap. 95, 506 (1949).

12. Travell, J.: *Proc. Soc. exp. Biol.* 45, 552 (1940).
13. Gause, G. F., and Smaragdova, N. P.: *Physiol. Zool.* 12, 238 (1939).
14. Gause, G. F.: *Biodynamica* 3, 217 (1941).
15. Macht, D. I., and Davis, M. E.: *J. Pharm. exp. Therap.* 50, 93 (1934).
16. Metcalf, R. L.: *Organic Insecticides*, New York 1955.
17. Larson, P. S., Haag, H. B., and Finnegan, J. K.: *Proc. Soc. exp. Biol.* 58, 231 (1945).
18. Larson, P. S., and Haag, H. B.: *J. Pharm. exp. Therap.* 77, 343 (1943).
19. Yamamoto, I., Tsujimoto, A., Tamori, Y., and Adachi, N.: *Nara Igaku Zasshi* 8, 69 (1957).
20. Hucker, H. B., and Larson, P. S.: *J. Pharm. exp. Therap.* 123, 259 (1958).
21. Hicks, C. S., and Sinclair, D. A.: *Austr. J. exp. Biol.* 25, 83 (1947).
22. Macht, D. I., and Davis, M. E.: *J. pharm. exp. Therap.* 50, 93 (1934).
23. French, F. A., Freedlander, B. L., and Furst, A.: *Proc. Am. Ass. Cancer Res.* 2, 203 (1957).
24. Sabatucci, N.: *Atti acad. nazl. Lincei. Classe sci. fis., mat. e nat.* 16, 520 (1932).
25. Bizard, G., Vanlerenberghe, J., and Laspagnol, C.: *Thérapie* 11, 1109 (1956).
26. Ambrose, A. M., and De Eds, F.: *Proc. Soc. exp. Biol.* 63, 423 (1946).
27. Haag, H. B.: *J. Pharm. exp. Therap.* 48, 95 (1933).
28. Lee, W. E.: *Q. J. exp. Physiol.* 1, 335 (1908).
29. Pringault, E.: *C. rend. Soc. biol.* 87, 846 (1922).
30. Richardson, C. H., and Haas, L. E.: *Iowa State Coll. J. Sc.* 6, 287 (1932).
31. Larson, P. S., Haag, H. B., and Finnegan, J. K.: *J. Pharm. exp. Therap.* 86, 239 (1946).
32. Brazda, F. G., and Coulson, R. A.: *Proc. Soc. exp. Biol.* 62, 19 (1946).
33. Brunton, T. L., and Tunnicliffe, F. W.: *J. Physiol.* 17, 272 (1894-95).
34. Ikezawa, M.: *Jap. J. M. Sci. Pharm.* 7, 128 (1933).

Erratum

„Nikotin, Rauchen und Organismus“

von H. Schievelbein

Auf Seite 215 unter 3. a) muß der erste Satz lauten: „Beim Rauchen gehen durchschnittlich 20 bis 25% des Tabaknikotins in den Hauptstromrauch über.“

Im zweiten Satz des gleichen Absatzes treten anstelle des Zitates (267) die folgenden Literaturangaben:

1. Pyricki, C.: Z. f. Unters. Lebensm. 64, 163, 1932.
2. Pyricki, C.: Z. Physiol. Chem. 277, 233, 1943.