

HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

BEGRÜNDET VON A. HEFFTER
FORTGEFÜHRT VON W. HEUBNER

ERGÄNZUNGSWERK

HERAUSGEGEBEN VON

O. EICHLER UND A. FARAH

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER STATE UNIVERSITY OF NEW YORK

ELFTER BAND

LOBELIN UND LOBELIAALKALOIDE

VON

W. GRAUBNER UND G. PETERS



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1955

LOBELIN
UND
LOBELIAALKALOIDE

VON

W. GRAUBNER UND G. PETERS



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1955

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN
OHNE AUSDRÜCKLICHE GENEHMIGUNG DES VERLAGES IST ES AUCH NICHT
GESTATTET, DIESES BUCH ODER TEILE DARAUS AUF PHOTOMECHANISCHEM
WEGE (PHOTOKOPIE, MIKROKOPIE) ZU VERVIELFÄLTIGEN

COPYRIGHT 1955 BY SPRINGER-VERLAG OHG.
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
PRINTED IN GERMANY

BRÜHLSCHE UNIVERSITÄTSDRUCKEREI GIESSEN

HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

BEGRÜNDET VON A. HEFFTER
FORTGEFÜHRT VON W. HEUBNER

ERGÄNZUNGSWERK

HERAUSGEGEBEN VON

O. EICHLER UND A. FARAH

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER STATE UNIVERSITY OF NEW YORK

ELFTER BAND

LOBELIN UND LOBELIAALKALOIDE

VON

W. GRAUBNER UND G. PETERS



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1955

Vorwort der Herausgeber.

Die Pharmakologie beschäftigt sich in erster Linie mit der Wirkung chemischer Substanzen auf unverletzte Lebewesen und auf Fermentsysteme. Daraus ergibt sich, daß ihre Resultate in tausend Einzelheiten zerflattern. Es ist notwendig, sie zu sammeln, um die Gesamtheit der erzielten Ergebnisse zu einem Bilde zu vereinigen. Diese Aufgabe kann nicht durch Jahresberichte oder Reviews gelöst werden.

Eine zusammenfassende Darstellung des gesamten vorliegenden Materials erfolgte im Hauptwerk des HEFFTER-HEUBNERSchen Handbuches der experimentellen Pharmakologie in Form systematisch geordneter monographischer Abhandlungen aller Stoffgruppen. Das Ergänzungswerk führt das Prinzip der monographischen Abhandlung fort, die einzelnen Beiträge erscheinen jedoch in ungewohnter Reihenfolge je nach Notwendigkeit der Neubearbeitung eines Themas.

Man könnte die Frage aufwerfen, ob es nicht besser wäre, ein neues Handbuch zu begründen, wie seinerzeit das Handbuch der Physiologie von HERMANN durch das von BETHE-EMBDEN abgelöst wurde. Es zeigt sich hier jedoch ein grundlegender Unterschied zwischen der Physiologie und der Pharmakologie. Die Befunde der Physiologie veralten mit dem Fortschritt der Methodik, bei der Pharmakologie ist das nie ganz der Fall. Mögen auch die Methoden veralten, so doch nicht die Befunde. Im Verein mit der chemischen Forschung werden Substanzgruppen pharmakologisch untersucht, die später kaum wieder geprüft werden. So wurden die Derivate des Chinins, der Salicylsäure, des Pyrazolons, des Cocains, der Narkotica und viele andere mehr seinerzeit in großem Umfang getestet, ohne daß die Kenntnis dieser Befunde heute überflüssig wäre, denn die früheren primitiven Untersuchungsmethoden bilden auch heute noch den Ausgangspunkt für die Untersuchung neuer Substanzen. Die Neubearbeitung eines Themas kann und muß sich also auf frühere Experimente stützen, ohne daß es möglich wäre, sie in ganzem Umfang in eine neue Darstellung einzuarbeiten.

Aus dieser Sachlage ergibt sich der Zwang, durch Ergänzungen das Handbuch bis an die letzten Ergebnisse der Forschung heranzuführen. Ebenso werden Themen behandelt werden müssen, die bei der Drucklegung des Hauptwerkes noch gar nicht existierten, z. B. die Antihistaminica, die Sterine, Sulfonamide, Polypeptide usw.

Mit diesen Werken soll der Forscher ein unentbehrliches Instrument erhalten. Wer im Laboratorium tätig ist, muß den Autoren dankbar sein, die die Mühe der Sammlung, Sichtung und Kritik selbstlos auf sich genommen haben, um dem Experimentator die Arbeit zu erleichtern. „Die Bibliotheken sind das Gedächtnis der Menschheit“. Wem wird das bei der Breite des heutigen Wissens und dem immer zunehmenden Erfahrungsschatz nicht einleuchten?

Heidelberg und Syracuse [New York], Herbst 1954.

OSKAR EICHLER ALFRED FARAH

Vorwort.

Eine Neubearbeitung des Kapitels „Lobelin und Lobeliaalkaloide“ im Rahmen des Handbuches der experimentellen Pharmakologie war seit längerer Zeit erforderlich, da die Mehrzahl der Untersuchungen über dieses Gebiet nach dem Abschluß der Darstellung von W. E. DIXON im Hauptwerk dieses Handbuchs im Jahr 1924 durchgeführt wurde. Es mag zunächst merkwürdig erscheinen, daß eine solche Darstellung zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem das therapeutische Interesse an Lobelin und den ihm nahestehenden Pharmaka sehr gering ist. Ein Blick auf das Literaturverzeichnis — und auch auf den Inhalt der vorliegenden Darstellung — zeigt aber, daß das Interesse der experimentell-pharmakologischen Forschung an Lobelin und an den nicotinähnlichen Pharmaka im allgemeinen nicht nur nicht erlahmt, sondern gerade in den letzten Jahren neu erwacht ist. Es ist durchaus möglich, daß dieses neu erwachte Interesse auf theoretischem Gebiet den Auftakt zu neuen therapeutischen Anwendungen der Heilmittel der Nicotingrouppe geben wird, wenn auch Anzeichen in diesem Sinn zur Zeit noch nicht vorliegen.

Wir haben versucht, in der vorliegenden Darstellung einen möglichst gedrängten Überblick über die sehr zahlreichen Untersuchungen auf dem behandelten Gebiet zu geben. Trotzdem erschien uns in diesem Zusammenhang eine Darstellung der Funktion der Chemoreceptoren der arteriellen Blutbahn vom pharmakologischen Standpunkt aus unentbehrlich. Wenn wir bei dieser Darstellung zu Ergebnissen gekommen sind, die von der vorherrschenden Lehrmeinung abweichen, so möchten wir den Leser bitten, diese abweichenden Meinungen eher als Diskussionsgrundlage als als Festlegung eines Gegendogmas zu betrachten.

Die Schwierigkeiten der Auswertung und Beurteilung experimenteller Beobachtungen und Arbeiten aus einer Zeit, in der auf Kontrollen — und auf statistische Auswertung von Versuchsergebnissen — noch recht wenig geachtet wurde, sind jedem gegenwärtig, der öfter versucht hat, aus widersprechenden Befunden in der älteren Literatur Schlüsse zu ziehen. Wir müssen daher den Leser bei der Beurteilung mancher Abschnitte unserer Darstellung um Nachsicht bitten.

Wir waren bestrebt, die sehr umfangreiche Literatur bis zum Ende des Jahres 1953 möglichst vollständig zu berücksichtigen. Klinische Arbeiten haben dabei in die Besprechung und in das Literaturverzeichnis nur dann Aufnahme gefunden, wenn sie entweder genügend quantitative Angaben enthalten, um als pharmakologische Beobachtungen am gesunden oder kranken Menschen betrachtet werden zu können, oder wenn sie Beobachtungen über bestimmte Wirkungen der besprochenen Alkaloide bringen, die bisher von der experimentellen pharmakologischen Forschung noch nicht näher untersucht worden sind. Arbeiten aus dem Jahre 1954 wurden dann im Text besprochen, wenn sie einem von uns bis zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Vorworts zur Kenntnis gekommen sind.

Wir widmen dieses Bändchen in Verehrung Herrn Professor Dr. med. ERICH FRANK, Direktor der 2. Medizinischen Klinik der Universität Istanbul, zu seinem 70. Geburtstag am 28. 6. 1954.

Zu Dank verpflichtet sind wir Herrn Professor E. ROTHLIN, Basel, für die Überlassung von Literatur aus der Bibliothek der Sandoz AG Basel, Herrn Professor

O. EICHLER, Heidelberg, für Vermittlung und für technische Ratschläge, Frau Professor GERTRUD WOKER, Bern, für die Ermöglichung der Einsicht in die Korrekturfahnen des zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Beitrags noch nicht erschienenen Lobeliaalkaloid-Kapitels im 2. Band ihres Buches (s. Literaturverzeichnis), Herrn Dr. H. WICK, Ingelheim, und Herrn Dr. med. vet. O. KERN, Ingelheim, für die Genehmigung zur Verwertung noch nicht veröffentlichter Befunde, Herrn Dr. O. THOMÁ, Ingelheim, für Erklärungen über die Chemie der Lobeliaalkaloide, Herrn G. SEIDEL, Ingelheim, für die Überarbeitung und Überprüfung des Literaturverzeichnisses, und Frl. GISELA BRÖTJE, Bingen, für ihre Hilfe bei der Auswertung der Literatur, der Zusammenstellung des Sach- und Autorenverzeichnisses sowie dem Schreiben des Manuskripts. — Besonders danken möchten wir Herrn Dr. H. LÜLLMANN, Mainz, und Herrn Dr. H. WICK, Ingelheim, für die kritische Lektüre des Manuskripts und für Verbesserungsvorschläge.

Mainz, im September 1954

GEORG PETERS WALTHER GRAUBNER

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einteilung	1
Lobelin	1
Chemie	1
Identifizierung, Nachweis und Bestimmung	4
Das Schicksal von Lobelin im Organismus	5
Wirkungen auf Organe und Organsysteme	6
1. Wirkung auf die Atmungsregulierung und die Atmungsorgane	6
a) Der Wirkungsmechanismus der Lobelin-Atmungsanregung	16
b) Die Funktion der Chemoreceptoren	18
c) Der Lobelin-Husten	25
d) Wirkung auf die Bronchien	28
2. Wirkungen auf das autonome Nervensystem und das Nebennierenmark	29
3. Wirkungen auf Herz und Kreislauf	33
4. Wirkungen auf den Verdauungsapparat	36
5. Wirkungen auf das Nervensystem	37
6. Wirkungen auf die Skelettmuskulatur	40
7. Antiallergische Wirkung	40
8. Verschiedene Beobachtungen	40
9. Wirkungen auf Fermente	40
10. Toxicität	41
11. Die Stellung des Lobelins innerhalb der Gruppe der nicotinähnlichen Pharmaka	42
Lobelia-Nebenalkaloide	43
1. Alkaloide der Lobelingruppe.	43
d,l-Lobelin S. 45. — Lobelan S. 45. — Lobelanidin S. 45. — Lobelanin S. 45	
2. Alkaloide der Lelobaningruppe.	46
3. Alkaloide der Lobiningruppe	46
4. Alkaloide der Isolobiningruppe.	47
5. Andere Nebenalkaloide	48
Lobelia inflata und andere Lobeliaarten. Galenische Zubereitungen. Gesamtalkaloide	48
Geschichte S. 48. — Vorkommen und Zusammensetzung der Lobelia inflata S. 50. —	
Alkaloide aus anderen Lobelia-Arten S. 50. — Die Wirkung von galenischen Zu-	
bereitungen der Lobelia inflata S. 51. — Die Wirkung älterer „Lobeline“ S. 51.	
Synthetische Derivate des Lobelins und anderer Lobelia-Alkaloide. Synthetische Lobelin-	
Ersatzmittel	52
Literatur	53
Namen- und Sachverzeichnis	67

Einteilung.

Seit der Isolierung von Lobelin aus Rohextrakten von *Lobelia inflata* durch HEINRICH WIELAND im Jahr 1916 (HEINRICH WIELAND 1921) ist dieses Reinalkaloid von zahlreichen Forschern pharmakologisch und klinisch aufs gründlichste untersucht worden. Es liegt daher heute darüber ein so großes Tatsachenmaterial vor, daß es zweckmäßig erscheint, in der vorliegenden Darstellung vom herkömmlichen Plan der Übersichten über dieses Kapitel (W. E. DIXON 1924; R. JOYEUX 1938 u. a. m.) abweichend zunächst die Wirkungen des kristallisierten L- α -Lobelins ausführlich zu erörtern. Diese Umstellung erlaubt es gleichzeitig, die durch die bedauerliche, nachträglich aber nicht mehr zu beseitigende Verwendung des Wortes Lobelin zur Bezeichnung mehr oder minder unreiner Gesamtalkaloidpräparate als *Lobelia inflata* entstandene Verwirrung zu beseitigen: Die Wirkung dieser verschiedenen „Lobeline“ soll hier an der ihr zukommenden Stelle, nämlich bei den Wirkungen verschiedener galenischer Präparate aus der Droge *Lobelia inflata* besprochen werden.

Im Anschluß an die Pharmakologie des Lobelins sollen die meist viel weniger genau bekannten Wirkungen der bisher isolierten und chemisch definierten Nebenalkaloide der *Lobelia inflata* — und anderer *Lobelia*-Arten — besprochen werden. Das bis dahin dargelegte experimentelle — und teils auch klinische Material wird dann erlauben, die Wirkungen der galenischen Zubereitungen aus *Lobelia inflata* und anderen *Lobelia*-Arten zu analysieren und im Rahmen des Möglichen auf die Wirkungen der bekannten Alkaloide zurückzuführen. An dieser Stelle — bei der Besprechung der *Lobelia inflata* — mag dann eine ganz kurzgefaßte historische Darstellung der therapeutischen Anwendung dieser heute obsoleten Heilpflanze ihren Platz finden. Die Besprechung der Wirkungen der Droge und der daraus gewonnenen Gesamtalkaloide darf unseres Erachtens trotz des obsoleten Charakters dieser Präparate schon deshalb nicht unterbleiben, weil sich nie voraussagen läßt, ob nicht im Laufe der weiteren Entwicklung einzelne der uns jetzt weder besonders aktuell noch besonders interessant erscheinenden Befunde wieder aufgegriffen und in uns noch unbekanntere Richtungen weiterentwickelt werden. — Ein letztes Kapitel des vorliegenden Beitrags wird sich mit den — bisher aus kommerziellen Gründen wenig zahlreichen (K. WARNAT 1936) — synthetischen und halbsynthetischen *Lobelia*alkaloidderivaten und Lobelinersatzmitteln beschäftigen.

Lobelin.

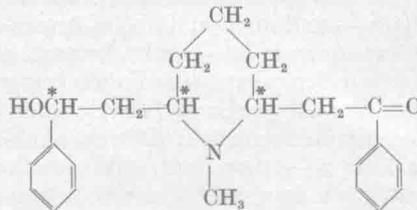
Chemie.

Das von HEINRICH WIELAND im Jahre 1916 (H. WIELAND 1921) auf Grund der guten Löslichkeit seines Chlorhydrats von Begleitbasen und harzigen Substanzen getrennte und zum ersten Male rein dargestellte Lobelin ist eine einsäurige Base der Summenformel $C_{22}H_{27}O_2N$ (HEINRICH WIELAND, O. DRAGENDORFF 1929). Der Schmelzpunkt der Base liegt bei 130 bis 131°. Sie ist in Wasser und Petroläther schwer löslich, löst sich dagegen sehr gut in Chloroform und etwas weniger gut in Äther, heißem Benzol oder heißem Alkohol. Sie bildet eine Reihe gut kristallisierender Salze, von denen das Chlorhydrat das am besten lösliche und das am meisten gebrauchte Salz ist; etwas weniger gut löslich ist das Bromid, noch etwas weniger gut löslich das Nitrat und das Sulfat. — Lobelinchlorhydrat ist ein weißes, kristallisiertes,

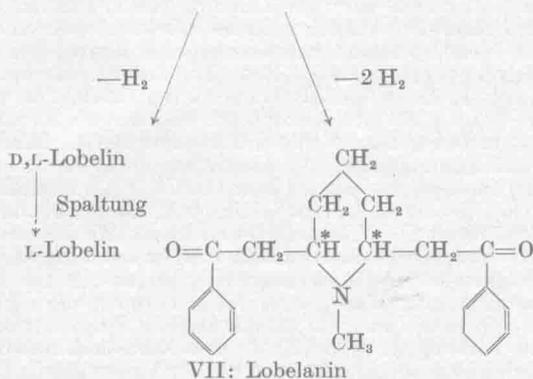
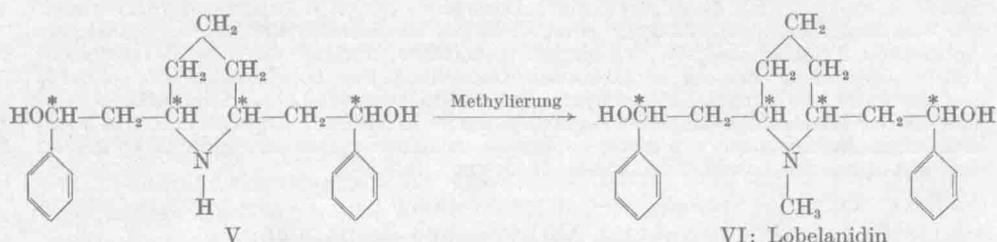
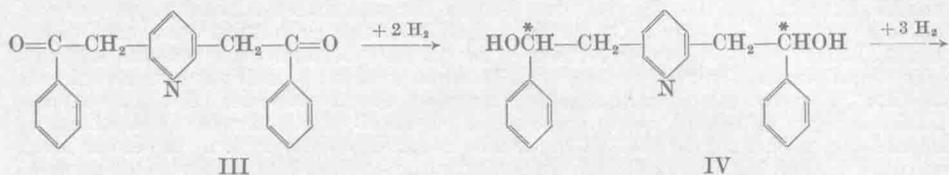
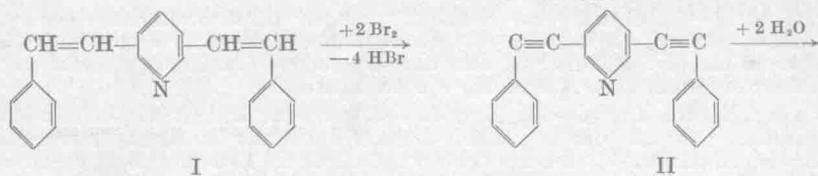
geruchloses Pulver von bitterem Geschmack, das auf der Zunge ein vorübergehendes Taubheitsgefühl hervorruft (Pharmacop. internat. 1951, D.A.B. 1947, Pharmacop. Dan. 1948, Pharmacop. Helv. 1941, Svenska Pharmacop. 1946, Pharmacop. Portug. 1946, Pharmacop. franç. 1949). Dem Gewicht nach enthält es 90,25% Lobelinbase und 9,75% HCl. Lobelinchlorhydrat löst sich sehr leicht in Chloroform, in 40 T. Wasser (Pharmacop. internat. 1951, D.A.B. 1947), in 10 T. 95%igen Alkohols, dagegen schlecht in Äther. Der Schmelzpunkt liegt um 180°. — Die Bezeichnung Lobelinchlorhydrat wurde vor allem in der älteren pharmakologischen Literatur oft als Synonym des Ausdrucks Chlorhydrat des kristallisierten Lobelins gebraucht und dann in Gegensatz gestellt zu „Lobelinsulfat“, worunter in den frühen zwanziger Jahren meist ein unreines Gemisch der Sulfate der Gesamtalkaloide aus *Lobelia inflata* verstanden wurde.

Lobelin und Lobelinchlorhydrat sind optisch aktiv: sie drehen das polarisierte Licht nach links. Die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = -57,0 \pm 1,0^\circ$ (Pharmacop. franç. 1949, Pharmacop. Helv. 1941). Die Base wird daher auch als L-Lobelin bezeichnet. Neben L-Lobelin kommt in Extrakten aus *Lobelia inflata* auch racemisches oder racemisiertes Lobelin vor, das ursprünglich (HEINRICH WIELAND 1921) für ein Nebenalkaloid gehalten und mit dem Namen Lobilidin belegt worden war, aber schließlich (HEINRICH WIELAND, E. DANE 1929) als D,L-Lobelin erkannt wurde, aus dem sich durch Behandlung mit D-Weinsäure — das L-Lobelin-D-Tartrat ist schwer wasserlöslich — L-Lobelin gewinnen läßt. Reines D-Lobelin ist bis heute nicht isoliert worden: Die wenigen Beobachtungen über Wirkungsunterschiede zwischen L-Lobelin und D,L-Lobelin sollen bei der Besprechung der Nebenalkaloide Erwähnung finden.

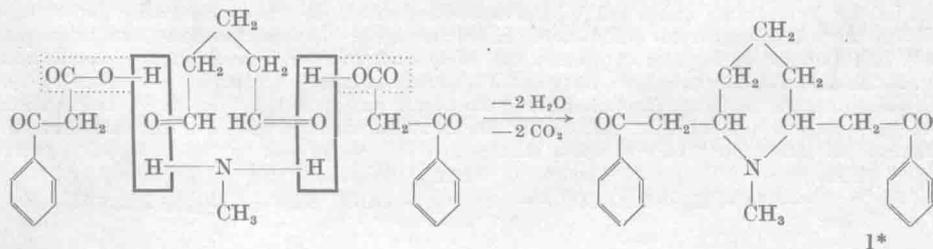
Sehr schwierig gestaltete sich die Aufklärung der Konstitution des Lobelin, die nach 8jährigen Arbeiten (zusammenfassende Darstellungen bei R. JOYEUX 1938 und bei G. WOKER 1954) und über viele Irrwege (HEINRICH WIELAND 1921, HEINRICH WIELAND, C. SCHÖPF, W. HERMSEN 1925) schließlich zum Erfolg führte (HEINRICH WIELAND, O. DRAGENDORFF 1929, HEINRICH WIELAND, W. KOSCHARA, E. DANE 1929): Lobelin ist ein N-methyl- α -benzoyl- α' -benzylalkohol-dipicocolin:



Die Richtigkeit dieser Konstitutionsformel, die zunächst mit verschiedenen Varianten des in vitro-Abbaues von Lobelin nicht übereinzustimmen schien, konnte durch mehrere Synthesen bewiesen werden (HEINRICH WIELAND, I. DRISHAUS 1929, HEINRICH WIELAND 1928, HEINRICH WIELAND 1929, C. SCHÖPF, G. LEHMANN 1934, C. SCHÖPF, G. LEHMANN 1935, G. SCHEUING, L. WINTERHALDER 1929, G. SCHEUING, L. WINTERHALDER 1931), die hier nicht besprochen werden können. In Anlehnung an eine der zur Konstitutionsbestimmung ausgeführten Synthesen haben G. SCHEUING und L. WINTERHALDER (1929, 1931) ein technisches Syntheseverfahren entwickelt (D.R.P. 532535, Schweizer Patent Nr. 144139, italienisches Patent Nr. 285017, britisches Patent Nr. 314532, ungarisches Patent Nr. 100741, tschechisches Patent Nr. 38174), nach dem heute ein großer Teil des experimentell und klinisch verwandten Lobelins synthetisch dargestellt wird, während ein anderer Teil durch ein besonderes Reinigungsverfahren (Schweizer Patent Nr. 102143) aus *Lobelia inflata*-Rohalkaloiden gewonnen wird. Die technische Synthese geht vom α -, α' -Distyryl-pyridin aus, das durch die Kondensation von α -, α' -Dimethyl-pyridin (= Lutidin) mit 2 Mol. Benzaldehyd entsteht (I). Durch Anlagerung von 2 Mol. Br₂ und anschließende Abspaltung von 2 Mol. Bromwasserstoff gelangt man zum α -, α' -Diphenylacetylenpyridin [= 2, 6-di-(β -Phenäthynyl)-pyridin] (II). Daraus entsteht durch Anlagerung von 2 Mol. Wasser in schwefelsaurem Milieu das α -, α' -Dibenzoyl-Dipicocolin (III), dessen Hydrierung zunächst zum entsprechenden Dialkohol von Platinoyd katalysiert wird. Die weitere Reduktion unter ganz bestimmten Bedingungen läßt schließlich unter Wasserstoffanlagerung im Kern nor-Lobelanidin entstehen (V), das mit Hilfe von Toluolsulfosäuremethylester zu Lobelanidin methyliert werden kann (VI). Durch gesteuerte Oxidation erhält man aus dem Lobelanidin je nach Wunsch hauptsächlich Lobelanin (VII) oder D,L-Lobelin, aus dem in der geschilderten Weise L-Lobelin gewonnen werden kann:



Eine zweite Methode der Synthese von Lobelia-Alkaloiden muß hier (in Anlehnung an R. JOYEUX 1938) kurz dargestellt werden, weil sie möglicherweise dem Entstehungsmodus der Alkaloide in der Pflanze entspricht: In Anlehnung an eine Idee von ROBINSON haben C. SCHÖPF und G. LEHMANN (1934, 1935) bei niedrigen Temperaturen und einem p_{H} von 4–5 aus Glutaraldehyd, Benzoylessigsäure und Methylamin Lobelanin erhalten:



Der p_H von 4—5, bei dem diese Reaktion verläuft, entspricht ungefähr dem p_H des Pflanzensaftes, während die Reaktion des Pflanzenprotoplasmas mehr nach der alkalischen Seite liegt. In alkalischem Milieu ist aber das entstandene Lobelanin (wie auch Lobelin) nicht haltbar: es zerfällt unter Abspaltung von Acetophenon.

Wie aus den oben angegebenen Formeln ersichtlich ist, enthält das Lobelin-Molekül 3 asymmetrische C-Atome, das Lobelanidin-Molekül 4 und das Lobelanin-Molekül 2. Von den genannten Alkaloiden ist aber nur Lobelin optisch aktiv; Es ist nie gelungen, Lobelanin oder Lobelanidin in optisch aktive Basen zu spalten. Da die Oxydation von optisch aktivem Lobelin ausschließlich zu optisch inaktivem und nicht spaltbarem Lobelanin führt, muß die optische Aktivität von Lobelin auf dem C-Atom der sekundären Alkoholgruppe beruhen, dessen Asymmetrie bei dieser Oxydation aufgehoben wird (HEINRICH WIELAND, W. KOSCHARA, E. DANE 1929). Da sich Lobelan nicht spalten läßt, kann seine optische Aktivität nicht darauf beruhen, daß es gewöhnlich als Racemat auftritt: es muß vielmehr ein „inneres Racemat“, eine sog. Mesoform, darstellen. Aus dem Studium anderer chemischer Abbaureaktionen ergibt sich dabei, daß in dieser Mesoform die H-Atome, bzw. die substituierenden Seitenketten, zueinander in Cis-Stellung stehen müssen, wie das z. B. auch bei der Meso-weinsäure der Fall ist. Das gleiche gilt übrigens für die Substituenten an den beiden asymmetrischen C-Atomen in den sekundären Alkoholgruppen von Lobelanidin, das gleichfalls eine Mesoform darstellt (HEINRICH WIELAND, I. DRIESHAUS 1929). Infolge des Vorhandenseins von 4 Asymmetriezentren, von denen jeweils 2 die gleichen Substituenten tragen, müßten von Lobelanidin 2 optisch inaktive Mesoformen vorkommen: nur eine davon wird aber in der Natur angetroffen. Bei der synthetischen Darstellung von Lobelia-Alkaloiden entsteht dagegen unter bestimmten Bedingungen neben natürlichem Nor-Lobelanidin auch ein racemisches Nor-Lobelanidin, das durch Oxydation wieder in natürliches optisch inaktives Meso-Nor-Lobelanin verwandelt werden kann. (Vgl. die ausführliche Darstellung der komplizierten Stereoisomerien der Lobelia-Alkaloide bei R. JOYEUX 1938.)

Identifizierung, Nachweis und Bestimmung.

Das charakteristische Merkmal zur Identifizierung von Lobelin ist die Abspaltung von Acetophenon aus dem Lobelin-Molekül beim Kochen, vor allem in leicht alkalischem Milieu. Acetophenon läßt sich leicht an seinem charakteristischen Geruch erkennen (F. REINARTZ 1931, Pharmacop. Helvetica 1942, D.A.B. 1947, Svenska Pharmacop. 1946, Pharmacop. Portug. 1946, Pharmacop. Internat. 1951, Pharmacop. Dan. 1948, Pharmacop. franç. 1949). Abgesehen von seinem Geruch läßt sich Acetophenon an der roten Färbung erkennen, die es bei Hinzufügung von m-Dinitrobenzol gibt (A. RINGER 1953). Lobelin selbst gibt mit Formaldehydschwefelsäure eine intensive Violettfärbung (F. REINARTZ 1931), die gleichfalls zur Identifizierung herangezogen werden kann (D.A.B. 1947, Pharmacop. Internat. 1951, Pharmacop. franç. 1949), obwohl die Unterscheidung von anderen Alkaloiden auf diese Weise nicht immer einwandfrei möglich ist. An weiteren uncharakteristischen Farbreaktionen gibt Lobelin: 1. mit FRÖDES Reagens (Ammoniummolybdat in konz. H_2SO_4) eine rote Färbung, die vom Rand des Tropfens her in Kornblumenblau übergeht; 2. mit MANDELINS Reagens (Ammoniummetavanadat in konz. H_2SO_4) eine braune Färbung, die zunächst in Schmutzviolett und dann wieder in Braun übergeht; 3. mit MECKES Reagens (selenige Säure in konz. H_2SO_4) eine hellbraune Färbung; 4. bei Zufügung eines Körnchens $NaNO_2$ zur Lobelinlösung in konz. H_2SO_4 eine schokoladenbraune Färbung (F. REINARTZ 1931). Die Bestimmung der Menge freigesetzten Acetophenons erlaubt, den Grad der Zersetzung von wäßrigen Lobelin-Lösungen bei Hitzesterilisierung oder bei längerer Aufbewahrung in neutralem Milieu zu bestimmen (F. REIMERS 1937): er überschreitet in der Regel nicht 2—3%. Bei der Aufbewahrung kann die Haltbarkeit der Lösungen durch Zusatz von 0,0001 n — 0,001 n HCl gesteigert werden.

Zur quantitativen Bestimmung von Lobelin in Lösungen, die keine anderen Lobelia-Alkaloide enthalten, eignet sich z. B. die Fällung mit Silicowolframsäure (M. MASCRÉ 1930), bei der ein Präcipitat von der Summenformel 7 Lobelin · $WO_{24}Si_2O_{80}H_{28}$ entsteht; das Gewicht des bei der Veraschung dieses Präcipitats entstehenden Silicowolframsäurerückstands multipliziert mit 0,4248 ergibt die präcipitierte Lobelinmenge. — In Acetophenon-freien Lösungen läßt sich Lobelin auch polarographisch mit NH_4Cl als indifferenten Elektrolyt bestimmen (P. NYMAN, F. REIMERS 1941, F. REIMERS, P. NYMAN 1943). — Schließlich wurde auch noch eine Bestimmungsmethode für Lobelin und Lobelanin angegeben, bei der durch Destillation bei p_H 6—7 aus dem Lobelin quantitativ Acetophenon abgespalten wird, das man dann in alkalischem Milieu auf Jod einwirken läßt:



Das überschüssige Jod wird dann mit Thiosulfat rücktitriert (O. F. UFFELIE 1946). Alle genannten Bestimmungsmethoden sind zur Ermittlung des Alkaloidgehalts der Droge und der galenischen Präparate angewandt worden, wovon später zu sprechen sein wird. Keine der genannten Methoden eignet sich zum Nachweis oder zur Bestimmung von Lobelin in Körperflüssigkeiten oder Körpergeweben.

Eine Methode zur Bestimmung von Lobelin auf biologischem Weg in Körpergeweben wurde von F. REINARTZ (1931) angegeben: sie beruht darauf, daß Lobelin in einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ in der Badflüssigkeit den isolierten Blutergasmuskel zur Kontraktion bringt. Bei wiederholter Zufügung (und Wiederauswaschung) von Lobelin in Abständen von wenigen Minuten tritt eine ausgesprochene „Tachyphylaxie“ auf: die Kontraktionen werden immer schwächer und fehlen schließlich ganz. Durch die vorherige Behandlung mit Lobelin verliert der Blutergasmuskel auch die Fähigkeit, sich bei Zufügung von Nicotin ($2 \cdot 10^{-6}$) zu kontrahieren: in einem Gewebe, von dem bekannt ist, daß es Lobelin enthält, soll sich daher der Lobelingehalt durch die Feststellung derjenigen Menge, die gerade die Blutergasmuskelkontraktion durch Zufügung von $2 \cdot 10^{-6}$ Nicotin abzuschwächen vermag, bestimmen lassen: diese Gewebsmenge muß dann soviel Lobelin enthalten, daß die Kontraktion im Bad $2 \cdot 10^{-6}$ beträgt. Diese Bestimmungsmethode läßt sich nur anwenden, wenn zuvor das Vorhandensein von Lobelin im untersuchten Gewebe feststeht; über ihre (mehr als zweifelhafte) Spezifität und ihre Empfindlichkeit liegen anscheinend keine Erfahrungen vor. Das ist um so bedauerlicher, als anscheinend andere Methoden zur quantitativen Bestimmung von Lobelin in Körperflüssigkeit und Geweben nicht entwickelt worden sind.

Das Schicksal von Lobelin im Organismus.

In Ermangelung von exakten Bestimmungsmethoden ist über das Schicksal von Lobelin im Organismus wenig bekannt. Da alle zu beschreibenden pharmakologischen Wirkungen des Alkaloids nach intravenöser Injektion innerhalb von wenigen Minuten abklingen und es praktisch nie zu kumulativen Wirkungen kommt, muß angenommen werden, daß Lobelin im Blut oder in den Geweben oder an beiden Stellen schnell abgebaut wird. Für diese Annahme spricht auch das Fehlen von Tachyphylaxien am Ganztier (F. R. CURTIS, S. WRIGHT 1926, 1927; W. LOLOW 1946; I. T. TEPLOW, W. G. SCHOR 1935; R. HAZARD, E. SAVINI 1953a), das im Gegensatz zur Abschwächung der Wirkung bei wiederholten Gaben an isolierten Organen steht (L. ANTAL, P. GÖMÖRI 1927; F. REINARTZ 1931).

Auf den schnellen Abbau des Lobelins vor allem im Blut dürfte es auch zurückzuführen sein, daß bei subcutaner Injektion bei fast allen untersuchten Warmblütern incl. dem Menschen zur Erzielung der gleichen Wirkung mindestens 3—4 mal soviel Lobelin erforderlich ist wie bei intravenöser Injektion (R. SCHÖN, E. DERRA 1928 u. a. m.); die erforderliche Dosis dürfte in vielen Fällen noch höher liegen, was z. B. daraus hervorgeht, daß in zahlreichen Versuchen und klinischen Beobachtungen (z. B. J. D. RUSS, R. A. STRONG 1941) größere subcutane Lobelindosen keine Atmungsanregung bewirkten, während sich anschließend sehr viel kleinere, schnell intravenös injizierte Dosen als wirksam erwiesen; bei langsamer intravenöser Injektion an sich wirksamer Dosen kann die typische atmungsanregende Wirkung ausbleiben, weil dann wie bei der subcutanen Injektion nicht allzu großer Dosen die Schnelligkeit des Abbaues das Erreichen der zur Atmungsanregung erforderlichen Schwellenkonzentration im arteriellen Blut verhindert (A. M. GORELIK 1953). Wenn aber nach der subcutanen Injektion typische Lobelinwirkungen auftreten, so erscheinen sie zwar verzögert, treten aber abrupt in Erscheinung (R. SCHOEN, E. DERRA 1928): Es besteht daher kein Grund, an der Resorption von Lobelin aus subcutanen Depots zu zweifeln. — Bei Einnahme auf oralem Weg oder bei Einbringung in den Magen oder in den Darm ist Lobelin (und andere Lobelia-Alkaloide) praktisch unwirksam: Nur Riesendosen führen gelegentlich zu ganz geringfügigen Allgemeinwirkungen (L. LENDLE, H. RUPPERT 1942). Für diesen Wirkungsverlust dürfte in erster Linie ein schneller Zerfall von Lobelin im Darminhalt verantwortlich sein; ob außerdem eine schlechte

intestinale Resorption und anschließende Zerstörung im Blutstrom noch eine Rolle spielen, läßt sich nicht beantworten, solange es nicht möglich ist, Lobelin in Körperflüssigkeiten exakt zu bestimmen. Die Wirkungslosigkeit von Lobelin auf oralem Weg steht im Gegensatz zum Verhalten des Nicotins, das bei oraler Einnahme oder Einbringung in den Magen von Versuchstieren nur eine etwa 50%ige Wirkungsabschwächung erfährt (W. HEUBNER, J. PAPIERKOWSKI 1938).— Über die Abbauege und das weitere Schicksal der Abbauprodukte von Lobelin im Organismus lassen sich bis jetzt nur wenig begründbare Hypothesen aufstellen, da die meisten in vitro untersuchten Abbaureaktionen unter Bedingungen verlaufen, die im tierischen Organismus nicht vorkommen (R. JOYEUX 1938).

Wirkungen auf Organe und Organsysteme.

In Umkehrung des Wegs, den der Pharmakologe gewöhnlich einschlägt, wenn er sich über die Wirkungsart eines neuen Pharmakons unterrichten will, sollen hier zunächst die Lobelin-Wirkungen auf die einzelnen Organe und Organsysteme verschiedener Tierarten besprochen werden, auf Grund deren das im Anschluß daran zu erörternde Vergiftungsbild sowie die toxischen Wirkungen zustande kommen. — Wenn sie auch vom Standpunkt der strengen pharmakologischen Einteilung nicht die grundsätzlich wichtigste Wirkung des Lobelins ist, so verdient doch sowohl auf Grund der therapeutischen Anwendung als auch auf Grund der Zahl der vorliegenden Untersuchungen den ersten Platz in der Reihe dieser Einzelwirkungen die

1. Wirkung auf die Atmungsregulierung und die Atmungsorgane.

Einer der Gründe, die den Chemiker HEINRICH WIELAND bewogen, die schwierige Aufgabe der Isolierung des Lobelins in Angriff zu nehmen, war die Beschreibung der atemanregenden Wirkung bestimmter Lobelia-Gesamtalkaloidpräparate durch seinen Bruder HERMANN WIELAND (1915). Diese atemanregende Wirkung von Lobelia-Gesamtalkaloiden war zwar schon früher beobachtet worden (s. u.); HERMANN WIELAND hatte aber als erster betont, daß der atemanregenden Wirkung von Lobelia-Alkaloiden eine praktische Bedeutung zukommen könne, weil die atemanregenden Dosen sehr viel kleiner als die krampferzeugenden Dosen waren. — Bei fast allen darauf untersuchten Tierarten ruft Lobelin innerhalb eines bestimmten Dosenbereiches eine Beschleunigung und häufig auch eine Vertiefung der Atmung hervor, während höhere, und zwar bei den meisten Tierarten viel höhere Dosen zur Apnoe führen. Die Abgrenzung der beiden Dosenbereiche ist bei den verschiedenen Tierarten sehr unterschiedlich — ganz abgesehen von den nicht unerheblichen Divergenzen zwischen den Angaben verschiedener und insbesondere der älteren Autoren. Da diese Unterschiede durch die verschiedenen Narkosearten und die verschiedenen Narkosetiefen bei narkotisierten Tieren viel größer sind, sollen zunächst die Befunde bei nicht vorbehandelten und nicht oder höchstens leicht narkotisierten Tieren Erwähnung finden.

Beim *Frosch* wurde gefunden, daß Dosen von 10—62 mg/kg bei Injektion in den Rückenlymphsack die Atmung beschleunigen, während 83 mg/kg sie für einige Minuten unterdrücken (L. ANTAL 1926).

Bei *Mäusen* wird die Atmung durch die Injektion von 15 mg/kg subcutan angeblich verlangsamt und verkleinert (F. REINARTZ 1931).

Beim *Meerschweinchen* regen 5 mg/kg, intraperitoneal injiziert, die Atmung an (G. CRIMI 1933).

Beim ausgewachsenen *Kaninchen* wurde Beschleunigung der Atmung von WIELAND selbst (A. ECKSTEIN, E. ROMINGER, HERMANN WIELAND 1921) und

einem seiner Schüler (G. SCHWENK 1920) nach 1,5—1,6 mg/kg i.v. gesehen. Demgegenüber haben amerikanische Nachuntersucher (V. H. NORRIS, S. WEISS 1927) nach 2 mg/kg i.v. nicht nur Anregung der Atmung, sondern auch Krämpfe beobachtet, die manchmal mit mehr oder minder langdauernden Apnoen einhergingen. Höhere Dosen verursachen immer Apnoe. Von anderer Seite wurde aber auch über reine Anregung der Atmung — mit oder ohne Auftreten von Krämpfen — nach 5 mg Lobelin/kg i.v. berichtet (J. DEL CASTILLO NICOLAU 1948). Bei jungen Kaninchen mit einem Körpergewicht von 400—800 g sind anscheinend schon viel kleinere Dosen, nämlich 0,1—0,5 mg/kg i.v. wirksam (F. MARRO 1951); dabei wird erwähnt, daß bei den 800 g schweren und noch älteren Kaninchen nach einer Woche Aufenthalt in einer Höhe von 4560 m über dem Meeresspiegel die zur Atmungsanregung erforderliche Lobelindosis auf das 5—6fache steigt, während bei den jüngsten Tieren eine derartige Steigerung im Höhenklima nicht beobachtet werden konnte. Erwähnt werden muß hier aber vor allem der recht wichtige, aber bisher nicht von Nachuntersuchern bestätigte Befund, daß bei neugeborenen Kaninchen Lobelin, aber auch Nicotinsäurediäthylamid und Coffein, überhaupt keine Anregung der Atmung bewirken — zumindest in Dosen, die keine allgemeinen Krämpfe erzeugen (K. T. LIM, F. F. SNYDER 1945).

Bei nicht vorbehandelten *Katzen* sind zur Atmungsanregung höhere Lobelindosen, nämlich 1,8—5,0 mg/kg (G. SCHWENK 1920) erforderlich, die dann auch häufig außer der Atmungsanregung Erbrechen verursachen (V. H. NORRIS, S. WEISS 1927).

Empfindlicher als die bisher besprochenen Tierarten scheint der *Hund* gegen Lobelin zu sein: Hier wurden deutliche Beschleunigung der Atmung mit Vergrößerung des Ventilationsvolumens schon nach der i.v. Injektion von 0,1 (S. HARA 1927) bis 0,2 mg/kg (F. R. CURTIS, S. WRIGHT 1926, 1927) beobachtet. Auch 0,5 (J. DEL CASTILLO NICOLAU 1948) bis 0,8 (A. D. LAZARESCU 1929) mg/kg Lobelin i.v. verursachen noch einfache Anregung der Atmung; 1 mg/kg i.v. verursacht dagegen schon eine krampfartige Steigerung der Atmung, die nach wenigen Zügen in eine Apnoe übergeht, auf die wiederum eine erneute krampfartige Steigerung folgt (F. R. CURTIS, S. WRIGHT 1926, 1927): Es entsteht so eine Art Cheyne-Stokes-Dyspnoe beim Hund. — Beim Hund läßt sich übrigens — nicht ohne Schwierigkeiten — die Lobelin-Atmungsanregung in einen bedingten Reflex verwandeln, der dann (nach 40—60 vorbereitenden Injektionen) durch das gleichzeitige Schlagen eines Metronomen und die i.v. Injektion von physiologischer NaCl-Lösung ausgelöst werden kann (A. A. BELOUS, M. A. GREBENKINA 1953).

Beim gesunden und nicht vorbehandelten *Menschen* regt die i.v. Injektion von 3 mg die Atmung für die Dauer von etwa 1 min an (M. HOCHREIN, R. MEIER 1929), während 10 mg i.v. — eine Dosis, die häufig schon recht unangenehme Nebenwirkungen verursacht (V. H. NORRIS, S. WEISS 1927) — zunächst einen Atmungsstillstand von 15—20 sec und dann eine Vertiefung der Atmung für 2 min bewirken (M. ROSENBERG 1925). In der Wirkung der subcutanen und intramuskulären Injektion beim gesunden Menschen scheinen große individuelle Unterschiede zu bestehen, die die sich widersprechenden Angaben verschiedener Autoren erklären mögen: Eine — meist nicht auf das Gewicht bezogene — Dosis von 10 mg intramuskulär erwies sich bei manchen Beobachtern als wirkungslos (V. H. NORRIS, S. WEISS 1927), während die gleiche Dosis subcutan andererseits eine Atmungsbeschleunigung und -vertiefung von nicht weniger als 30 min Dauer hervorgerufen haben soll (W. R. MARSHALL 1928); 20 mg i.m. sollen dagegen regelmäßig zur Anregung der Atmung führen (V. H. NORRIS, S. WEISS 1927). Von allen Beobachtern wird übereinstimmend beschrieben, daß die Atmungsanregung nach s.c. oder i.m. Injektion von Lobelin nicht willkürlich unterdrückt werden

kann: In jüngster Zeit wurde dieser Eindruck durch die Feststellung objektiv belegt, daß bei 27 von 30 gesunden Versuchspersonen die ein- bis dreimalige Injektion von je 10 mg Lobelin i.m. das sog. Atemanhaltevermögen, d. h. die Zeit, für die die Atmung willkürlich angehalten werden kann, signifikant verkürzt (H. DOETSCH 1948).

Bei Kleinkindern sind anscheinend zur Atmungsanregung etwas höhere Lobelindosen erforderlich: 1—3 mg i.m. sollen 3—12 min nach der Injektion eine Atmungsanregung von 3—5 min Dauer bewirken (F. GRÜNEBERG, A. VIETHEN 1930). Wichtig ist besonders die Feststellung, daß die Injektion von 3 mg Lobelin in die Umbilikalvene beim gesunden Neugeborenen eine ausgesprochene Anregung der Atmung für mehrere Minuten mit einer deutlichen Verschiebung der Thoraxstellung nach der Inspirationsseite verursacht (R. A. WILSON, M. A. TORREY, K. S. JOHNSON 1937 ab). Diese Atmungsanregung ist noch deutlicher als bei nicht vorbehandelten Neugeborenen bei denjenigen, deren Mütter in partu Morphin erhalten hatten. Die gleiche Dosis soll auf s.c. Weg beim Neugeborenen unwirksam sein (J. D. RUSS, R. A. STRONG 1941).

Außer Amphibien und Säugetieren reagieren auch *Vögel* auf Lobelin mit einer wesentlichen Erhöhung der Atmungsfrequenz: Bei der Taube (E. v. SAALFELD 1936) bewirkt die i.m. Lobelin-Injektion eine Beschleunigung der Atmung mit gleichzeitiger Vertiefung der Atemzüge von 15 min Dauer. Interessant ist die Beobachtung, daß hier wie beim Menschen die (indirekte) Lobelinwirkung auf das Atemzentrum durchschlagender ist als die Einflüsse von höheren Hirnzentren: Während Lobelin nämlich bei der Taube in normaler Umgebung die Atmung nur beschleunigt und vertieft, unterdrückt es in hohen Umgebungstemperaturen das Hitzehacheln, das von einem übergeordneten Zentrum im vorderen dorsalen Abschnitt des Mittelhirns ausgelöst wird; die Frequenz der Atmung wird dann von der Hachelfrequenz auf die „Lobelifrequenz“ von 120—160/min reduziert, wobei gleichzeitig die einzelnen Atemzüge tiefer werden.

Die angegebenen, beim nichtnarkotisierten Tier wirksamen Dosen sind ausnahmslos Approximativdosen: In keiner der zitierten Untersuchungen wurde die ED_{50} bestimmt. Das gleiche gilt für die im folgenden zu besprechenden Angaben über die atmungsanregende *Wirkung bei narkotisierten Tieren*. Wie schon erwähnt, ist die Streuung der wirksamen Dosen hier viel größer als bei den nicht vorbehandelten Tieren. Dafür verantwortlich sind die häufig entgegengesetzten Einflüsse der Narkose an sich und der einzelnen Narkotica: Wenn auch hier zunächst nur diejenigen Versuche angeführt werden sollen, in denen die Narkose oberflächlich genug gehalten wurde, um eine eigentliche Atmungshemmung zu vermeiden, so dürfte doch häufig eine leichte narkosebedingte Beeinträchtigung der Atmung vorgelegen haben, die sich nur der jeweils angewandten Registrier- oder Meßmethode entzog: Derartige unterschwellige Atembeeinträchtigungen steigern die Lobelinwirkung. Andererseits haben — wie wir bei der Besprechung der Beeinflussung der künstlich gehemmten Atmung sehen werden — manche Narkotica insbesondere bei bestimmten Tierarten eine atmungshemmende Wirkung, gegen die das Lobelin wirkungslos ist: sie setzen also die Lobelinempfindlichkeit herab.

Am narkotisierten *Kaninchen* regt Lobelin in Dosen von 0,5 mg — 1,2 mg/kg i.v. (G. SCHWENK 1920, A. ECKSTEIN, E. ROMINGER, H. WIELAND 1921, S. HARA 1927, S. UTASHIRO 1941, E. HELAERS 1927, 1929) die Atmung an, manchmal sind dazu aber auch Dosen von 2—4 mg/kg i.v. erforderlich (E. HELAERS 1927, 1929). Andererseits wurde aber auch gefunden, daß 2 mg Lobelin/kg i.v. regelmäßig Apnoe verursacht (S. HARA 1927), ja Apnoen wurden schon nach 0,5 mg/kg i.v. beobachtet (S. UTASHIRO 1941; R. SCHOEN, J. HEMPEL 1933). Diese unter Lobelin auftretenden reversiblen Apnoen beim narkotisierten Kaninchen sind übrigens

im Gegensatz zur Morphinapnoe sog. Spannungsapnoen, bei denen der Thorax in Inspirationsstellung fixiert wird und nach deren Beendigung die Atmung zunächst mit erhöhter Frequenz und verkleinerter Amplitude wieder auftritt (R. SCHOEN, J. HEMPEL 1933). Der Gegensatz der beiden Apnoetypen des Kaninchens läßt sich auch direkt am gleichen Tier demonstrieren, wenn man eine Morphinapnoe, d. h. eine „schlafte Apnoe“ durch die i.v. Injektion von 0,4 mg/kg Lobelin in eine „Spannungsapnoe“ umwandelt (R. SCHOEN, J. HEMPEL 1933). Am narkotisierten Kaninchen wurde auch gezeigt, daß die Lobelinatmungsanregung durch die Abtragung aller höheren Hirnanteile nicht beeinflußt wird, solange nur das eigentliche Atemzentrum im Boden des vierten Ventrikels und seine Verbindungen zur Peripherie unangetastet bleiben (R. SCHOEN 1928; R. SCHOEN, E. DERRA 1928); dabei lagen die am dezerebrierten Kaninchen atmungsanregenden Lobelindosen bemerkenswert niedrig (0,125—0,25 mg/kg i.v.).

Bei der narkotisierten Katze zeigt sich im großen und ganzen im Vergleich zum nichtnarkotisierten Tier eine Steigerung der Lobelinempfindlichkeit: Es wurden Dosen von 0,1—0,25 mg/kg i.v. wirksam gefunden (M. J. KING, H. R. HOSMER, M. DRESBACH 1928), von einem anderen Untersucher Dosen von 0,25—0,50 mg/kg i.v. (W. W. SAKUSSOW 1934), die übrigens bei der dezerebrierten Katze ebenso wirksam waren wie beim intakten Tier; von dritter Seite wird schließlich angegeben (R. A. WILSON, M. A. TORREY 1934), daß Lobelin in einem Bereich von 0,5—2,5 mg/kg i.v. bei mit Amytal narkotisierten Katzen die Atmungsfrequenz regelmäßig beträchtlich steigert und gleichzeitig die Thoraxstellung nach der Inspirationsseite hin verschiebt, während 6,0 mg/kg eine Apnoe in Inspirationsstellung von 4—5 min Dauer hervorrufen.

Beim Hund scheint die Narkose an sich die zur Atmungsanregung erforderliche Lobelindosis nicht wesentlich zu beeinflussen: Beschleunigung und Vertiefung der Atmung wurden nach 0,1—0,4 mg/kg i.v. für eine Dauer von 1—8 min beobachtet (W. J. R. CAMP 1927a, b; S. WRIGHT, F. CURTIS 1929; M. J. KING, H. R. HOSMER, M. DRESBACH 1928; M. CARO 1936; L. VALESQUEZ 1941; R. GRANDPIERRE, C. FRANCK 1939).

Besonderes Interesse beanspruchen sowohl im Hinblick auf mögliche therapeutische Anwendungen als auch wegen ihrer Wichtigkeit für die Analyse der Wirkung von Lobelin auf die Atmungsregelung die sehr zahlreichen Untersuchungen über die *Beeinflussung der durch verschiedene Eingriffe gehemmten, d. h. verlangsamten, unterdrückten, aufgehobenen oder auch nur abgeflachten Atmung* durch Lobelin. Von den durch Pharmaka hervorgerufenen Atemhemmungen wird wohl am besten die *Morphinhemmung* durch Lobelin beeinflußt. Über die gegenseitige Beeinflussung der beiden Pharmaka bei Ratten (E. JOEL 1928) und Mäusen (E. JOEL 1928, R. IWASAKI 1926) liegen nur kaum verwertbare Angaben vor; das Hauptuntersuchungsobjekt war hier das Kaninchen, bei dem schon in Beginn der Lobelinära (HERMANN WIELAND, R. MAYER 1922) die Beeinflussbarkeit der Morphinapnoe durch recht kleine Lobelindosen (0,1—0,2 mg/kg i.v.) festgestellt worden war (S. HARA 1927; E. HELAERS 1927, 1929; V. H. NORRIS, S. WEISS 1927; M. SAITO 1927; W. GEHLEN 1927; K. SCHÜBEL, W. GEHLEN 1928; E. JOEL 1928; W. GLASER 1933; B. BEHRENS, W. GRAUBNER 1934; R. MANNINI 1926). Alle genannten Untersucher sind sich darüber einig, daß $\frac{1}{2}$ —3 Std. nach der oralen, subcutanen oder intravenösen Zufuhr großer bis sehr großer Morphindosen und zu einem Zeitpunkt, zu dem die Atmung des Kaninchens unter der Einwirkung des Morphins erheblich herabgesetzt ist, die intravenöse Injektion von 1—2 mg/kg Lobelin eine deutliche 5—15 min anhaltende Beschleunigung der Atmung und Steigerung der Ventilationsgröße bis nahe an den vor der Morphinanwendung registrierten Wert hervorrufft. Die angegebene Dosis