XV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

76. Pharmakologische Untersuchungen über das Lobelin der Lobelia inflata.

Von

Dr. med. H. Dreser,
I. Assistent des Laboratoriums.

Unter allen Lobeliaceen, deren es etwa 400 Arten giebt, hat die Lobelia inflata für die Medicin die grösste Wichtigkeit erlangt. In ihrer Heimath Nordamerika führt die Pflanze auch den Namen „Indian tobacco", weil dieselbe einen tabaksähnlich brennenden Geschmack hat, und weil man annahm, dass sie von den Indianern zu Heilzwecken verwendet wurde. Einigen Berichten zufolge soll der weissen Bevölkerung die Kenntniss dieses „indianischen Tabaks" durch den Stamm der Penobscott-Indianer zuerst übermittelt worden sein. Nach den neuesten historischen Studien, welche die beiden Lloyd [1]) über die Einführung der Lobelia inflata in die Therapie veröffentlicht haben, waren indessen den Indianern arzneiliche Wirkungen dieser Lobeliaart ebensowenig bekannt gewesen wie den Weissen; es liegt nach diesen Autoren vielmehr eine Verwechselung mit einer anderen Lobeliaart vor (Lobelia syphilitica), deren Wurzeln ein Sir William Johnson noch vor 1800 von Indianern als übrigens werthloses Mittel gegen Syphilis gekauft hatte. Dass die Lobelia inflata als Hausmittel vielleicht bereits 1770 bei den Weissen vereinzelt im Gebrauch war, ist zu vermuthen, denn die emetische Wirkung erwähnt Cutler bereits 1785 in einem „Account of indigenous Vegetables" [2]); aber medicinisch allgemein bekannt wurde die Pflanze erst infolge Samuel Thomson's Bemühungen, als dieser 1807 die Lobeliatinctur sehr

1) Historical researches on lobelia inflata by J. U. and G. G. Lloyd. The pharmaceutical Journal and Transactions. III. series. XVII. p. 566. 1886—1887.

2) American Academy of Sciences. 1785. p. 484. Citirt nach Lloyd.

enthusiastisch gegen Asthma empfahl. Auf Grund von Thomson's Empfehlungen wurde die Lobelia inflata sehr bald ein Hauptmittel des amerikanischen Quacksalberthums, der „Medical botanists", welche Lobelia als Panacee bei den verschiedensten Krankheiten anwandten. Eine derart ausgiebige Verwendung heroisch wirkender Mittel, wie sie die Volksmedicin oft beliebt, hat die amerikanische und englische Literatur zu einer Fundgrube „medicinaler" Vergiftungen durch Lobelia inflata gemacht. Thomson selbst stand 1809 vor Gericht unter der Anklage, einen Mann durch seine Cur mit Lobelia umgebracht zu haben. — Der Umstand, dass das Medicament sehr häufig Erbrechen bewirkt, scheint vielen Patienten das Leben gerettet zu haben; die Lobelia wirkte dabei gewissermaassen als „Antidot gegen sich selbst". Bei der Lecture der Vergiftungsfälle konnte ich indessen keinen rücksichtlich der Symptome und ihrer Reihenfolge ganz gut beschriebenen Fall auffinden. Es hat das darin seinen Grund, dass eigentliche, wissenschaftlich gebildete Aerzte höchstens erst gegen das Lebensende der von Quacksalbern („Coffiniten") mit Lobelia behandelten Patienten herangezogen wurden oder erst durch das Gericht veranlasst wurden, die Obduction vorzunehmen.

In den Fällen, wo das Erbrechen zu spät oder nicht ausreichend erfolgte, verlief das Vergiftungsbild meist in der Weise, dass die Betroffenen über starke Schmerzen im Abdomen, in der Brust und im Kopf klagten; später wurden sie bewusstlos, der Puls war klein, die Pupillen stark contrahirt und unempfindlich gegen Licht; in anderen Berichten wird dagegen Pupillenerweiterung und Unempfindlichkeit gegen Licht angeführt. Auch Convulsionen, sowohl der Gesichts- wie der Extremitätenmuskeln stellten sich gegen das Lebensende ein. Als Befund bei den Obductionen wird oft starke Entzündung der Magendarmschleimhaut und Hyperämie der Hirngefässe erwähnt. — Der forensische Nachweis wurde bisher nie auf chemischem Wege, sondern durch die mikroskopische Identificirung der im Mageninhalt gefundenen Lobeliasamen geführt.

In Anbetracht der energischen Wirkungen der Lobelia war es in chemischer Beziehung von hohem Interesse, den wirksamen Bestandtheil zu isoliren und näher kennen zu lernen. Die ersten erfolgreichen Versuche hat Procter[1]) 1850 angestellt, welcher als den Träger der Wirkung aus dem Samen ein in Aether lösliches Alkaloid darstellte. — Später (1851) gewann Bastick[2]) dasselbe Alkaloid aus den

1) Pharmaceutical Journal and Transactions. I. ser. Vol. X. p. 456.

2) Lobelina a volatile organic base from Lobelia inflata. Pharmaceutical Journal. I. ser. Vol. X. p. 217. 1851.

Blättern, ebenfalls mittelst Aetherausschüttelung der alkalisch gemachten schwefelsauren Auszüge. Durch Bastick hat sich offenbar die unrichtige Vorstellung in der Literatur befestigt, das Lobelin sei analog dem Nicotin und Coniin „a volatile organic base".

Das der Ausschüttelungsmethode entgegengesetzte Verfahren der Alkaloiddarstellung, nämlich die Fällungsmethode, hat Richardson[1]) angewandt, indem er das Infus der Drogue mit Kaliumquecksilberjodid ausfällte, die Quecksilberjodiddoppelverbindung mit Schwefelwasserstoff zerlegte, das Jod mittelst Silbernitrat entfernte, das überschüssige Silber mit Schwefelwasserstoff. Nach Einengung der Lösung sollte das salpetersaure Salz des Lobelins herauskrystallisiren.

Ferner hat sich Lewis[2]) mit der Darstellung des Lobelins beschäftigt. Er verfuhr dabei folgendermaassen: Die gepulverten Blätter wurden mit gereinigter Thierkohle gemengt mit schwach essigsaurem Wasser maceriren gelassen und im Percolator auch mit diesem Menstruum erschöpft; die erhaltenen Auszüge wurden langsam zur Extractconsistenz eingedampft, dieses Extract mit einem Ueberschuss gebrannter Magnesia zerrieben und die abfiltrirte Flüssigkeit mit Amylalkohol geschüttelt; der abdecantirte Amylalkohol wird der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach weiterer Befreiung von färbenden Verunreinigungen mittelst Thierkohle erhielt Lewis ein Lobelin von hellgelber Farbe und Honigconsistenz. Auch nach Lewis sollen die gewöhnlichen Lobelinsalze mit Ausnahme des Acetats crystallisiren. In der Lewis'schen Arbeit ist aber eine für die Zusammensetzung des Lobelins beachtenswerthe Angabe enthalten, nämlich die, dass es bei längerem Kochen mit Säuren oder Alkalien Zucker abspalte. Wie Lewis aber den gebildeten Zucker nachgewiesen hat, giebt er nicht an; vielleicht wohl nur durch die Reduction der Fehling'schen Cu-Lösung. Das Lobelin wäre also nach Lewis wie das Solanin zugleich Glykosid und Alkaloid. Wir werden später noch auf diesen Punkt zurückkommen.

Die neusten und besten Angaben über die aus Lobelia darstellbaren Substanzen rühren von J. U. und C. G. Lloyd[3]) (1887) her. Sie bestreiten mit Recht die alte, falsche Angabe, in der Lobelia inflata sei ein flüchtiges Alkaloid enthalten. Sie hatten in einer ersten Mittheilung die Angabe von Rosen's, welcher unter Dragendorff's

1) American. Journal of Pharmacy. Vol. IV. Series II. p. 293 (cit. nach Lewis).

2) Lobelia inflata: its proximate principles by W. H. Lewis. The pharmaceutical Journal and Transactions. 19. Jan. 1878. III. series. Vol. VIII.

3) Lobelia inflata by J. U. and C. G. Lloyd. The pharmaceutical Journal and Transactions. Vol. XVII. p. 1037 and Vol. XVIII. p. 135.

Leitung über die Lobelia nicotianaefolia, sowie nebenbei über die Alkaloide der Lobelia inflata gearbeitet hatte, bestätigen zu können geglaubt.[1]) Nach dieser Angabe sollen nämlich Lobelia inflata und L. nicotianaefolia 2 Alkaloide enthalten, von welchen das eine breite farblose, geruchlose und geschmacklose Krystalle darstelle, welche in Wasser oder Glycerin unlöslich, aber in Schwefelkohlenstoff, Benzol, Chloroform, Aether und Alkohol löslich waren.

Dasjenige Material, welches sich auch nach J. U. und C. G. Lloyd zur Reindarstellung von Lobelin am besten eignet, sind die Samen; dieselben bilden tief braungefärbte Körnchen. Die einzelnen Samen sind von fast mikroskopischer Grösse; unter dem Mikroskop erscheint ihre Oberfläche netzartig gerippt und ist von den Samen der Lobelia syphilitica nicht zu unterscheiden. Doch kommt glücklicherweise wegen des verschiedenen äusseren Aussehens beider Pflanzen bei dem Sammeln der Samen keine Verfälschung vor.

Um möglichst reines Lobelin darzustellen, zogen J. U. und C. G. Lloyd die gepulverten Lobeliasamen zur Entfernung von Oel zunächst mit Benzin aus und trockneten die Samen wieder, um sie alsdann mit einem Gemisch von 1 Theil Essigsäure mit 20 Theilen Alkohol im Percolator zu extrahiren. Das Percolat wird dann abgedampft und der Verdampfungsrückstand mit Wasser bis zur Consistenz eines dünnen Syrups versetzt, aus welchem nach Alkalisirung mittelst Ammoniaks das Lobelin mit Aether ausgeschüttelt wurde. Der alkaloidhaltige Aether wurde bei Gegenwart von mit Essigsäure angesäuertem Wasser verdampft, das gebildete Acetat des Alkaloids nochmals mit Ammoniak zerlegt und das Alkaloid wieder in Aether übergeführt und diese Reinigungsprocedur so oft wiederholt, bis eine farblose ätherische Lösung des Lobelins resultirt, welche nach dem Verdunsten ein farbloses glasiges Product hinterliess. Rein, d. h. frei von fremdartigen Beimengungen ist es aber doch noch nicht, denn beim Verdampfen der ätherischen Lösung in Berührung mit Säuren hinterbleiben in einer amorphen Schicht zerstreut liegende Krystalle. Letztere wurden früher für Krystalle von Lobelinsalz gehalten, sie lösen sich aber in Schwefelkohlenstoff unter Hinterlassung des kratzend schmeckenden Lobelinsalzes. Den krystallinischen Körper bezeichnen Lloyd vorläufig als „Inflatin". Das Hauptverdienst dieser sehr sorgfältigen Arbeit von J. U. und C. G. Lloyd besteht darin, die Angabe von Procter über das Vorkommen krystallisirter einfacher Lobelinsalze corrigirt und aufgeklärt zu haben und auch die aus dem

1) The pharmaceutical Journal and Transactions. Vol. XVII. p. 686.

Dragendorff'schen Laboratorium stammende Angabe über ein krystallisirbares zweites Alkaloid auf dieses Inflatin zurückgeführt zu haben. Das „Inflatin" ist nach den Angaben von Lloyd gar kein Alkaloid, sondern ein Stearopten oder Pflanzenwachs, vermuthlich das erstere. Vollkommen wohl ausgebildete Krystalle von „Inflatin" seien vollständig klar durchsichtig wie Diamant; der Körper sei geschmack- und geruchlos, verbinde sich weder mit Säuren noch Alkalien, sei in Wasser und Glycerin unlöslich, aber in Schwefelkohlenstoff, Benzol, Chloroform, Aether und Alkohol löslich. Schmelzpunkt 225° F. Medicinisch hat das Inflatin ebensowenig Bedeutung wie das flüchtige und das nicht flüchtige Oel und die von Procter entdeckte Lobeliasäure und ein ferner noch vorhandenes braunes Harz.

Aus dem über die chemische Darstellung Mitgetheilten geht hervor, dass die Isolirung des Lobelins in reinem Zustande mit einigen Schwierigkeiten verbunden ist. Zuerst ist die Zersetzlichkeit, resp. leichte Veränderlichkeit des Alkaloides ein erschwerender Uebelstand, zweitens dass das Lobelin von zähe anhaftenden Verunreinigungen, wie z. B. dem erwähnten „Inflatin" begleitet ist, drittens dass die bekannten einfachen Salze nicht krystallisirt erhalten werden konnten.

Wenn nun auch die Lobeliasamen neben dem Lobelin weiter keine andere für den Pharmakologen interessante Substanz enthalten, so war es doch geboten, getreu dem Grundsatze Buchheim's, die wirksame Substanz, wenn irgend möglich, in chemisch reinem Zustand zum pharmakologischen Experiment zu benutzen, sich Kriterien für die chemische Einheitlichkeit des angewandten Präparates zu verschaffen. Ich glaube diese Forderung durch die Darstellung eines krystallisirten Lobelin-Platinchloriddoppelsalzes erfüllt zu haben.

Als hauptsächlichste Vorsichtsmaassregel bei der Darstellung des Lobelins ist zu beobachten, dass dieses Alkaloid weder in neutraler, noch weniger aber in alkalischer Lösung erhitzt werden darf. Die Dauer der Berührung des Lobelins mit Alkalien während der Aetherausschüttelung ist auch thunlichst abzukürzen.

Mein Darstellungsverfahren bestand in folgendem: Die mit 60 Proc. Alkohol aus den Samen mittelst Percolators gewonnenen Auszüge wurden, mit Weinsäure angesäuert, zur Wiedergewinnung des Alkohols abdestillirt. Der wässrige Rückstand, welcher durch ausgeschiedene, feinst suspendirte Harzpartikelchen getrübt war, wurde zur vorläufigen Reinigung mit Bleiacetat ausgefällt und das klare Filtrat auf dem Wasserbad eingeengt, dann mit Schwefelsäure entbleit

und das Filtrat vom Bleisulfat zunächst noch in saurer Lösung mit Aether ausgeschüttelt, bis letzterer keinen Farbstoff mehr aufnahm; man entfernt zugleich hierdurch auch indifferente, neutrale Körper, welche auch aus alkalischer Lösung in Aether gehen könnten (vielleicht z. B. „Inflatin"). Dann wird durch Zusatz feingepülverter Soda alkalisch gemacht und das freigemachte Lobelin mit Aether ausgeschüttelt. Der gewaschenen ätherischen Lösung entzieht man das Alkaloid im Scheidetrichter durch Schütteln mit salzsaurem Wasser wieder. Das als salzsaures Salz im Wasser gelöste Lobelin wurde aus der aus dem Scheidetrichter abgelassenen wässrigen Lösung wiederum durch Alkali frei gemacht und mit neuem Aether aufgenommen. Durch 2—3 malige Wiederholung der obigen Procedur erhielt ich zuletzt eine farblose, ätherische Alkaloidlösung, die, im Vacuum über Schwefelsäure langsam verdunstend, das Lobelin als farblose, dick syrupöse Masse hinterliess. In Berührung mit Luft färbte sich dieselbe auch im Exsiccator bald gelblich und war nach wenigen Tagen gelb geworden.

Um ein für die pharmakologischen Versuche passendes Salz zu erhalten, wurde dieses Lobelin mit Salzsäure bis zur sauren Reaction versetzt und wieder im Vacuum über Schwefelsäure eingedunstet; der erhaltene gelbe, zähe Syrup, das salzsaure Lobelin, wurde in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung mit Petroleumäther bis zur bleibenden Trübung versetzt; nach einigem Stehen hatte sich das Lobelin als nur schwach gelblichgefärbte, amorphe Masse wieder abgeschieden, welche bis zur annähernden Gewichtsconstanz bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet, zur Herstellung der Lösungen von bekanntem Gehalt benutzt wurde. Durch Fällung mit Platinchlorid resultirte eine krystallinisches Doppelsalz, welches bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtsconstanz im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet einen Platingehalt von 20,46 Proc. aufwies. Der Platingehalt derselben bei 115° getrockneten Substanz berechnete sich auf 21,17 Proc.

Lobelinplatinchlorid getrocknet			Pt
bei gew. Temp. im Vacuum	0,2072	Pt geglüht . . .	20,46 Proc.
bei 115° C. getrocknet (leichte Braunfärbung)	0,2017	0,0427 . . .	21,17 Proc.

Aus einer Probe sehr schönen in feinen Nädelchen krystallisirten Platindoppelsalzes wurde das Lobelin wieder freigemacht durch einen Ueberschuss von Ammoniak und Ausschütteln mit Aether behufs späterer Vergleichung seiner pharmakologischen Wirkungen mit den früher erhaltenen Lobelinpräparaten. Die rückständige wässrige, das

Platin enthaltende Flüssigkeit nebst Waschwässern wurde im Porzellantiegel zur Trockne verdampft und geglüht; es gaben

0,1885 Lobelinplatinchlorid 0,0382 Pt = 20,26 Proc.

Eine andere auf die gleiche Weise ausgeführte Bestimmung ergab aus

0,5010 Lobelinplatinchlorid 0,1012 Pt = 20,2 Proc.

Durch vorläufige Controlversuche mit Chinolinplatinchlorid hatte ich mich überzeugt, dass eine derartige Pt-Bestimmung behufs Rückgewinnung des Alkaloides an Stelle des directen Glühens des Doppelsalzes sehr wohl ausführbar ist, da in den Controlbestimmungen das Minus an gefundenem Platin höchstens 0,2 Proc. der berechneten Menge betrug.

Ich prüfte nun weiterhin das aus dem schön krystallisirten Platindoppelsalz wieder zurückgewonnene Lobelin auf seine Eigenschaften als Glykosid. Nach längerem Kochen mit verdünnten Säuren reducirte die Lösung unzweifelhaft Kupfer in alkalischer Lösung, aber nur langsam und nicht so leicht wie Traubenzucker. Ich versuchte deshalb noch eine andere Zuckerreaction, nämlich die Molisch'sche mit α-Naphtol und concentrirter Schwefelsäure, wobei durchaus nicht die zu erwartende purpurviolette Färbung auftrat, sondern eine mahagonibraune Färbung mit schön moosgrüner Fluorescenz. Dieser Umstand sowie der, dass bei dem Kochen mit der alkalischen Kupferlösung ein Geruch auftrat, wie ihn Aldehyde zu geben pflegen, führte mich darauf, das Verhalten der Aldehyde gegen das Molisch'sche Zuckerreagens zu prüfen. Aldehyd, Paraldehyd, Aceton reagirten damit wie das Lobelin und gaben eine im durchfallenden Licht mahagonibraun, im auffallenden Licht schön moosgrün fluorescirende Lösung. Auch aromatische Aldehyde, wie Benzaldehyd und Salicylaldehyd, geben bei dieser Reaction grün fluorescirende Lösungen, ihre Gegenwart im Lobelin ist aber deshalb wenig wahrscheinlich, weil die aromatischen Aldehyde auf Kupferlösung nicht reducirend einwirken. Das Solanin, welches in der That Glykosid und Alkaloid zugleich ist, gab denn auch mit Molisch's Reagens keine mahagonibraune, sondern (richtig) die zu erwartende purpurviolette Färbung. Noch besser konnte ich aber die Abwesenheit von Zucker im Lobelin durch die Elementaranalyse des Platindoppelsalzes darthun. Die Verbrennung mit Bleichromat und vorgelegter metallischer Kupferspirale ergab für ein Platindoppelsalz aus Merck'schem, neuerdings aus Lobeliasamen hergestelltem, pharmakologisch äusserst wirksamem Alkaloid folgende Zahlen:

0,4009 bei 115° C. unter leichter Braunfärbung getrocknetes amorphes Lobelinplatinchlorid gab
0,0870 Pt als Glührückstand im Verbrennungsschiffchen = 21,69 Proc. Pt
0,6255 CO_2 = 0,1706 C = 42,55 Proc. C
0,1952 H_2O = 0,0217 H = 5,41 Proc. H

Einem Platingehalt von 21,69 Proc. entspricht bei den normal constituirten Platindoppelsalzen ein Chlorgehalt von 23,76 Proc. und ein Stickstoffgehalt von mindestens 3,13 Proc. Der mögliche Sauerstoffgehalt würde sich nach Addition der vorstehenden Procentzahlen = 96,54 Proc. auf 3,46 Proc. berechnen, während 2 Atome Sauerstoff 3,55 Proc. verlangen würden. Wollte man jetzt schon eine Formel über die Zusammensetzung der analysirten Platinverbindung aufstellen, so wäre die Formel $[(C_{16}H_{24}NO)HCl]_2PtCl_4$ am wahrscheinlichsten. Indessen kann die definitive Entscheidung nur durch Analyse von solchem Platinsalz gewonnen werden, welches durch seine einheitliche Krystallform das Kriterium chemischer Reinheit bietet. Sobald ich wieder in Besitz genügender Mengen gelangt sein werde, sollen die betreffenden Zahlen nachträglich noch mitgetheilt werden. Jedenfalls geht aber aus der vorstehenden Bestimmung mit Sicherheit das hervor, dass es sich nicht um ein basisches Glykosid handeln kann, da das Platindoppelsalz nur einen Sauerstoffgehalt von 2O, aber nicht von 6O oder gar 12O zulässt.

Das in Nädelchen krystallisirende Platinsalz ist in reinem Zustand in kaltem Wasser schwer und in Alkohol so gut wie unlöslich und löst sich in kochendem Wasser, wenn auch nicht sehr leicht. Dagegen löst sich dasjenige Product, welches man aus dem rohen salzsauren Lobelin durch Fällung mit Platinchlorid erhält, ziemlich leicht in kaltem wässrigem Alkohol, beim Kochen unter Zusatz von absolutem Alkohol resultirt nach dem Abfiltriren (heiss) von harzigen Abscheidungen beim langsamen Erkalten des Filtrats ein krystallinisches Pulver, welches, aus kochendem Wasser umkrystallisirt, schöne orangerothe Nädelchen bildet, die öfters zu 3 strahligen Sternen gruppirt sind. Als das aus schön krystallisirtem Lobelinplatinchlorid durch Uebersättigen mit Ammoniak wieder frei gemachte Lobelin mit Aether ausgeschüttelt wurde und diese mit Wasser gewaschene ätherische Lobelinlösung auf warmer Platte langsam an der Luft eingedunstet wurde, so hinterblieb das Lobelin als gelblicher Rückstand von Honigconsistenz. Bei der Rückverwandlung in das Platinsalz war aber der grössere Bruchtheil desselben nicht mehr krystallinisch und nur noch ein kleinerer Bruchtheil bestand aus Krystallen. Dieser Versuch zeigt, dass das Lobelin in freiem Zustand schon durch

mässige Wärme seine Eigenschaften etwas ändert, derart, dass es in eine andere Modification übergeht, welche mit Platinchlorid nur noch die amorphe Doppelverbindung zu bilden im Stande ist. Uebrigens zeigte sich in Thierversuchen das Alkaloid in dieser Form ebenso wirksam wie das frühere, besonders sorgfältig dargestellte; lediglich der brennende, kratzende Geschmack war bei der modificirten Form etwas schwächer geworden.

Es ist nach Alledem sehr wahrscheinlich, dass das genuin in der Pflanze vorkommende Alkaloid solches ist, welches mit Platin ein krystallisirendes Doppelsalz giebt, dass es aber zum Theil vielleicht bei der chemischen Darstellung, zum Theil vielleicht auch schon beim Lagern der Samen in die Form übergeht, welche amorphes Platinsalz liefert, ja das aus ihm wohl auch die oft zu treffenden, hartnäckigen harzartigen Verunreinigungen entstehen, welche das Alkaloid begleiten.

Auch die beiden Lloyd[1]) bemerken über das im Milchsaft der Stengel der Pflanze enthaltene Alkaloid Aehnliches: „The milky juice of the green plant is intensely acrid owing perhaps to the more soluble condition of the alcaloid. Upon drying, this juice becomes very much modified, but not by the escape of a volatile alcaloid."

Die wichtigsten Untersuchungen über die Wirkungen des Lobelins auf den Thierkörper haben J. Ott 1875 und W. Rönnberg 1880 veröffentlicht.

Unter den allgemeinen Vergiftungserscheinungen heben beide Autoren beim Frosch übereinstimmend hervor: Verlust der willkürlichen Bewegungen und Verlust der Coordination der Bewegungen überhaupt; auch die Athembewegungen werden unregelmässig und herabgesetzt. Das Anfangsstadium der Vergiftung könnte man „narkotisch" bezeichnen; etwas später gesellt sich aber erhöhte Reflexerregbarkeit dazu, nach Ott ist anscheinend die Sensibilität gesteigert. Im weiteren Verlauf der Vergiftung sinkt die erhöhte Reflexerregbarkeit wieder unter die Norm, während sich eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen bemerkbar macht.

Zu meinen Versuchen benutzte ich das mehrfach gereinigte, zuletzt durch Abscheidung aus Chloroform gewonnene salzsaure Salz des Lobelins, welches mit Platinchlorid direct krystallinische Fällung gab.

---

1) l. c. Vol. XVII. p. 1037.

Um zu ermitteln, ob an der anfänglichen Steigerung der Reflexe entweder Erhöhung der Sensibilität (Ott) oder vermehrte Erregbarkeit der reflexübertragenden Apparate des Rückenmarks die Schuld sei, wandte ich das Verfahren an, welches Bernstein[1]) zur experimentellen Entscheidung der Frage, ob die sensiblen Nervenendigungen oder die reflexvermittelnden Apparate des Rückenmarks durch ein Gift afficirt seien, ersonnen und bei Gelegenheit des Chloroforms und ferner des Strychnins benutzt hatte. Wie Bernstein angiebt, wird das Rückenmark des Frosches fast seiner ganzen Länge nach (bis auf einen kleinen unteren Abschnitt) von der eine „Endarterie" darstellenden Arteria spinalis anterior versorgt. Hat man das Rückenmark völlig quer durchtrennt, so ist der hintere Abschnitt von der Circulation ausgeschlossen und kann demnach durch ein erst nach der Operation im Blute circulirendes Gift nicht mehr afficirt werden. Da bei Anstellung des Bernstein'schen Versuches während der Lobelinvergiftung nur im Rayon des vorderen Rückenmarksabschnittes gesteigerte Reflexe zu beobachten waren, ist als Ursache derselben eine Erhöhung der Hautsensibilität bestimmt auszuschliessen und als Sitz der Erscheinung ist das Rückenmark selbst zu betrachten. — Nicht nur beim Frosch, sondern auch an einer mit Lobelin schwer vergifteten Katze sah ich die Reflexzuckungen sehr deutlich.

Bei der Vergiftung am Warmblüter treten die beim Frosch beobachteten narkotischen Erscheinungen sehr zurück und die auffallendsten Allgemeinerscheinungen spielen sich im Gebiete der Respiration ab, und bei solchen Thieren, welche erbrechen können, kommen noch sehr heftige und anhaltende Würg- und Brechbewegungen hinzu.

Bei einer 270 g schweren Taube trat nach 0,020 g salzsauren Lobelins sofort nach der Injection unter die Haut eine sehr beschleunigte, heftige Respiration ein, aber bereits nach 2—3 Minuten war diese starke Erregung in tödtliche Athmungslähmung übergegangen; gleich nach dem Eintritt der letzteren waren die Herzschläge noch wohl zu fühlen. Dieser rasche Eintritt des Todes durch das Cessiren der Athmung bei noch schlagendem Herzen erinnerte sehr an die gleichen Symptome, wie sie oft bei Blausäurevergiftung gesehen werden.

Eine Katze von 2700 g Körpergewicht bekam um Mittag subcutan 5 mg salzsaures Lobelin. Die Injection war kaum beendet, als schon keuchende dyspnoische Athembewegungen und gleich darauf

1) Moleschott's Untersuchungen. X. Bd. S. 280.

Würgbewegungen sich einstellten und bereits 1½ Minuten nach der Injection ausgiebiges Erbrechen erfolgte. Zugleich trat zwar Entleerung von Harn, aber nicht von Koth ein. Letzteres war auch bei späteren Versuchen nicht zu beobachten. Die Dyspnoe hielt sehr deutlich, wenn auch nicht mehr in der anfänglichen Stärke bis zu Ende der ersten Stunde an, wo erneutes Erbrechen, aber nur von schleimigen und schaumigen Massen erfolgte, was sich spät am Abend nochmals wiederholte. Die Erholung von dieser Vergiftung war erst am folgenden Tag vollständig; die Pupillen waren stark dilatirt und ohne Reaction auf Wechsel der Belichtung; das sonst lebhafte Thier lag sehr niedergeschlagen und apathisch auf dem Bauche.

Einige Tage nachher, bei Wiederholung der Injection von salzsaurem Lobelin, aber in der Dose von 0,1, trat bei derselben Katze nach 40 Minuten der Tod durch centrale Athemlähmung ein, während das Herz noch kräftig schlug. Die Reflexerregbarkeit war trotz der Bewusstlosigkeit einige Zeit vor dem Tode sehr deutlich erhöht.

Aus den allgemeinen Vergiftungssymptomen ging mit Sicherheit hervor, dass das Alkaloid Lobelin ein Respirationsgift ist.

Von etwaigen Wirkungen auf das Gehirn ist nach nicht tödtlichen Dosen beim Warmblüter nichts Deutliches zu beobachten. Der leicht soporöse Zustand und die grosse Abgeschlagenheit sind vielleicht grösstentheils nur secundäre Folgen der die Kräfte der Thiere erschöpfenden Würg- und Brechbewegungen. Bei Fröschen dagegen hat das Lobelin einen narkotischen Effect.

Im verlängerten Mark wird das Brechcentrum und das Athemcentrum mächtig und anhaltend erregt. Auf die Erregung des Athemcentrums wird später, wenn von dem Verhalten der Respiration die Rede ist, noch eingegangen werden. Das Erbrechen erfolgt, wie nach Apomorphin, durch directe Reizung des „Brechcentrums". Das Rückenmark wird ausser der nicht besonders wesentlichen Erhöhung der Reflexe nicht weiter in Mitleidenschaft gezogen. Krämpfe und Convulsionen, wie sie Harnack nach Coniin in der durch Arterienligatur vor der Vergiftung geschützten Musculatur des Froschschenkels beschreibt, wurden beim Lobelin nicht beobachtet.

Von den Wirkungen auf das periphere Nervensystem lässt sich beim Frosch die curareartige Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen der Skeletmuskeln leicht constatiren. Sie ist für das Vergiftungsbild am Warmblüter ohne Belang, da die centrale Athemlähmung das Thier früher tödtet, bevor die curareartige Wirkung Zeit hätte, sich zu entwickeln.

Folgender Versuch an einem Frosch, bei welchem nach Cl. Bernard durch Arterienligatur das rechte Bein von der Blutcirculation ausgeschlossen worden war, ergab, dass durch 4 mg Lobelinsalz die Erregbarkeit des linken vergifteten Nerv. ischiadicus nach 36 Minuten schon beträchtlich herabgesetzt war. Die rechte nicht vergiftete Extremität zuckte bei Reizung mittelst Rollenabstandes von 40 cm noch deutlich, während links die Reizschwelle bei 28 cm Rollenabstand lag. Auch die Vergleichung der Erregbarkeit am Nervenhilus und den nervenfreien Enden des Sartorius (nach Kühne[1]) zeigte der vergiftete rechte Sartorius am Nervenhilus die Schwelle seiner Erregbarkeit bei 45 cm Rollenabstand und für die nervenfreien Enden bei 32 cm Rollenabstand. An dem linken dem Gifte zugänglichen Sartorius bestand zwischen der Erregbarkeit des Nervenhilus und der nervenfreien Enden kein Unterschied mehr, sondern die einzelnen Abschnitte des Muskels reagirten mit Minimalzuckung gleichmässig bei 32 cm Rollenabstand. Eingehend wurde von Ott und Rönnberg das Verhalten des Circulationsapparates unter dem Einflusse des Lobelins studirt. — Am Herzen wird beim Frosch und Säugethier die Hemmungswirkung des Nervus vagus durch das Lobelin aufgehoben, was auch ich mehrfach bestätigen konnte. Für die pharmakologische Charakterisirung des Lobelins ist aber der Modus dieser Vaguslähmung von principieller Wichtigkeit; derselbe tritt in 2 Typen auf: 1. directe Lähmung ohne vorhergehende Erregung, das Prototyp derselben ist das Atropin; 2. der Lähmung voraufgehendes kurzes Erregungsstadium der peripheren Herzhemmungsapparate mit Herzstillstand von $^1/_2$—2 Minuten Dauer; wenn nach dessen Aufhören das Herz wieder zu schlagen beginnt, sind die Hemmungsfasern des Vagus gelähmt; das Prototyp dieser zweiten Gruppe ist das Nicotin[2]), ferner gehört auch das Pilocarpin hierher.

Eine weitere charakteristische Differenz zeigen beide Lähmungsformen bei der combinirten Vergiftung mit Muscarin; gegen die Atropinvergiftung ist Muscarin wirkungslos, am nicotinvergifteten Herzen bewirkt es hingegen den typischen diastolischen Herzstillstand, auch wenn die Reizung des Vagusstammes keinen Einfluss mehr hat.

In meinen Versuchen mit Lobelin am blossgelegten Herzen von Rana esculenta (Sommerfrösche) sah ich einmal nach der Injection von 3 mg Lobelin in den Schenkellymphsack circa 2 Minuten nach der Injection einen so typischen diastolischen Herzstillstand wie bei

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1859. S. 579 u. 580.

2) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über einige Giftwirkungen am Froschherzen. Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. W. XXII. Bd. S. 130.

Nicotin. In den anderen Versuchen zeigte sich nur mehrere (8) Minuten anhaltende starke Verlangsamung der Herzschläge, aber kein diastolischer Stillstand, z. B. waren vor der Injection des Lobelins 52 Pulse pro Minute, nach derselben nur 24 Pulse, später wieder 48 Pulse. In einem anderen Versuche machte das Herz vor der Injection 62 Pulse, nachher nur 36 pro Minute. Auch in ihrem Verhalten zu Muscarin zeigten die mit Lobelin vergifteten Herzen eine unleugbare Congruenz mit dem Nicotinherzen, indem auf Muscarinapplication completer Stillstand (im ersten Falle) oder bedeutende Verlangsamung (in den übrigen Fällen) die Folge war. Nach sehr grossen Lobelindosen (0,01) war das Muscarin auf das Herz ohne ersichtlichen Einfluss. Derartig starke Lobelingaben bewirken aber schon an und für sich allmählich zunehmende Herzlähmung, wobei die einzelnen Contractionen immer langsamer werden und der Ventrikel nur schlecht mit Blut gefüllt wird.

Am Warmblüter (Kaninchen, Katze und Hund) sah Ott ebenfalls bei seinen Blutdruckversuchen vorübergehende Abnahme der Pulsfrequenz mit nachfolgender Beschleunigung. Ott localisirt aber diese Wirkung in den automatischen Herzganglien.

Den Blutdruck setzt das Lobelin nach J. Ott's eingehenden Versuchen vorübergehend etwas herab, worauf ein Steigen über die normale Höhe sich einstellt. Erst in grossen Dosen träte Lähmung der vasomotorischen Centra im Rückenmark ein. Neben der Wirkung auf diese vasomotorischen Centra im Rückenmark nimmt aber J. Ott auch noch eine erregende Wirkung kleiner und mittlerer Lobelindosen auf den peripheren vasomotorischen Apparat an. Rönnberg ferner beobachtete ein mit den periodisch sich wiederholenden Brechanfällen regelmässig und gleichzeitig wiederkehrendes Steigen und Sinken des Blutdrucks bei kleinem und doppelt frequentem Pulse.

Von sonstigen Wirkungen wäre noch die nach Instillation ins Katzenauge auftretende, aber niemals hochgradige Pupillenverengerung zu erwähnen, welche zu ihrer Entwicklung ungefähr 20 Minuten braucht. Bei der inneren Anwendung des Lobelins beobachtete ich aber stets nur Dilatation der Pupille, während die Reaction auf Licht aufgehoben war. — Bezüglich der Wirkung des Lobelins auf den Darm bemerkt Ott nur ganz kurz: „I saw little or no intestinal tetanus likethat Ihave seen produced by nicotin."

Obwohl die Lobelia inflata in der wissenschaftlichen Medicin hauptsächlich nur gegen Krankheiten des Respirationstractus angewandt wird, so haben die bisherigen Experimentatoren das Ver-

halten der Respiration unter dem Einflusse des Lobelins nur mehr nebenbei untersucht. Rönnberg übergeht das Verhalten der Respiration sogar vollständig. Ott erblickt zwar in der schliesslichen Lähmung der Thätigkeit des Respirationscentrums mit Recht die Todesursache; im Uebrigen beschränken sich seine Angaben aber nur auf die Aenderungen in der Frequenz der Athemzüge, welche bei erhaltenen Nervis vagis zuerst beschleunigt und dann verlangsamt würden. Injicire man das Lobelin aber einem Thiere, bei dem die Nervi vagi bereits durchtrennt seien, so falle das Stadium der Beschleunigung weg und die Athembewegungen würden von vornherein verlangsamt; Ott glaubt daher die anfängliche Beschleunigung auf eine Erregung der peripheren sensiblen Endigungen der Lungenvagi beziehen zu sollen. — Den Wegfall des Beschleunigungsstadiums an vagotomirten Thieren kann ich indessen nicht bestätigen, ich beobachtete als ersten Effect der Lobelininjection sehr oft eine, allerdings meist nur kurz dauernde Beschleunigung der Respiration. Gleichzeitig begannen die auxiliären Respirationsmuskeln zu arbeiten, die Nasenflügel bewegten sich, wie es sonst bei dyspnoischer Athmung zu geschehen pflegt.

Als Beweis der beschleunigenden Wirkung, welche das Lobelin auf die Athmung ausübt, sei folgender Versuch angeführt: Ein mittelgrosses, durch Urethan[1]) in tiefem Schlaf befindliches Kaninchen mit beiderseits durchtrennten Vagis machte

vor Lobelin 33 Athemzüge pro Minute, die Höhe der aufgezeichneten Respirationscurve betrug 16 mm,

eine halbe Minute nach der Injection von 0,004 salzsaurem Lobelin 54 Athemzüge pro Minute; die Höhe der Respirationscurve betrug 20 mm,

erst nach weiteren 4 Minuten war mit 36 Athemzügen pro Minute die normale Frequenz wieder erreicht. Curvenhöhe 18 mm.

Da die Lobelia inflata mit Vorliebe bei Asthmatikern angewandt und auch öfters empfohlen wird, erschien es mir von wesentlichstem Interesse, durch Thierversuche genauer in die Beziehungen des Lobelins zur Respirationsthätigkeit einzudringen.

Unter Asthma bronchiale s. nervosum versteht die Mehrzahl der Kliniker Anfälle von Athmungsnoth, deren Ursache in einer krampfhaften Contraction der Bronchialmuskeln gesucht wird. Da es durch physiologische Experimente (Mac Gillavry, Roy) so gut wie sicher gestellt ist, dass die glatte Musculatur der Bronchien vom

1) Urethan fand ich wegen seiner geringen Nebenwirkung auf die Respiration als das für derartige Untersuchungen passendste Narcoticum.

Vagus in einer allerdings noch nicht hinreichend bekannten Weise innervirt wird, hat man das Bronchialsthma auch als eine Neurose des Accessorio-Vagus bezeichnet. Durch die spontane oder reflectorische Erregung der zu den glatten Ringmuskeln der Bronchien sich begebenden Vagusfasern erfolgt eine so hochgradige Stenosirung der feineren Luftkanäle, dass der herabgesetzte Luftwechsel für den Gasaustausch des Blutes in den Lungencapillaren nicht mehr genügt und Athmungsnoth eintritt. Bei der Enge der zu passirenden Kanäle sind Aenderungen des Durchmessers derselben auf die durchströmenden Gasmengen nicht mehr den Querschnitten (den zweiten Potenzen der Durchmesser), sondern, wie Poisseuille für durch Capillaren strömende Flüssigkeiten nachgewiesen hat, den vierten Potenzen der Durchmesser proportional. Für Gase gilt das Gleiche. Die von Poisseuille ermittelte Formel $Q = N \cdot \frac{S \cdot D^4}{L}$ für die Ausflussgeschwindigkeiten durch Capillarröhren besagt, dass die in gleichen Zeiten ausströmenden Flüssigkeitsmengen (Q) dem Drucke (S) selbst direct, der Länge der Röhre (L) aber umgekehrt proportional sind und der vierten Potenz des Durchmessers (D^4) wieder direct proportional. Betrachtet man die Durchströmung der Luft durch die capillaren Bronchien auf Grund der vorstehenden Formel, so wird die Länge (L) der Bronchien bei dem Mangel an logitudinalen Muskelfasern auch bei Vagusreizung ungeändert bleiben; es könnte aber, wenn bei gleichbleibendem Lumen der Bronchien der Druck (S) während der Exspiration ein geringerer wird, eine geringere Luftmenge aus den Alveolen ausgetrieben werden. Bei durchschnittenen Nervis vagis kann die Reizung des peripheren Stumpfs, welcher zu den quergestreiften Respirationsmuskeln gar keine innervirende Beziehung hat, auch nicht die Stärke der Exspirationen modificiren, welche das automatische Athemcentrum mit auffallender Gleichmässigkeit auslöst. Der Druck S beim Ausströmen der Luft aus dem Alveolus kann durch Vagusreizung also nicht alterirt werden; durch später anzuführende Versuche habe ich dies auch noch besonders nachgewiesen. Bezüglich der zeitlichen Verhältnisse von In- und Exspirationsbewegungen ist es sehr wenig wahrscheinlich, dass die Reizung des peripheren Vagusstumpfes eine Aenderung hervorrufe. Man hat nur darauf zu achten, dass man den Vagus nicht mittelst Strömen von solcher Stärke reizt, welche durch completen Herzstillstand das der Blutzufuhr beraubte Athemcentrum zur Dyspnoe bringen, wodurch selbstverständlich die Versuche gestört werden. — Die beifolgenden Curven sollen die Aenderungen der Athmung zeigen 1. bei mässiger Reizung des peri-

pheren Vagusstumpfes mittelst Inductionsströmen (Fig. 1 u. 2) und 2. bei so starken Inductionsströmen, dass gleichzeitig Herzstillstand erfolgt. Bei Reizung mit 20 cm Rollenabstand zeigt sich in Fig. 1 ein langsames Abnehmen der Curvenhöhen; in der zeitlichen Vertheilung der Wendepunkte (Knickungen) der einzelnen Curve, welche den Thoraxstellungen in tiefster In- und Exspiration entsprechen, ist aber

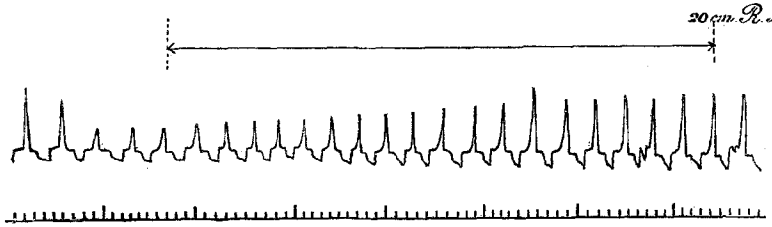


Fig. 1.

keine besondere Aenderung ersichtlich. In Fig. 2 bei Reizung mit 17 cm Rollenabstand tritt die Abnahme der Curvenhöhen etwas rascher ein; in beiden Fällen ist die Latenz bis zum Erscheinen des Reizeffects aber noch ziemlich kurz im Vergleich zu anderen Versuchen, wo es oft 20 Secunden dauerte, bis die Verkleinerung der Curven-

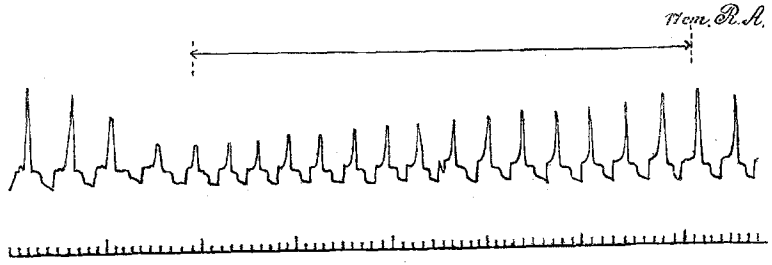


Fig. 2.

höhen deutlich sichtbar wurde. Basch und Oser beobachteten bei Reizung des Vagus gelegentlich ihrer Versuche über die Innervation des Pylorus ebenfalls auffallend lange Latenzzeiten, bis zu 8 Secunden. Die Curven 1 und 2 zeigen ferner, dass der Reizeffect den Schluss der Reizung noch eine ganz ansehnliche Zeit überdauern kann. In Fig. 3. wunde absichtlich mit so starkem Inductionsstrom (12 cm Rollenabstand) gereizt, dass, wie vorläufig versucht worden war, completer Herzstillstand erfolgte. Dabei beginnt die Verkleinerung sogleich mit dem ersten Athemzuge, welcher auf das Einsetzen der Reizung folgt, aber schon nach 5 Athemzügen hat diese Aufhebung oder Verlangsamung der Blutcirculation das Auftreten verstärkter

dyspnoischer Athemzüge zur Folge; alsbald wird die Reizung abgebrochen und schon nach zwei noch dyspnoischen Athemzügen tritt sehr eclatant und lange anhaltend die Nachwirkung der Reizung hervor in Gestalt niedriger Athemcurven, die sich erst allmählich wieder

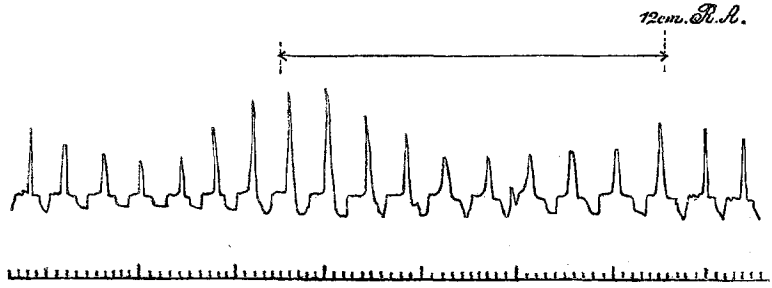


Fig. 3.

erheben. Ich beschränkte mich indessen nicht darauf, den Effect der peripheren Vagusreizung graphisch zu registriren, sondern auch durch Messung und Vergleichung der vor und während der Vagusreizung exspirirten Luftmengen.

Da die gewöhnlich hierzu benutzten Spirometer für meine Zwecke nicht bequem genug waren, fing ich die exspirirte Luft ebenso auf, wie man bei der chemischen Bereitung von Gasen dieselben in mit Wasser gefüllten Cylindern oder in Gasometern auffängt, indem man das Gasentbindungsrohr dicht unter der Wasseroberfläche so münden lässt, dass die austretenden Gasblasen in einen umgekehrten, mit Wasser gefüllten Cylinder aufsteigen müssen. Nach diesem äusserst einfachen Princip construirte ich den nebenstehenden Apparat (Fig. 4), bei welchem man den Widerstand für die zu messende Exspirationsluft so gering wie nur irgend möglich machen kann. Durch ein passend geformtes Glasrohr *a* steigt die exspirirte Luft in das ganz mit Wasser gefüllte weitere Glasrohr *b* auf und wird in dem letzteres umgreifenden Maasscylinder *c* zur Ablesung aufgefangen, das durch die Luft verdrängte Wasser fliesst durch *d* ab; je nachdem man nun das äussere Niveau von

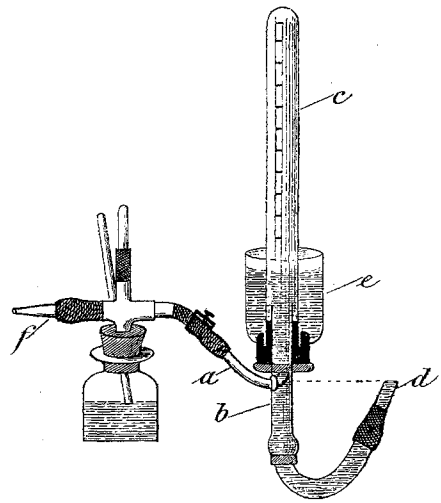


Fig. 4.

d $^1/_2$ oder 1 cm höher einstellt, als die Einmündung von *a* in das Wasser, ist der für die Luft zu überwindende Widerstand auch $^1/_2$, resp. 1 cm Wasserdruck. Um das Maassgefäss *c* bequem wechseln zu können, ist *b* wasserdicht durch den Kork einer abgesprengten, umgedrehten Pulverflasche *e* geführt; in dem Raum zwischen *b* und dem Flaschenhals befindet sich Quecksilber, während darüber bis zum Rand der Flasche Wasser aufgefüllt ist. Soll nun das Maassgefäss gewechselt werden, so wird zunächst *a* bei seiner Verbindung nach der Trachea zu abgeklemmt, das äussere Niveau von *d* mit einem Kork verstopft und das Maassgefäss *c* herausgezogen, in einem Becken unter Wasser wieder gefüllt und mit seiner Oeffnung in einem mit Wasser gefüllten Uhrschälchen stehend wieder ohne Lufteintritt in die Flasche *e* herüber transportirt und wieder über *b* in das Quecksilber getaucht; dann werden die Verschlüsse bei *a* und *d* entfernt, worauf das Quecksilber zwischen *c* und *b* etwas in die Höhe steigt und die in *e* befindliche Flüssigkeit von der inneren in *b*, *c* und *d* abgesperrt ist. Die Trachealcanüle *f* kann aber nicht mit *a* direct verbunden werden, sondern durch ein zwischengeschaltetes Müllersches Wasserventil, welches die Inspiration gestattet, bei der Exspiration aber die Luft durch *a* in das Messgefäss *c* übertreten lässt. Zur bequemen Ausführung des Versuchs ist in die Exspirationsöffnung des Müller'schen Wasserventils ein Glasrohrkreuz eingesetzt, dessen einer horizontaler Schenkel mit der Trachealcanüle, dessen zweiter horizontaler Schenkel mit *a* verbunden ist, während der untere verticale Schenkel ins Ventil mündet, der obere dagegen frei in die Luft. Letzterer trägt ein kurzes Kautschukrohr, welches mit einem Glasstopfen verschlossen wird während einer Inspiration des Thieres; bei der nächsten Exspiration wird dann die Luft nach *c* übergetrieben. Nach einer bestimmten Anzahl von Athemzügen wird der Glasstopfen wieder während der Inspiration entfernt, womit der Versuch beendet ist. Würde man als zu verdrängende Flüssigkeit Salzwasser nach dem Vorgange Vierordt's nehmen, so könnte man die exspirirte Luft mit annähernder Genauigkeit vielleicht auch analysiren.

Die Messung des exspirirten Luftvolumens ergab bei demselben Kaninchen, von dem die mitgetheilten Curven stammen, folgende Zahlen (Narkose durch 2 g Urethan, beide Vagi durchschnitten):

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	1 Athemzug	
Ohne Vagusreizung	5	127	= 25,4ccm	
1. Reizung des peripheren linken Vagusstumpfes mit 16 Rollenabstand	5	118	= 23,6 "	Wenige Secunden nach Beginn der Reizung.
2. Reizung des peripheren linken Vagusstumpfes mit 16 Rollenabstand	6	100	= 16,6 "	Circa erst eine $^1/_2$ Min. nach Beginn d. Reizung.
3. Reizung des peripheren linken Vagusstumpfes mit 16 Rollenabstand	5	80	= 16 "	

Nach Verlauf mehrerer Minuten wurde der Versuch wiederholt und ergab:

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	1 Athemzug
Ohne Reizung	5	135	= 27 ccm
1. Reizung des peripheren Vagus mit 17 cm Rollenabstand	5	100	= 20 ccm
2. Reizung des peripheren Vagus mit 16 cm Rollenabstand	5	98	= 19,6 ccm

Hierauf wurden 2 mg Atropinsulfat injicirt, um seinen Einfluss auf die periphere Reizung des Lungenvagus kennen zu lernen. Bei der graphischen Registrirung der Athemcurven zeigte sich die über 1 Minute dauernde Reizung des peripheren Vagusstumpfes selbst mit starken Strömen ohne jeglichen Effect, ebenso später in den Lobelinversuchen; auch der Herzvagus war völlig gelähmt; die Athemcurven, welche während der Reizung gezeichnet wurden, unterschieden sich in nichts von denjenigen, welche vor der Reizung aufgezeichnet waren. Die Messung der exspirirten Volumina ergab nach Atropin:

Atropinversuch.

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	1 Athemzug
Ohne Reizung	5	140	= 28 ccm
Mit Vagusreizung bei 12 cm Rollenabstand	5	140	= 28 ccm

5 Minuten später fing der Herzvagus auf Reizung mit 12 cm Rollenabstand wieder etwas wirksam zu werden an, die nunmehr vorgenommene Messung gab bei

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	1 Athemzug
1. Vagusreizung bei 12 cm Rollenabstand	5	135	= 27 ccm
2. " " " " "	5	133	= 26,6 ccm

Die Erregbarkeit der Bronchialnervenendigungen war also zugleich mit der der Herzhemmungsnerven zum Theil wenigstens wiedergekehrt.

Nachdem ich mich auf diese Weise von der Wirkung des Atropins überzeugt hatte, untersuchte ich das Lobelin auf die gleiche Weise.

Lobelinversuch.

Mittelgrosses Kaninchen mit 1,6 g Urethan narkotisirt, beide Vagi durchschnitten.

	Athem-züge	Exspirirte Menge in ccm	
Vagi ungereizt	5	130—133	Vor Lobelin.
Vagus sin. bei 12 cm Rollenabstand gereizt	5	100	
= = = = = = =	5	110	
Vagi ungereizt	5	133	

Alsbald wurden 0,004 salzsaures Lobelin injicirt in die Vena jugularis.

	Athem-züge	Exspirirte Menge in ccm	
Vagi ungereizt	5	180	Sehr bald nach der Injection.
= = ...	5	170	Einige Minuten später.
Vagus sin. gereizt mit 12 cm Rollenabstand	5	170	Auch Herzvagus absolut ohne Wirkung, wie die Auscultation ergab.
Vag. sin. gereizt bei 12 cm Rollenabstand	5	165	Mehrere (circa 8) Minuten später.

Kaninchen, 2020 g schwer, 2 g Urethan, beide Vagi durchschnitten.

	Athem-züge	Exspirirte Menge in ccm	
Vagi ungereizt	5	130	Vor Lobelin.
= = ...	5	128	
Vagus sin. gereizt bei 15 cm Rollenabstand	5	102	Nach 20 Sec. langer Reizung.

In diesem Versuche wurde ausserdem vor der Injection des Lobelins bei dem Kaninchen der Oesophagus unterhalb des Zwerchfells kurz vor der Cardia doppelt unterbunden und zwischen den beiden Ligaturen durchtrennt. Es geschah dies, um einen Einwand zu prüfen, den Rügenberg[1]) (1863) gemacht hatte. Nach der von Rügenberg herangezogenen Contraction des Oesophagus infolge der Vagusreizung könnte sehr wohl der mit in die Höhe gezogene Magen das Zwerchfell in die Brusthöhle hineindrängen und in der Grösse seiner Athmungsexcursionen behindern, und dadurch könnte man verleitet werden, die verminderten Respirationen fälschlicherweise auf Bronchialspasmus zu beziehen, während sie in Wahrheit auf Bewegungsbehinderung des Zwerchfells beruhten. Was indessen schon von vornherein gegen letztere Auslegung spricht, ist die oft auffallend lange Latenzzeit (bis zu 20 Secunden Reizung), während eine Raumverengerung der Brusthöhle, welche von Oesophagusverkürzung abhinge, bei

1) Ueber den angeblichen Einfluss der Nn. vagi auf die glatten Muskelfasern der Lunge. Studien des physiologischen Institus zu Breslau. 2. Heft. 1863.

dessen mit einem Ruck auf Vagusreizung erfolgender Contraction sich an den Respirationscurven auch sofort bemerkbar machen müsste.

Der folgende nach Oesophagusdurchtrennung an demselben Kaninchen angestellte Versuch ergab:

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	1 Athemzug
Ohne Vagusreizung	5	138—135	= 27 ccm
Vagusreizung bei 15 cm Rollenabstand	5	125	= 25 ccm

Die Wiederholung nach weiteren 5 Minuten ergab:

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	1 Athemzug
Ohne Vagusreizung	5	143	= 28,6 ccm
Vagus sin. bei 15 cm Rollenabstand gereizt	5	128	= 25,6 ccm

Hierauf wurden dem Kaninchen 0,004 salzsaures Lobelin in die Jugularvene injicirt:

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	1 Athemzug
Ohne Vagusreizung	5	220	= 44 ccm gleich nach
= = ...	4	172	= 43 ccm d. Injection.
= = ...	5	184	= 37 ccm (6 Min. später).
Vagusreizung wie oben	5	185	= 37 ccm

In den weiteren Versuchen wurde ausser dem Volumen der Respirationen auch noch ihre Kraft in der Weise gemessen, dass die Luft in der Lunge unter den Druck einer so hohen Wassersäule gesetzt wurde, dass die Respirationsbewegungen den Stand derselben nur noch um ein Geringes (höchstens 0,5—1 cm) änderten.

Diese Belastung war dann ein Maass der von den Respirationsmuskeln im belasteten Zustand entwickelten absoluten Kraft. Sie wurde deshalb vor und während der Einwirkung des Lobelins gemessen und verglichen.

Derartige Versuche waren folgendermaassen arrangirt (Fig. 5, S. 258). Der eine Schenkel einer T-förmigen Trachealcanüle wird mit dem oberen Tubus einer als Luftreservoir dienenden Woulff'schen Flasche mittelst eines durch eine Klemme comprimirbaren Kautschukschlauchs verbunden, durch den 2. Tubus führt auf den Boden der Flasche ein Glasrohr, welches mit einer Mariotte'schen Flasche in Verbindung steht, durch Aenderung des Nieveaus derselben kann man die Luft in der Woulff'schen Flasche und die damit communicirende Lungenluft unter beliebigen

Druck setzen. Durch den 3. Tubus am Boden der Woulff'schen Flasche mündet ein Steigrohr mit Scala, an der man die durch die Respirationen erzeugten Schwankungen ablesen kann. Zur Anstellung einer Beobachtung wird der freie dritte Schenkel der T-förmigen Trachealcanüle verschlossen und die Lungenluft durch Oeffnung der Klemme mit der Woulff'schen Flasche in Communication gesetzt; alsbald wird die Lungenluft unter den beabsichtigten Druck gesetzt, indem aus der Mariotte'schen Flasche Wasser einfliesst. Hat man diejenige Druckhöhe gefunden, bei welcher die Athemschwankungen nur noch $^1/_2$ cm etwa betragen, so liest man die Niveaudifferenz des Wassers in der Woulff'schen Flasche und dem Stande des Wassers in der Scala ab. Eine solche Messung darf nur wenige (4—5) Athemzüge dauern, weil bei längerer Versuchsdauer das Thier sonst infolge beginnender Dyspnoe die Innervation seiner Athemmuskeln verstärkt.

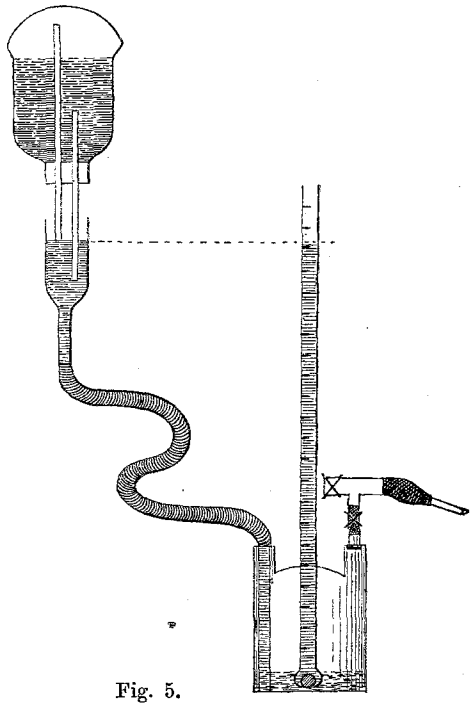


Fig. 5.

Kaninchen, 1860 g schwer, 2 g Urethan mit der Schlundsonde injicirt. Vagi durchschnitten auf beiden Seiten; Trachealcanüle.

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Absolute Kraft
Ohne Vagusreizung	5	117	27 cm Wassersäule vor Lobelin.
Vagus sin. gereizt bei 18 cm Rollenabstand	5	100	
Nach 0,002 salzsaurem Lobelin .	5	145	32 = = nach =

Die Erregung des Athemcentrums durch das Lobelin bewirkt also nicht nur eine Zunahme der respirirten Luftvolumina, sondern auch eine energische Innervation der Respirationsmuskeln, die sich in der Steigerung der absoluten Kraft kund giebt.

Kaninchen von 1730 g, beiderseits die Vagi durchschnitten, 1 g Urethan mit der Schlundsonde injicirt; Trachealcanüle.

	Athem-züge	Exspirirte Menge in ccm	
Ohne Vagusreizung	5	152	
Vagusreizung mit 2 cm Rollenabstand (Helmholtz-sche Vorrichtung)	5	110	Vor Lobelin.
Ohne Vagusreizung	5	154	
Vagusreizung mit 2 cm Rollenabstand	5	87	

Die absolute Kraft der Respirationsmuskeln hielt einer Belastung mit 28 cm Wassersäule das Gleichgewicht. Während der Vagusreizung wurde die absolute Kraft zu der Zeit gemessen, wo die Exspirationen geringer wurden, und der mit dem vorigen Werth identische Werth von 28 cm Wassersäule gefunden. Durch Injection von 0,002 salzsaurem Lobelin ging die absolute Kraft auf 32 cm Wassersäule hinauf.

Kaninchen, urethanisirt, beiderseits die Nervi vagi durchschnitten. Da die Erregbarkeit der Lungenäste des Vagus in diesem wie in manchen anderen Fällen eine geringe war, mussten solche Stromstärken angewandt werden, welche leicht Herzstillstand und infolge desselben störende dyspnoische Athembewegungen hervorriefen. Es gelingt aber auch unter solchen Umständen oft noch durch Benutzung der Helmholtz'schen Vorrichtung des Inductoriums die den Vagus offenbar stark erregenden Oeffnungsschläge so weit abzuschwächen, dass die Herzschläge nur verlangsamt werden und keine derartige Circulationsstörung eintritt, welche dyspnoische Athembewegungen verursachen könnte.[1])

	Athem-züge	Exspirirte Menge in ccm	Absolute Kraft	
Ohne Vagusreizung	5	165—158	= 29,5 cm Wassersäule	Vor Lobelin.
Vagusreizung mit 2 cm Rollenabstand (Helmholtz)	5	127	= 30 cm Wassersäule	
Vagusreizung mit 2 cm Rollenabstand (Helmholtz)	5	122		

1) Noch ein anderer Ausweg führt oft bei solchen Thieren zum Ziel, bei welchen die Erregbarkeit des Lungenvagus so niedrig ist, dass ein Herzstillstand durch die gleichzeitig mitgereizten Hemmungsfasern des Vagus nicht zu umgehen ist. Man reizt dann den peripheren Vagusstumpf mit ganz starken Strömen, aber nur während höchstens 5 Secunden. Nach dem Aufhören der Reizung schlägt dann das Herz schon wieder und es ist keine so hochgradige Circulationsstörung zu Stande gekommen, welche dyspnoische Athembewegungen ausgelöst hätte. Oft kam der Effect der Reizung des Lungenvagus nach deren Aufhören noch ganz deutlich zum Ausdruck.

Durch 2 mg Lobelin ging das Athemvolumen und die absolute Kraft in die Höhe, und zwar

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Absolute Kraft
direct nach der Injection . . .	4	195	
4 Minuten später	4	167	= 34 cm Wassersäule.

Kräftiges Kaninchen, 1850 g schwer, 1,4 Urethan, beide Vagi durchtrennt.

Die Messung der absoluten Kraft zeigte, dass die Exspirationsmuskeln durch eine Belastung mit 39 cm Wassersäule an ihrer Contraction verhindert wurden.

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Absolute Kraft
Ohne Vagusreizung	5	160—158	= 39 cm Wassersäule.
5 Sec. lange starke Vagusreizung .	5	133	Vor Lobelin.
5 = = = =	5	118	
5 = = = =	5	135	

Durch die Injection von 4 mg salzsaurem Lobelin

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Absolute Kraft
direct nach der Injection . . .	5	205	
etwas später	5	195	= 69 cm Wassersäule.
noch später	5	180	= 67 cm =

Die gleiche Wirksamkeit wie das von mir dargestellte Lobelin zeigte auch ein mir von E. Merck in Darmstadt zugesandtes, neuerdings aus Samen unter den früher erwähnten Cautelen dargestelltes Alkaloid, wie folgender Versuch zeigt:

Kräftiges Kaninchen mit 1,8 g Urethan narkotisirt, beide Vagi durchschnitten:

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Absolute Kraft
Vor der Injection	5	150—145	= 29 cm Wassersäule.
Nach 3 mg Lobelin	5	200—192	= 43 cm =

So deutlich Lobelin den Effect der Reizung des peripheren Vagusstumpfes aufhebt, bei Reizung des centralen Stumpfes mittelst schwacher Ströme war während der Lobelinwirkung derselbe Einfluss auf den Respirationsact zu beobachten wie vor Lobelin, nämlich Beschleunigung und bedeutende Verkleinerung der Athemzüge.

Kaninchen von 1860 g Körpergewicht, 2 g Urethan, beide Vagi durchschnitten:

	Athem-züge	Exspirirte Menge in ccm	
Ohne Vagusreizung	5	122—120	
Central. Vagusende bei 25 cm Rollenabstand gereizt	5	55	Vor Lobelin
= = = 25 = = =	5	40	
Ohne Vagusreizung	5	150	Nach 0,002 g
Central. Vagusende bei 25 cm Rollenabstand gereizt	5	30	salzs. Lobelin.

Es schien mir nun weiterhin von Interesse, die Arbeitsleistung der Exspirationsmuskeln wo möglich in Grammcentimetern zu messen und das Arbeitsmaximum vor der Lobelinwirkung mit demjenigen während der Lobelinwirkung zu vergleichen.

Zu diesem Zweck wurde eines der Messgefässe (Fig 6) am blinden Ende zu einer Spitze ausgezogen, um nach vollzogener Messung die Exspirationsluft durch von unten aufsteigendes Wasser bequem entfernen zu können. Das weite untere Ende war mit einem doppelt durchbohrten Kork verschlossen, durch dessen engere Bohrung ein leicht spielendes Membranventil geführt war, während die weitere Bohrung mit einem Glasrohr versehen war, um das durch die zu messende Exspirationsluft verdrängte Wasser austreten zu lassen. An das äussere Ende dieses Abflussrohrs war ein ziemlich weiter, circa 40 cm langer, mit Wasser gefüllter Kautschukschlauch angesetzt. Je nachdem nun das freie Ende des Kautschukschlauchs 1 cm, 2 cm u. s. w. über dem Niveau des Membranventils eingestellt wurde, hatte das Thier bei der Exspiration einen Widerstand von 1 cm, 2 cm u. s. w. zu überwinden. Da das eingetretene, im Messgefäss abzulesende Luftvolumen gleich demselben Wasservolumen war, so berechnete sich die geleistete Arbeit aus dem Producte der verdrängten Wassermenge, p Gramm, multiplicirt mit der Höhe h, über die sie gehoben wurde. Die Höhe h ist aber die Anzahl Centimeter, welche die Ausflussöffnung höher steht, als das Membranventil; letzteres functionirt den Exspirationsmuskeln gegenüber als Ueberlastungsvorrichtung und lässt die Exspirationsluft erst dann in das Messgefäss eintreten, wenn dieselbe durch die Contraction

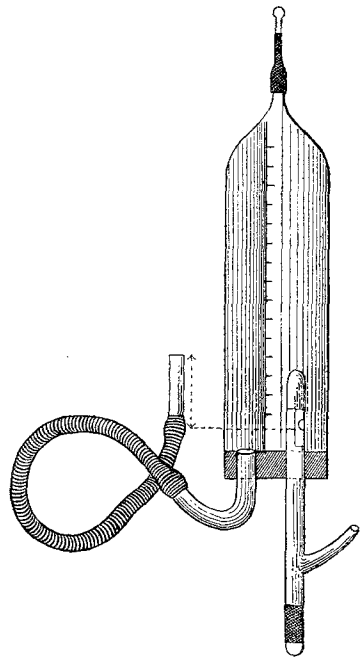


Fig. 6.

der Exspirationsmuskeln unter den der betreffenden Ueberlastung gleichen Druck gesetzt worden ist.

Auf solche Weise fand ich bei einem urethanisirten Kaninchen nach Vagusdurchschneidung vor Lobelin als diejenige Ueberlastung, bei welcher gerade noch etwas (0,6 ccm) exspirirt wurde, 6,5 cm Wassersäule. Bei der Ueberlastung = 0 betrug das Athemvolum 14 ccm. Das Arbeitsmaximum betrug 22,8 gcm[1]), d. h. 7,6 ccm bei einer Ueberlastung von 3 cm. Nach der Injection von 4 mg salzsaurem Lobelin betrug die Ueberlastung, die gerade noch überwunden wurde, 9,5 cm. Bei 0 cm Ueberlastung wurden jedesmal 20 ccm exspirirt; das Arbeitsmaximum wurde bei 6,5 cm Ueberlastungshöhe und 6,4 cm exspirirtem Volumen zu 41,6 gcm beobachtet.

Ein gleicher Versuch an einem 2. Kaninchen gab vor Lobelin als obere Grenze der Ueberlastung 7,5 cm Wassersäule; bei 0 cm Ueberlastung wurden mit jeder Exspiration 21 ccm entleert; das beobachtete Maximum lag bei 4,5 cm mit 7,6 ccm exspirirtem Volum und betrug demgemäss 34,2 gcm; nach 0,003 salzsaurem Lobelin rückte die obere Grenze der Ueberlastung auf 11 cm Wassersäule in die Höhe; bei 0 cm Ueberlastung wurden mit jeder Exspiration 28 ccm entleert; das beobachtete Arbeitsmaximum lag bei 5 cm mit 12,6 ccm exspirirtem Volum gleich 63 gcm.

Ein gleicher Versuch an einem 3. Kaninchen sei hier ausführlicher mitgetheilt.

a) Vor Lobelin.

Ueberlastungen in cm	Exspirirte Volumina in ccm	Aeussere Arbeit in gcm	
7,5	0	0	
7,0	1	7,0	
6,0	5	30,0	
5,0	**7**	**35,0**	Arbeitsmaximum
4,0	8	32	
3,0	10	30	
2,0	14	28	
1,0	17	17	
0,0	21	0	

b) Nach Lobelin.

Ueberlastungen in cm	Exspirirte Volumina in ccm	Aeussere Arbeit in gcm	
12	1	12	
10,5	4	42	
9,0	6	54	
8,0	10	80	
7,0	12	84	
6,0	**15**	**90**	Arbeitsmaximum
5,0	17	85	
4,0	20	80	
3,0	21	63	
2,0	23	46	
1,0	27	27	
0,0	33	0	

Zur besseren Anschaulichkeit habe ich die in diesem 3. Versuche erhaltenen Zahlen in ein Coordinatensystem eingetragen (Fig. 7 u. 8), und zwar die Ueberlastungen auf der Abscisse, die exspirirten Volu-

1) gcm = Grammcentimeter.

mina als Ordinaten; die Producte beider Grössen werden durch die respectiven Rechtecke repräsentirt, welche durch die punctirten, zur Abscisse parallelen und durch die resp. Ordinatengipfel gehenden

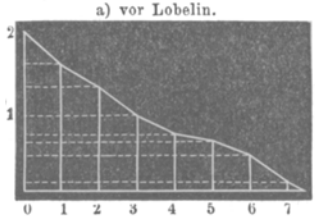


Fig. 7.

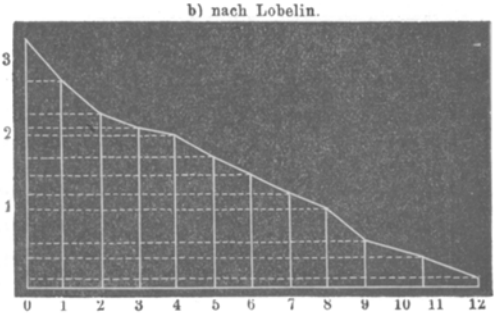


Fig. 8.

Linien abgeschnitten werden. Die nähere Betrachtung zeigt, dass in der That bei der ersten Figur (a, vor Lobelin) das Rechteck mit der Abscisse = 5 den grössten Flächeninhalt von allen hat; in der zweiten Figur ist es dasjenige mit der Abscisse = 6.

Die auf den ersten Blick auffallend erscheinende Thatsache, dass bei den Ueberlastungsversuchen die „absolute Kraft" im Gegensatz zu den Belastungsversuchen so niedrig ausfiel, lässt sich indessen leicht verstehen, wenn man die neuesten Angaben von Feuerstein über das Verhalten der absoluten Muskelkraft in Betracht zieht, wonach mit steigender Belastung die absolute Kraft ebenfalls fortwährend steigt; dementsprechend lässt sich ein ähnliches Verhalten auch bei den Exspirationsmuskeln erwarten.

Anschliessend an das Lobelin stellte ich auch ähnliche Versuche mit Cyankalium bezüglich seiner Wirkung auf die Respiration an.

Kaninchen, 2070 g schwer, 2 g Urethan, beide Vagi durchschnitten. Trachealcanüle.

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Frequenz pro Minute	Absolute Kraft im belasteten Zustand in cm
Vor der Injection	5	120	48	21 } Wassersäule.
0,002 CNK in die Vena jugularis	4	186, später 202	26	28 }

Die Dose von 2 mg Cyankalium brachte einen lebensgefährlichen Erstickungsanfall hervor, nach dessen Beseitigung mittelst künstlicher

Athmung vorstehende Zahlen erhalten wurden. Im folgenden Versuche wurde deshalb eine bedeutend kleinere Menge injicirt und ohne weiteren Zwischenfall folgende Zahlen erhalten.

Kaninchen, 2170 g schwer, 1,6 g Urethan, beide Vagi durchtrennt.

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Frequenz pro Minute	Absolute Kraft im belasteten Zustand in cm
Vor der Injection	5	156	30	29,5
Nach 0,0006 CNK	5	175	32	33

Von anderen auf die Respiration wirkenden Mitteln prüfte ich noch das Hauptalkaloid der Quebrachorinde, das Aspidospermin. Nach den von Harnack bereits vorliegenden Beobachtungen ist dies das einzige unter den Quebrachoalkaloiden, welches einigermaassen erregende Wirkungen auf die Respiration ausübt.

Kaninchen von 1470 g Körpergewicht, 1,6 g Urethan, beide Vagi durchschnitten, Trachealcanüle.

	Athemzüge	Exspirirte Menge in ccm	Frequenz pro Minute	Absolute Kraft im belasteten Zustand in cm
Vor der Injection	5	138—136	34	22,5
3 Min. nach 0,001 Aspidospermin-sulfat in d. V. jugul.	5	142—144	34	—
5 Min. nach der 1. Injection und zusammen 0,002	5	145	37	—
15 Min. später nach zusammen 0,003	5	152	35	23,5

An Stärke der Wirkung steht das Aspidospermin jedenfalls dem Lobelin nach.

In wie weit das Lobelin und andere die Athmung anregende Mittel zur Bekämpfung einer toxischen (z. B. durch Opiumvergiftung) oder aus anderen Ursachen entstandenen, beginnenden Athemlähmung sich eignet, muss durch weitere Experimentalarbeiten für die einzelnen respirationslähmenden Gifte durch eingehenderes Studium der hier waltenden antagonistischen Verhältnisse klargelegt werden.

Zusammenfassung der Resultate:

Das Lobelin, der einzige wirksame Bestandtheil der Lobelia inflata, ist ein nicht flüchtiges, nicht glykosidisches Alkaloid und lässt sich bei vorsichtiger chemischer Darstellung zum Theil in Form eines schön krystallisirenden Platinsalzes gewinnen, während der grössere Theil ein amorphes Platinsalz bildet. In den pharmakologischen Wirkungen gleichen sich beide Theile.

Warmblüter sterben nach Lobelin infolge Lähmung der Athmung; das Lobelin zählt demgemäss unter die Respirationsgifte.

Bei Fröschen werden zunächst die willkürlichen Bewegungen aufgehoben, während die Reflexerregbarkeit gesteigert ist; erst später tritt dann auch noch eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen hinzu.

Die Vaguslähmung an Froschherzen hat den Charakter der Substanzen der Nicotingruppe.

Die hervorstechendsten Wirkungen am Warmblüter sind mächtige Erregung der Respirationsthätigkeit, die sich durch eine bei intacten Vagis länger als bei durchtrennten Vagis anhaltende Steigerung der Frequenz manifestirt; ferner nimmt das Volumen der einzelnen Athemzüge meist sehr erheblich zu, ebenso die Kraft, mit der die Athemmusculatur vom Centrum aus innervirt wird.

Die Vagusreizung wird in ihrer hemmenden Wirkung auf das Herz, sowie in der contractionserregenden Wirkung auf die Bronchialmuskeln durch Lobelin schon in relativ kleinen Dosen unwirksam.

Durch die verstärkten Innervationsimpulse, welche den Respirationsmuskeln von dem unter dem Einflusse des Lobelins stehenden Athemcentrum mitgetheilt werden, resultirt eine deutlich messbare Vermehrung der von den Respirationsmuskeln geleisteten Arbeit.

Im Vergleich mit anderen die Respirationsthätigkeit anregenden Mitteln hat das Lobelin vor dem Cyanwasserstoff den relativ späten Eintritt der Respirationslähmung voraus, vor dem Quebrachoalkaloid Aspidospermin aber die energische Wirkung. — Die Anwendung des Lobelins als Antiasthmaticum dürfte nach Vorstehendem bei richtig gestellter Indication nicht unzweckmässig erscheinen. Ueber die geeignetste Form der Anwendung muss die klinische Erfahrung entscheiden. — Ein sehr wirksames Lobelin stellt aus den Samen neuerdings die Firma E. Merck in Darmstadt dar.

Zum Schlusse bin ich Herrn Dr. E. Poulsson aus Christiania für seine stets bereite und freundliche Unterstützung bei Anstellung des grössten Theiles der mitgetheilten Versuche über die Respiration zu herzlichem Danke verbunden.

Toxikologische Literatur.

(Citirt nach Index-Catalogue of the library of the surgeon-generals office U. S. Army.)

Barker, Lobelia poisoning. Brit. med. Journ. 1860. Vol. II. p. 799.

Brown, Death by lobelia. Boston. med. and Surg. Journ. 1836. Vol. XIV. p. 55.
Case of poisoning by lobelia. Brit. med. Journ. 1882. Vol. II. p. 23.
Dasselbe. London. med. Gaz. 1849. n. s. Vol. IX. p. 383—390.

Curtis, On the microscopic characters of the seed of lobelia inflata. London. med. Gaz. 1851. n. s. Vol. XIII. p. 160.

Davis, Medico-legal inquiry in a case of poisoning by overdoses of lobelia. New-York. J. M. 1844. Vol. III. p. 343—346.
Death caused by a deleterious quack medecine. Med. Times London. 1849. Vol. XIX. p. 669. 684.
Johnson, Case of suspected poisoning by Lobelia inflata, with the appearances after death. Brit. med. Journ. 1858. p. 493—495.
Lobelia (Is) a poison? Important trial of a „medical botanist". Medical Press and Circular. London 1884. n. s. Vol. XXXVII. p. 127.
Pearson and Curtis, Alleged poisoning by Lobelia inflata. Med. Tim. London 1849. Vol. XX. p. 147.
Dieselben, Experiments on the poisonous properties of lobelia inflata London med. Gaz. 1850. n. s. Vol. XI. p. 285—289.
Poisoning by Lobelia. Med. Times and Gaz. London 1853. n. s. Vol. VI. p. 270—272.
Dasselbe: Lancet. London 1862. Vol. I. p. 467.
Simmons, Lobelia as an irritant poison. Kansas M. J. La Cygne 1884. Vol. II. p. 287—289.
Tidy, On poisoning by lobelia. Med. Press and Circ. London 1869. Vol. VII. p. 91.
Trial on a charge of manslaughter for poisoning by Lobelia inflata. Lond. med. Gaz. 1850, n. s. Vol. XI. p. 384—390.
Wood, An account of two cases of poisoning by Lobelia inflata. West-Lancet. Cincin. 1850. Vol. VI. p. 363—367.

Experimentelles über Lobelin.

Ott (Isaac), Note on the action of lobelina on the circulation. Bost. med. Surg. Journ. 1875. Vol. XCII. p. 124—128.
Derselbe, Physiological action of lobelina. Phil. med. Times. 1875—1876. Vol. VI. p. 121—125.
Derselbe, Action of lobelina J. Nerv. and Ment. Dis. Chicago 1877. n. s. Vol II. p. 68.
Rönnberg, W., Ueber die Wirkung des Lobelins auf den thierischen Organismus. Dissertation. Rostock 1880.