

פברואר 2019

## ניקוטין כחומר רעיל – סקירת מחקרים בין השנים 1800 עד 1971

### רקע

המיזם למיגור העישון פועל לבסס את פעולותיו על מידע וראיות בתחום העישון ומניעתו. במהלך השנתיים האחרונות, החל המיזם למיגור העישון בביצוע מחקר מתמשך על ממצאים מדעיים העוסקים בהשפעת מוצרי הניקוטין על גוף האדם. הידע הרחב שנצבר בתחום, חייב ריכוז של המידע הידוע, וזאת במטרה לגבש את עמדת המיזם לגבי מוצרי הניקוטין השונים בהם סיגריות, טבק לגלגול, סיגרים, נרגילות, טבק למקטרת, סיגריות אלקטרוניות, ומוצרי אידי שונים הקיימים בשוק כיום.

אנו מאמינים כי כל פעולה בנושא מחייבת השענות על שני עוגנים יציבים וחזקים בכדי שיביא את התוצאות האובייקטיביות ביותר:

- **ריכוז הידע הקיים** - סקירת הספרות המחקרית בנושא ופיתוח הבנה רחבה של המידע שנצבר עד היום בתחום,
- **הרחבת הידע הקיים על מאפייני העישון בקרב אוכלוסיית ישראל** - הוספת נדבך מידע על הידע הקיים, באמצעות איסוף נתונים בשיטות מחקר המקובלות כיום בחקר הכמותי והאיכותני.

### המחקר הקליני על השפעתו הרעילה של הניקוטין

במסמך זה, לראשונה, מוצגים ממצאים ראשוניים של פעילות המיזם בנוגע למחקר היסטורי העוסק במחקרים מדעיים קליניים על הניקוטין. הכרת המחקר הידוע עד כה הינה נדבך מהותי לשם התקדמות וחדשנות מחקרית, מבלי "להמציא את הגלגל מחדש". מסמך זה סוקר ומנתח את הספרות המדעית כפי שאותרה ומופתה עד כה על ידי המיזם ומטרתו יצירת הבסיס המדעי למניעת חשיפה לניקוטין.

במוצרי טבק מבוססי בעירה דוגמת סיגריות וסיגרים, ניקוטין כתוצר בעירה מתואר כרעל מסוכן לאדם בפני עצמו, אף יותר מכל תוצר בעירה אחר של מוצרי הטבק (van Druten, 1930: 501; Leewen, 1918: 315-316).

עד ראשית המאה ה-18, התקבעה התפיסה כי הטבק יכול לשמש כתרופה למחלות רבות עד כדי היותו תרופות פלא שהגיעה מהעולם החדש. לתפיסה זו קמו מערערים באירופה, החל מהמאה ה-18 ואילך (Stewart, 1967: 247). באותה תקופה, הייתה מודעות לכך שהטבק מכיל נוזל רעיל מאוד שנקרא "שמן הטבק" (Brooks, 1952: 281). בשנת 1809 פרסם הכימאי לואי ניקולה ווקלין (Louis Nicolas Vauquelin) מאמר סקירה קצר בו הוא מנסה לבודד את אותו נוזל ולנתח את מרכיביו (Vauquelin, 1809). ווקלין ללא הצליח לבודד את המבנה הכימי של הניקוטין, או ליצור נוזל טהור שלו (Brooks, 1952: 281), ורק בשנת 1828, הצליחו פוסלט וריימן לראשונה לבודד את הניקוטין מצמח הטבק (Posselt & Reimann, 1829), דבר שאיפשר לחקור את הניקוטין והשפעתו על גוף האדם. עבודת המחקר של פוסלט וריימן נעשתה במסגרת תחרות שערכה אוניברסיטת היידלבורג. אין זה מפתיע שהמחקר הגרמני המשיך לחקור את הרכב הניקוטין והשפעתו. ניתן לראות הקבלה בין החתירה לבידוד החומר הפעיל בצמח הטבק, לזיקוק החומר הפעיל בצמח אחר המגיע לאירופה מהעולם החדש, צמח הקוקה. מצליח לעשות זאת אלברט ניומן, במסגרת עבודת הדוקטורט שלו באוניברסיטת גוטינברג בשנת 1860 (Neiman, 1860).

הייתה זו תקופה בה בוצעו גל של מחקרים שהתרכזו בזיקוק אלקלואידים שונים ממקור צמחי לצרכים רפואיים (Raviña, 2011: 11-17). מחקרים אלו נערכו על ידי חוקרים מרחבי אירופה. בין האלקלואידים שפותחו לגביהם שיטות לזיקוק נמנו מורפיום (פרידריך סרטונר, פדרבורן גרמניה, בשנת 1806); אמיטין, קוליצין וכינין (פייר פלטר ופרנסואה מז'נדי, פריס צרפת, בין השנים 1817-1820); קפאין (פרידליב רונגה, אורניינבורג גרמניה, בשנת 1821); אטרופין (פיליפ גייגר והנרי הנס, היידלבורג גרמניה, בשנת 1830); פפברין (עמנואל מארק, דרמשטאדט גרמניה, בשנת 1850); ופיזוסטיגמין (פרידריך יובס ואוסוולד, שטוטגרט גרמניה, בשנת 1864).

האפשרות לזקק את הניקוטין אפשרה לבצע ניסויים הבודקים את השפעתו של הניקוטין על גוף האדם. מידת רעילותו של הניקוטין בתצורתו הנוזלית תוארה לראשונה על ידי לאוניד ואן פראג בשנת 1855 (van Praag, 1855). ואן פראג טפטף טיפה של ניקוטין נוזלי על לשונה של הצפרדע. לאחר זמן קצר, הוא הבחין כי הצפרדע כופפה את רגליה האחוריות על גבה, נכנסה למצב של שיתוק ורפיון, ולבסוף מוות (Esser et al., 1933: 30).

תיאור הרעילות של הניקוטין, נחשף לקורא האנגלי, בספר מקיף על רעלים אשר פורסם בשנת 1895, מאת אלכסנדר בלייט (Blyth, 1895: 269-279). אולם בספרו הוא מתייחס לניקוטין כרעל ממית כאשר החומר נצרך באופן חד פעמי. כך שמידת הרעילות נקבעה לפי כמות הנוזל הדרושה על מנת שהחומר יגרום לתמותה מידית. כמו כן, ההתייחסות היינה במרביתה לניקוטין כחלק מצמח הטבק, והנזק הנגרם בזיקתו לצריכת הצמח.

### המחקר הקליני על ניקוטין בגרמניה בין שתי מלחמות עולם

במהלך המאה ה-19, נעשו ניסויים רבים נוספים לבדיקת השפעת הניקוטין על בעלי חיים (e.g. Frigyes, 1894), כאשר מרבית הניסויים שנערכו בעשורים הראשונים של המאה ה-20 נועדו להדיר (Repository) את הנתונים שהתקבלו מאותם ניסויים שבוצעו במאה ה-19. על פי רוב, הניסויים שנערכו בראשית המאה ה-20 היוו אישורים של אותם ממצאים שהתגלו במהלך המאה ה-19. אותם ניסויים קליניים לבדיקת השפעת הניקוטין, התמקדו בעיקר בהשפעת הניקוטין על האורגניזם כאשר הוא נצרך במשך תקופה מסוימת (Esser et al., 1933: 33), בדומה לאדם המשתמש תדיר במוצר ניקוטין. ניסויים אלו נערכו על מגוון רחב של בעלי חיים, בהם כלבים, חתולים, ארנבות, חזירי ים, תרנגולות, ציפורים קטנות, צפרדעים ואף דגים (Esser et al., 1933: 33).

פרסומים של הניסויים הקליניים הללו נכתבו כמעט כולם בשפה הגרמנית, למעט פרסומים חריגים בהונגרית (e.g. Frigyes, 1894) וביפנית (e.g. Toshiki, 1938), אשר הושפעו אף הם מהמחקר הגרמני וסגנונו, שהיה שונה מאוד מהמחקר על טבק וניקוטין שפורסם בשפה האנגלית באותה תקופה.

על פי המחקרים הקליניים הגרמניים שנסקרו עד עתה, נמצאו הוכחות לכך שניקוטין בצורתו הנוזלית גורם נזק לגוף האדם, באופנים הבאים:

- ניקוטין הוא רעל (Esser et al., 1933; Bodner, 1935: 27; Ditmar, 1913: 433; Schmidt, 1930: 561);
- ניקוטין הוא הרכיב הרעיל ביותר בעשן הסיגריות (Druten, 1930: 501)
- ניקוטין משמש להדברת חרקים בחקלאות, החרקים מתים לאחר ששאפו את הניקוטין לריאות (Bodner, 1935: 27)

- ניקוטין בצורתו הנוזלית יכול להישאר באוויר הפתוח יותר מ-10 ימים, כמעט באותה ריכוזיות רעילה לאחר הוצאתו ממכל סגור (Bodner, 1935: 29)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם לאין-אונות (Iwaki, 1930: 215-219)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית הורס את השרירים (Sake & Haruo, 1934: 570)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם לתחושת מחנק, כתוצאה משיתוק סיבי סמפונות הריאה (Dirner, 1929: 244)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית מעלה את הסוכר בדם לרמות של חולה סכרת (Watanabe, 1935: 344; Toshiki 1938: 559-560)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם להיצרות כלי דם (Anitsehkow, 1924: 141)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם לעלייה בלחץ הדם כתוצאה מהתכווצות לא טבעית של כלי הדם (Dingemanse & Wibaut, 1928: 369)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם לדימום פנימי, עד כדי בצקת במוח ובריאות (Camerer, 1944: 183)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם להתכווצות מעיים קיצונית (Camerer, 1944: 183)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית פוגע בתפקוד הריאות (Baehr & Pick, 1913: 55; Beresin, 1914: 232-233)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית משפיע על קצב הלב (Beresin, 1913: 561-562)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית במגע עם מים חמים הופך לחומצה מסוכנת (Behre, 1912)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית פוגע בבלוטת התריס (Erbacher et al., 1940: 127) ובתפקודה (Erbacher et al., 1940: 121-122) שמביא לפגיעה בתפקוד השחלות (Erbacher et al., 1940: 121-122)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית פוגע באשכים (Erbacher et al., 1940: 135) עד כדי אימפוטנציה (Erbacher et al., 1940: 137)
- ספירת ההמוגלובין בדם ירדה במידה ניכרת (Frigyes, 1894: 11)
- מספר תאי הדם האדומים ביחס לתאי הדם האבסולוטים והלבנים מצטמצם (Frigyes, 1894: 11)
- ספירת הדם נופלת במידה ניכרת (Frigyes, 1894: 11)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית פוגע בחוט השדרה, אזור שפגיעה בו גורמת לטרשת נפוצה (Frigyes, 1894: 16)

## התפתחות תחומי המחקר על עישון בגרמניה ובארה"ב

בעוד שהמחקרים הגרמנים התרכזו בעיקר בהשפעת הניקוטין הנוזלי על האורגניזם, המחקרים באנגלית עסקו בהיסטוריה של הטבק, סחר או גידול הטבק. ככל הנראה הסגנון השונה בין תחומי מחקר הטבק שפורסם בשפה הגרמנית, ומקביליהם שפרסמו באנגלית נובע מהסביבה הכלכלית בה פעלו החוקרים. מבחינת מדינות מרכז אירופה ובהם הקיסרות הגרמנית ורפובליקת וימר הקשר למחקר בנושא העישון היה מוגבל בעיקרו ליבוא של מוצר זה. בשנים שלפני מלחמת העולם הראשונה, גרמניה הייתה היבואנית המובילה בעולם של טבק ומוצריו (Holmes, 1923: 396). גידול טבק במושבותיה של גרמניה במערב אפריקה היה דל (Jaeger, 1920: 313).

בעוד ששוק הטבק הגרמני הסתמך על יבוא, שוק הטבק בארצות הברית התבסס על גידול טבק ושיווקו לצריכה מקומית, במקביל ליצוא הטבק לשווקים זרים ובראשם השוק הגרמני. גידול הטבק בארה"ב התרכז באזור ניו-אנגלנד (Whitney & Floyd, 1900: 433, 440), נחשב לרווחי ביותר ודורש ידיים עובדות רבות, עד כדי כך ששוק העבודה והמערכת הכלכלית באזור מדינות ניו-אנגלנד (צפון מזרח ארצות הברית) שהתבסס על גידול הטבק, גידל פרות על מנת שייצרו את מלאי הדשן

הדרוש לגידול הטבק (Harth & Mather, 1961: 286, 291; Raitz & Mather, 1971: 687). היקף הייצור של טבק ומוצריו בארצות הברית הגיע בעשור השני של המאה ה-20 להיקפים עצומים עד כדי מחצית מכלל הייצור העולמי של טבק ומוצריו (Holmes, 1923: 396). היקפי הייצור האמריקאי לשווקים באירופה גדלו בעיקר בזכות פיתוח הייצור ההמוני של סיגריות בארה"ב, שאיפשר להפיץ את המוצר מארצות הברית לכלל אירופה. תחילת גל הפצה זה היה בשנת 1876, שנה בה הוצגה המכונה האוטומטית לייצור סיגריות (Holmes, 1923: 403).

ברור איפה שהמחקר בנושא טבק וניקוטין בארצות הברית נערך בסביבה כלכלית בה קיימות חברות טבק חזקות, בעוד שבגרמניה המחקר בנושא טבק וניקוטין נערך בסביבה נטולת יצרנים מקומיים. הגישה המחקרית של כל אחת מהמדינות הייתה שונה בהתאמה. בעוד שהמחקר הגרמני התאפיין באחדות דעים כנגד מוצרי טבק, הפרסומים בשפה האנגלית התאפיינו בהיעדר עקביות לגבי הסכנה שבעישון סיגריות. על כל מאמר באנגלית שפורסם וציין כי עישון סיגריות גורם לסרטן ריאות, יצא מאמר שטען כי אין קשר כזה (Shrek, 1950: 49).

מדיניות ברורה של המשטר הנאצי כנגד עישון, סייעה לקשור את המאבק בעישון בגרמניה עם האידיאולוגיה הנאצית. הממשלה הנאצית חוקקה סנקציות משפטיות רבות שהגבילו את השימוש בטבק ונחשבו כחריגות לאותם זמנים. השימוש בטבק נאסר בבתי הקולנוע, באוטובוסים, בבניינים ציבוריים רבים, במשרדי הדואר, בבתי החולים הצבאיים ובכל משרדי המפלגה הנאצית. היטלר עצמו אמר בשנת 1942, כי הוא מתחרט על שהעניק לחייליו טבק בתחילת המלחמה. היטלר עצמו היה צמחוני, לא עישן ולא שתה (Procter, 2001: 32-33). יותר מכך, שלושת המנהיגים הפשיסטים המובילים באירופה נמנעו כולם מטבק (מוסוליני, פרנקו והיטלר), בעוד ששלושת המנהיגים הבכירים של בעלות-הברית (צ'רצ'יל, רוזוולט וסטלין) היו כולם מעשנים כבדים (Procter, 2001: 31).

### ההתעלמות כיום מממצאי המחקר הקליני הגרמני על רעילות הניקוטין לגוף האדם

המחקר הגרמני הקליני על ניקוטין חזר לפעילות פרסומית מספר שנים לאחר מלחמת העולם השנייה, כאשר פרסומים גרמניים שבו להופיע החל משנת 1952 ואילך (e.g. Von Hof & Wegner, 1953; Schneider, 1952). באופן כללי, היקף הפרסומים היה נמוך משמעותית לעומת ימי הזוהר של שנות ה-20 וה-30 של המאה ה-20, אולם גם פרסומים אלו הביאו לחידושים במחקר השפעת הניקוטין על גוף האדם.

הממצאים הקליניים של המחקרים הללו כללו בין היתר:

- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם לפגיעה בשרירי הבטן (Fleckenstein & Richter, 1953: 2, 8)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית פוגע במנגנון הרפלקסים הטבעי בגוף, כפי שמשקף מבדיקת רפלקס הפיקה (Taugner, 1954)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית משבש את התפקוד של ההיפוקמפוס וקליפת המוח (Stumpf, 1959: 431), האזור במוח שאחראי על הזיכרון והריכוז (השלמת מובאה של Tobias Best)
- ניקוטין בצורתו הנוזלית גורם לשיבוש ביכולת הגוף לייצר שתן והפרשת נוזלים עודפים בגוף (Mertz, 1961: 252, 255)

בתקופה זו, מתחילים להופיע בחלק מהמאמרים תקציר בשפה האנגלית, על אף שהמאמר כולו כתוב בגרמנית (e.g. Bein & Meier, 1953: 282-283; Fleckenstein et al., 1956: 613-614; Gorbach & Kögler, 1957: 575; Trendelenburg, 1957: 456)

ההתעלמות מהמחקר על ניקוטין בשפה הגרמנית נמשכת בעולם דובר האנגלית.

חוקר אמריקאי בשם רוברט פרוקטור (Robert N. Proctor) בחן את סוגיית ההתעלמות מהמחקר הגרמני בהקשר לתקופת הנאציזם (Procter, 2001), בין הסיבות הוא מציין:

- ההשקפה המקובלת היא שהנאציזם הוליד רק מפלצות, ושכל דבר עם שורשים בעידן הזה חייב להיות נגוע.
- ייתכן שמחסומי השפה מילאו תפקיד.
- מחקר על הנזק הבריאותי הנגרם לגוף האדם כתוצאה מצריכת מוצר ניקוטין וטבק לא היה נושא שגופי הצבא של בנות הברית הביעו בו התעניינות. כאשר החלו גופים אלו למפות את הישגי המדע וההנדסה הגרמניים בזמן מלחמת העולם השנייה, חיפושם התמקד בחיפוש אחר פריצות דרך שניתן לנצלם למטרות צבאיות. לא נעשה כל מאמץ לנצל את המחקר החלוצי הגרמני על השפעותיו הביולוגיות של צמח הטבק. ההתמקדות הייתה דווקא במדעים שעשויים להיות בעלי אופי "אסטרטגי" מוגדר במונחים צבאיים. למרבה האירוניה, פיתוחים שהתאפשר ליישם לבניית רקטות וטילים, הצדיקו הקצאת משאבים חריגה עד כדי חטיפה והעברת המדענים עצמם לחו"ל. לעומת זאת, מדעים שיכלו לעזור בבירור להציל חיים זכו להתעלמות מוחלטת. סדרי העדיפויות של ארה"ב בתחום זה התבררו כאשר 93 טון של טבק וירג'יניה נשלח מארה"ב למדינות המובסות באירופה ללא תשלום, כחלק מתוכנית מרשל. בנות הברית התמקדו לאחר מלחמת העולם השנייה במחקר שקוטל חיים, והתעלמו ממחקר מציל חיים.
- האידיאלים הנאציים השאירו בגרמניה זיכרון קולקטיבי לא נעים של הסגפנות הנאצית. הציבור הגרמני של אחרי המלחמה, לא רצה לחזור להיות כפוף למשטר המחייב אותם לחיים סגפניים, והתנגד למגבלות אלו, ולא גילה עניין במידת הנזק הבריאותי שמוצר הצריכה גורם.
- השקפות התומכות בנקיטת אמצעים להגבלת הצריכה של מוצרי טבק לא השתלבו היטב עם הדחפים הצרכניים של שנות החמישים, או עם הגישה החברתית של חופש חסר דאגות של סוף שנות השישים והשבעים.

פרוקטור בחן את סוגיית ההתעלמות מהמחקרים הגרמניים רק בהיבט של חקר השפעת הטבק על גוף האדם, ואילו המחקרים הגרמניים התמקדו רובם המכריע בהשפעת הניקוטין בצורתו הנוזלית על גוף האדם.

דוגמא ברורה להתעלמות מהמחקר הקליני הגרמני על הניקוטין ניתן לראות בדו"ח משנת 2014 של הרופא הכללי (Surgeon General) בארה"ב המציין תשעה מחקרים קליניים בלבד העוסקים בהשפעת הניקוטין, ואף מציין כי המידע לגבי השפעת הניקוטין על הגוף דל ביותר ( Surgeon General, 2014: 111):

Acute toxicologic data on nicotine is limited. Such information comes from three sources: (1) animal studies, (2) studies investigating nicotine as a therapeutic agent (including NRT), and (3) poisonings involving nicotine. A few acute toxicological studies performed on animals are available (Table 5.1). These studies contribute basic LD50 (dose causing 50% lethality) values primarily in rats and mice (Larson et al. 1945; Hicks and Sinclair 1947; Yamamoto et al. 1966; Lazutka et al. 1969; Tepper et al. 1979)

(Surgeon General, 2014: 111)

התיאור לעיל לא נובע רק מגבולות הסקירה של הדו"ח משנת 2014 על השפעות הטבק על הבריאות ב-50 השנים האחרונות, אלא גם מכך שגם בדו"חות הקודמים נהג הרופא הכללי באופן דומה. בדו"ח משנת 1988, מציין הדו"ח כי גילויים ראשונים על היות הניקוטין ממכר פורסמו בשנות ה-1920-30 (Surgeon General, 1988: 10), אולם כל המובאות הינם פרסומים באנגלית (Surgeon General, 1988: 18-20).

הגדיל לעשות ריצ'רד דול, מי שזכה להכרה כמגלה הקשר בין עישון לבעיות בריאות, כאשר במאמרו משנת 1998, הוא מבקר את הגופים שטענו כי טבק מזיק לבריאות ככאלו שלא התבססו על שום מידע אפידימיולוגי או רפואי (Doll 1998: 90). קשה להאמין שדול לא היה מודע למחקר הגרמני שקדם למלחמת העולם השנייה, וזאת לאור הפירוט הרב של חוקרים גרמנים שהוא מציין כי סייעו לו, בפרק התודות של המאמר (Doll, 1998: 112), וכן ציון מחקרו של מולר (Müller, 1939) במאמרו הראשון של דול בשנת 1950 (Doll & Hill, 1950: 739).

## מקורות

\_\_\_\_\_. 1988. *The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction*. A Report of the Surgeon General. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.

\_\_\_\_\_. 2014. *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress*. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.

Anitsehkow, S. W. 1924. Zur Pharmakologie der Yenen. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 202: 139-143

Baehr, G. & E. P. Pick. 1913. Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinehnhnge. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 74: 41-61

Behre, A. 1912. Tabak. Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel, sowie der Gebrauchsgegenstände 24: 525-526

Bein, H. & J. Meier. 1953. Zur pharmakologischen Analyse der Blutdrucksteigerung durch Coramin, Histamin und Nicotin bei der narkotisierten Katze. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie* 219(4): 273-283.

Beresin, W. I. 1913. Über den Einfluss der Gifte auf das isolierte Fischherz. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 150: 549-568

Beresin, W. I. 1914. Über die Wirkung der Gifte auf die Lungengefäße. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 158: 219-234

Blyth, A. W. 1895. *Poisons: Their Effects and Detection – A Manual for the Use of Analytical Chemists and Experts*. 3<sup>th</sup> Edition. London: Charles Griffin and Company, Limited, Exeter Street, Strand.

Bodner, J. 1935. Über die Änderung des Nikotingehaltes von Nikotinspritzbrühen bei Aufbewahrung. *Anzeiger für Schädlingskunde* 11: 27-29

Brooks, J. E. 1952. *The Mighty Leaf*. Boston: Little, Brown and Company

Camerer, J. 1944. Tödliche Nikotin-Vergiftung durch das Schädlingsbekämpfungsmittel Floraevit (Selbstmord). *Fühner-Wieland's Sammlung von Vergiftungsfällen* 13(1): 181–184

Dingemane, E & J. P. Wibaut. 1928. Zur Pharmakologie von einigen Pyridylpyrrolen und einigen Abkömmlingen des a-Aminopyridins. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol* 132(5-6): 365-381

- Dirner, Z. 1929. Pharmakologische Untersuchungen an überlebenden Froschlungen. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol* 146(3-4): 232-248
- Ditmar, R. 1913. Entnikotinisierung von Tabak. *Naturwissenschaften* 1: 433-436
- Doll, R. & A. B. Hill. 1950. Smoking and Carcinoma of the Lung. *Br Med J* 2: 739-748
- Erbacher K., P. Grumbrecht, A. Loeser, A. 1940. Nikotin und innere Sekretion: I Funktionsstörungen innersekretorischer Organe durch Nikotin. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol* 195: 121-142.
- Esser, A. & A. Kühn, A. 1933. Nikotin-Vergiftungen, akute. *Vergiftungsfälle* 4: C29-C36
- Fleckenstein, A. & F. Richter. 1953. Weitere Untersuchungen über die Aufhebung der Kontrakturwirkung von Acetylcholin, Cholin, Neurin, Nicotin, Coniin, Veratrin, Kaliumchlorid und Rubidiumchlorid durch den Anelektrotonus. *F. Pflügers Archiv* 257(1): 1-11.
- Fleckenstein, A., J. Janke, R. Davies, E. Hartz & W. Richter. 1956. Der Austausch von radioaktivem Phosphat mit dem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Phosphor von ATP und mit Kreatinphosphat bei der Kontraktur des Froschrectus durch Acetylcholin, Nicotin und Succinylbischolin. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie* 228(6): 596-614.
- Frigyes, V. 1894. *Tanulmányok az idült nikotin és alkohol mérgezésekről*. Értekezések a természettudományok köréből 23(5). Budapest: Magyar Tudományos Akadémia
- Gorbach, G. & H. Kögler. 1957. Mikrochemische Bestimmung des Nikotins im Tabak. *Microchimica Acta* 45(3), 572-576.
- Holmes, G. K. 1923. Some Features of Tobacco History. *Agricultural History Society Papers* 2: 385, 387-407
- Iwaki K. 1930. Zur Physiologie der Samenleiterbewegung II - Bewegungsform des Samenleiters bei direkter, indirekter, reflektorischer und automatischer Erregung sowie bei einigen Giftwirkungen. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 16: 197-223
- Jaeger, F. 1920. Die kulturgeographische Wandlung von Südwest-Afrika während der deutschen Herrschaft. *Geographische Zeitschrift* 26: 305-316
- Leeuwen, W., 1918. Über den Nikotingehalt im Rauche schwerer, leichter und «nikotinfreier» Zigarren. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 84(4): 282-316.
- Levin M. L., H. Goldstein & P. R. Gerhardt. 1950. Cancer and Tobacco Smoking: a Preliminary Report. *Jama* 143(4):336-338.



- Mertz, D., 1961. Über die Wirkung von Nicotin auf den Harnkonzentrierungsmechanismus. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 242(3): 247–260.
- Niemann, A. 1960. *Über eine neue organische Base in den Cocablättern*. Inaugural Dissertation zur Erlangung der Philosophischen Doctorwürde in Göttingen. Göttingen: Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. A. Huth.
- Procter, R. N. 2001. Commentary: Schairer and Schöniger's Forgotten Tobacco Epidemiology and the Nazi Quest for Racial Purity. *International Journal of Epidemiology* 30:31–34
- Posselt, C. W. H. & K. L. Reimann, 1829. Ueber das Nikotin, ein neuentdeckter Stoff im Taback. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 31: 247-250.
- Raviña, E. 2011. *The evaluation of drug discovery: from traditional medicines to modern drugs*. Weinheim: Wiley-vchverlag& co. kGaA,
- Sake S. & T. Haruo, 1934. Wirkung des Apomorphins auf Regenwürmer. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 24: 565-571
- Schmid, E. & H. Knauff, 1954. Untersuchungen am ermüdeten und gelähmten oberen Cervicalganglion. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie* 222(3): 330-336.
- Schmidt, M. 1930. Nicotin als Selbstmordmittel.
- Schmidt, M., 1930. Nicotin als Selbstmordmittel. *Deutsche Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin* 14(1): 559–564.
- Sendri G. 1959. Der mikrochemische Nachweis des Anabasins und seine Unterscheidung von Nikotyryl und Nikotin. *Acta* 47(2): 221–229
- Schrek, R., L. A. Baker, G. P. Ballard & S. Dolgoff. 1950. Tobacco Smoking as an Etiologic Factor in Disease. I. Cancer. *American Association for Cancer Research* 10(1): 49-58.
- Schröter, H-B. 1955. Über den Nachweis von Nikotin in der Composite *Zinnia elegans* und über die Bedeutung dieses Alkaloids für die interfamiliäre Pflanzung *Zinnia* auf *Nicotiana*. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 288: 141-145.
- Stewart, G. G. 1967. A history of the medicinal use of tobacco 1492-1860. *Med Hist* 11(3): 228–268.
- Stumpf, C. 1959. Die Wirkung von Nicotin auf die Hippocampustätigkeit des Kaninchens. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 235(5): 421–436.

- Toshiki C. 1938. Quebrachinノ血糖及ビ糖尿ニ對スル作用ニ關スル研究追補 Weitere Studien über die Wirkung des Qnebrachins auf den Blutzucker. *journal of okayama medical association* 50: 556-569.
- Taugner, R., & W. Culp. 1953. Über die Wirkung von Nicotin auf das Rückenmark der Katze. Einflüsse von Nicotin auf Patellarsehnen-, Flexor- und Extensorreflex vor und nach Zufuhr von Interneuronengiften. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie* 220(5): 423-432.
- Taugner, R. 1954. Über die Wirkung von Nicotin auf das Rückenmark. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie* 222(1): 214.
- Trendelenburg, U., 1957. Reaktion sympathischer Ganglien während der Ganglienblockade durch Nicotin. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 230(5): 448-456.
- van Druten, A. 1930. Der Nicotingehalt holländischer Zigarren. *Zeitschr. f. Untersuchung der Lebensmittel* 60(5): 501-518
- Vauquelin, L. N. 1809. Analyse de deux variétés de tabac, nicotiana tabacum latifolia et angustifolia. *Bulletin de pharmacie* 1: 418-421
- van Praag, J. L. 1855. Nicotin: Toxikologisch-pharmakodynamische Studien. *Virchows Arch. path. Anat. Physiol.* 8: 56-102
- von Hof, C. & H. H. Schneider. 1952. Über die Wirkungsweise von Magnesium im Gegensatz zu Curarin und Nicotin. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 214(2): 176-184
- Watanabe W. 1935. Der Einfluss des Nikotins auf die Epinephrinabgabe der Nebennieren und auf den Blutzuckergehalt beim Hunde. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 27: 335-347.
- Wegner, E. 1953. Über die Trennung und den Nachweis von Nicotin, Nornicotin und Anabasin auf papierchromatographischem Wege. *Naturwissenschaften* 40(22): 580-581
- Whitney, M. & M. L. Floyd. 1900. Growth of the Tobacco Industry. *Yearb. ook of the United States Department of Agriculture*, Washington: 429-440