



Das Coffein und sein Verhalten im Thierkörper.

Inaugural-Dissertation

behufs

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

medizinischen Facultät der Albertusuniversität

zu Königsberg in Pr.

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

am 17. Juli 1882, 12 Uhr Mittags

von

Nachum Schutzkwer,

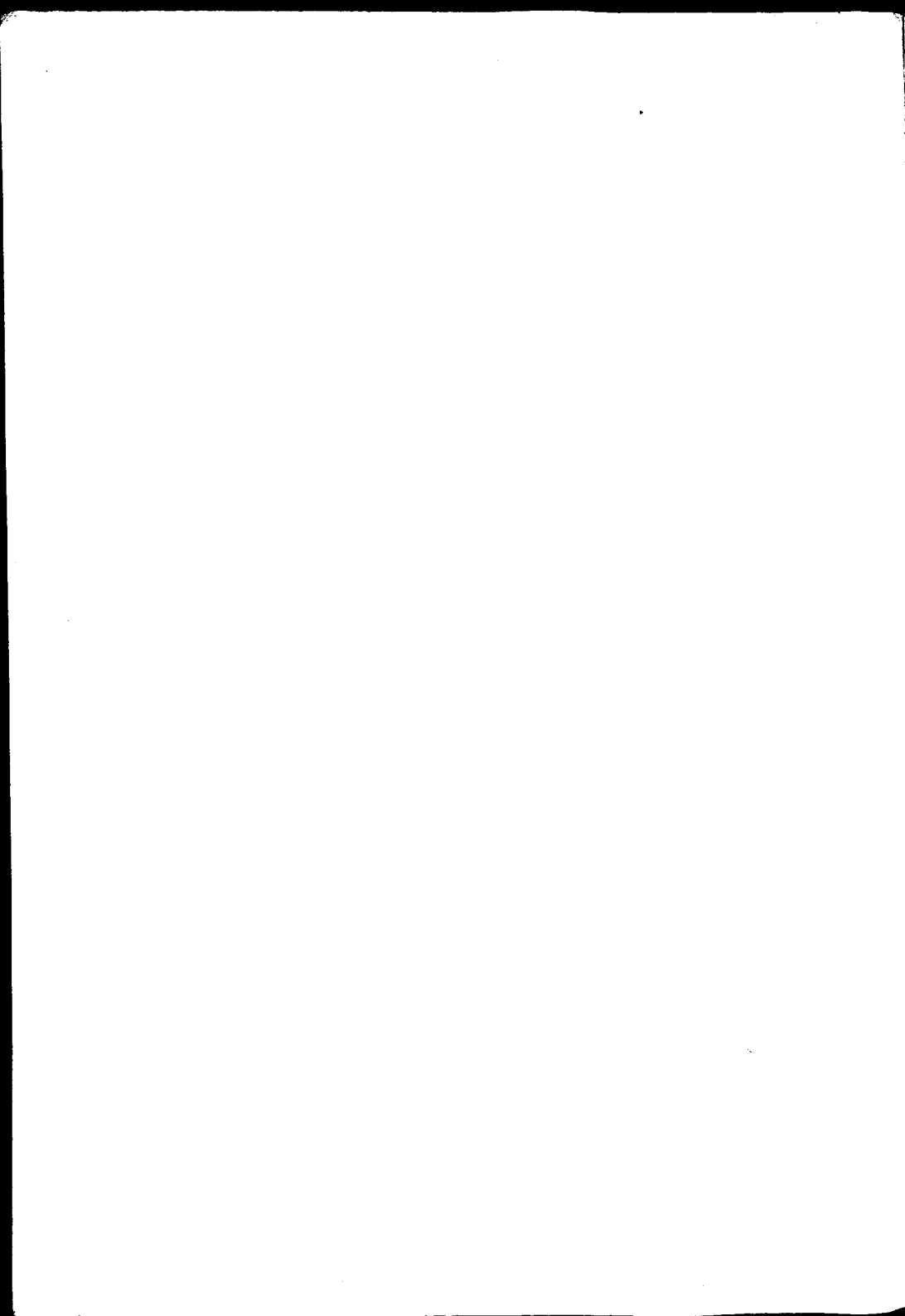
Russe.

Opponent:

Gustav Wagner.



Königsberg in Pr.
H. Suter's Buchdruckerei.



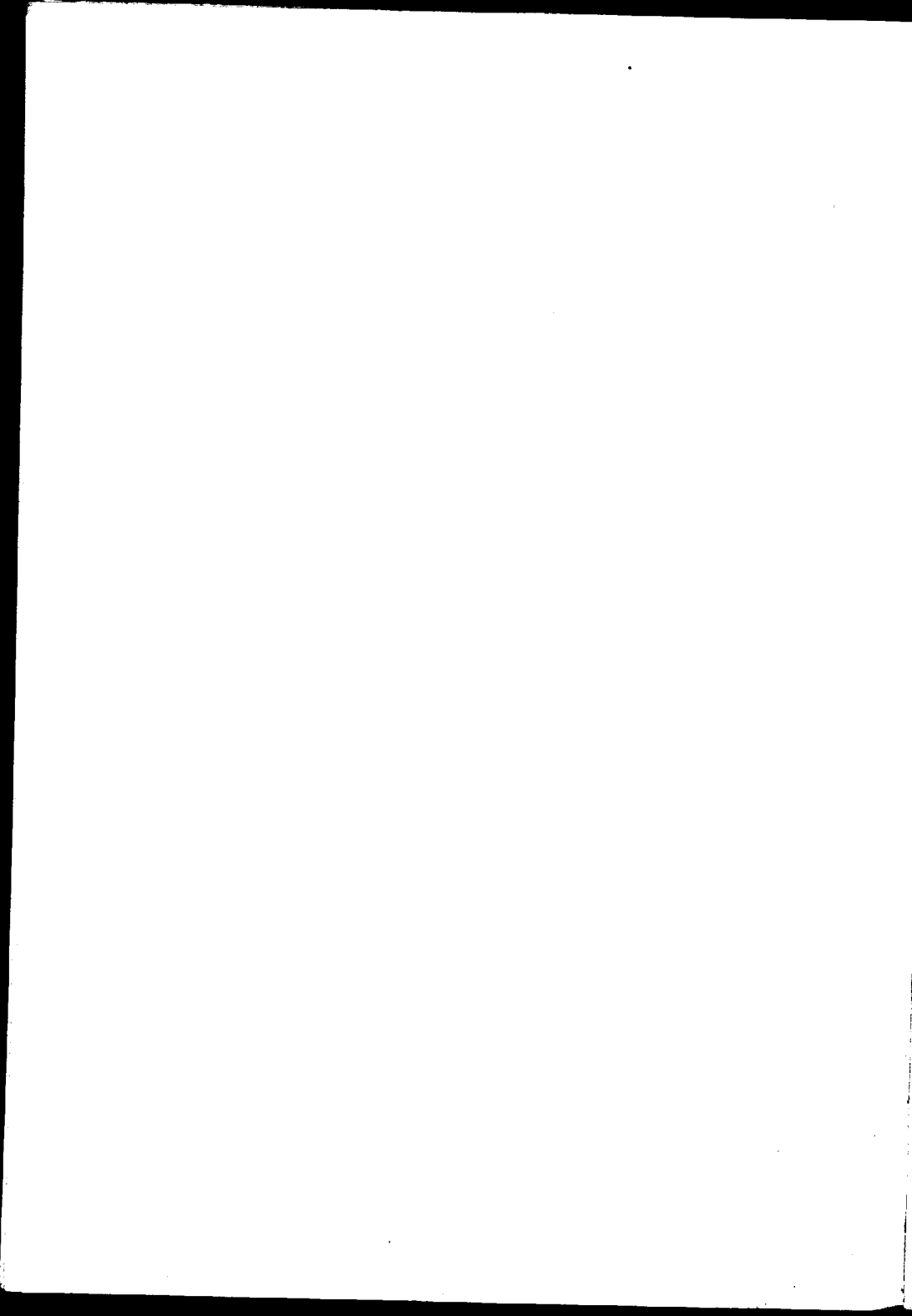
Seinem lieben Vater

in kindlicher Verehrung

gewidmet

vom

Verfasser



Zu den bei Weitem am meisten verbreiteten Genussmitteln gehört unstreitig und mit Recht der Kaffee, denn man wird gerne zugeben, dass derselbe nicht nur ein angenehmes Getränk ist, sondern auch die geistige Thätigkeit zu wecken und zu erhöhen vermag.

Nachdem Pelletier und Caventou in der Chinarinde das Chinin entdeckt hatten, kam man auf den Gedanken, es möchte der Kaffee, welcher wie die Chinarinde, ein Abkömmling der Rubiaceen ist, und mit dem man ebenfalls Fieberkranke heilte, einen dem Chinin analogen Stoff enthalten.

Im Jahre 1821 theilte Robiquet in einer Sitzung der Gesellschaft der Pharmacie zu Paris mit, dass sowohl er, als auch unabhängig von ihm Pelletier und Caventou, im Kaffee einen kristallinischen Bestandtheil entdeckt hätten. Diesem gab er den Namen Kaffein. Schon ein Jahr früher hatte Runge im Kaffee eine eigenthümliche Base aufgefunden. Ohne Zweifel hatte auch er das Kaffein aus dem Kaffee ausgeschieden. Die erwähnte Substanz ist also in drei verschiedenen Laboratorien fast um dieselbe Zeit entdeckt worden.

Höchst wahrscheinlich veranlasste die glückliche Entdeckung des Chinins, dieses gewaltigen antipyretischen Specificums der Neuzeit, die oben genannten Forscher, zu gleicher Zeit in den der Chinarinde analogen Stoffen ähnliche Specifica zu suchen.

Bis zum Jahre 1838 glaubte man allgemein, dass nur die Kaffeebohne -- die reifen Saamen von *Coffea arabica* -- jene Substanz enthielten, welche man Coffein oder Kaffein nannte.

Zwar bewies schon 1827 Oudry, dass der Thee — die Blätter von *Thea chinensis* (Familie der *Camelliaceen*) — eine organische Base enthält, welche er Thein nannte; aber erst Mulder und Jobst zeigten 1838, dass diese Base mit dem Coffein identisch sei. Auch hatte schon im Jahre 1826 Martins in Erlangen bekannt gemacht, dass er aus der Guarana, einer Paste, welche in Brasilien aus den reifen Früchten von *Paulinia sorbilis* (Familie der *Sapindaceen*) bereitet worden, einen Stoff abgeschieden habe, den er nach der erwähnten Droge Guaranin nannte. 1840 wurde dieser Stoff sowohl von Berthemot als auch von Martins selbst ebenfalls als Coffein erkannt. Im Jahre 1843 wurde das Coffein im Paraguaythee (*Mati*) — den Blättern von *Ilex paraguayensis* — von Stenhouse aufgefunden. 1854 bewies derselbe Autor, dass auch der Kaffeethee — die Blätter des Kaffeebaumes — Coffein enthalten. 1865 fand J. Attefield*) die in Rede stehende Substanz in den Kola- oder Gurnüssen — den Saamen des Kolabaumes — *Cola acuminata* (Familie *Sterculiaceen*). Schliesslich wollen wir an dieser Stelle noch des Theebromins Erwähnung thun, welches aus den Cacaobohnen dargestellt werden kann, da dasselbe zum Coffein in sehr naher Beziehung steht; denn dieses ist nur ein Methylderivat des Theebromins,

$C_8 H_{10} N_4 O_2 = C_7 H_7 N_4 O_2 (C H_3)$,
welches nach der von Strecker angegebenen Methode stets in das Coffein umgewandelt werden kann.

Darstellung des Coffeins.

Von den verschiedenen Methoden, welche man zur Darstellung des Coffeins benutzen kann, möchte ich nur

*) Pharm. Journ. Trans. (2) VI.

diejenige von Hermann Aubert*) erwähnen, weil dieselbe eine grössere Ausbeute als die bisherigen Methoden zu ermöglichen scheint. Sie basirt auf der grossen Löslichkeit des Coffeins in Chloroform, namentlich in heissem, und auf der Unlöslichkeit der meisten übrigen Bestandtheile des Kaffees in demselben. Nach dieser Methode geschieht die Extraction des Coffeins in folgender Weise: Ein Filtrat gepulverter, ungerösteter Kaffeebohnen wird bei 100° C. bis zur Syrupconsistenz eingedampft, der Rückstand mit etwa dem gleichen Volumen Chloroform übergossen und bedeckt auf einem Wasserbade von nicht ganz 60°, d. h. etwas unter dem Siedepunkte des Chloroforms, stehen gelassen. Hin und wieder werden die beiden Massen umgerührt, wobei man vorsichtig umgehen muss, da bei schnellem und unvorsichtigem Verfahren ein Aufwallen des Chloroforms und in Folge dessen ein Substanzverlust eintreten kann. Dann wird das Chloroform abgegossen und verdampft. Diese Extraction des Kaffeefiltratrückstandes wird so lange wiederholt (5—8 Mal), bis kein Coffein, oder nur geringe Spuren desselben, an das Chloroform abgegeben werden. Nach dem Verdampfen des Chloroforms erhält man eine braune Masse, die sich bei Zusatz von Aether gelb oder gelbgrau färbt. Aus Letzterer wird das Coffein durch abwechselndes Lösen in Chloroform und Wasser, Abdampfen zur Trockne, dann folgendes Umkristallisiren der wässrigen Lösung, in weissen, seidenglänzenden Crystallnadeln erhalten. Der Erfinder dieser Methode erhielt aus dem Kaffee mehr als $\frac{3}{4}\%$ Coffein.

Aus diesem Befunde ergibt sich, dass man mit jeder Tasse Kaffee von 1 Loth = 17 Gramm Kaffeebohnen 0,1—0,15 gr. Coffein zu sich nimmt.

*) Pflügers Archiv. Band V. 1872.

Was schliesslich den Prozentgehalt der oben erwähnten Substanzen an Coffein betrifft, so fand Claus, dass er sich zu demselben so wie das Nicotin zum Tabak verhält, dass nämlich, je feiner und wohlschmeckender die Substanz ist, desto geringer auch ihr Coffeingehalt gefunden wird, dass dagegen diejenigen Sorten von Kaffee und Thee, welche im Handel zu den schlechtern Qualitäten gerechnet werden, einen relativ grösseren Coffeingehalt besitzen.

So enthalten z. B.

Ziegelthee	3,5%	Coffein,
chinesischer Thee	1—2,5	„
Martinique	0,36	„
Java	0,25	„
Mokka	0,21	„

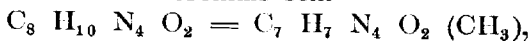
Physicalische und chemische Eigenschaften des Coffeins.

Das Coffein ist eine Substanz, welche sich schwer in kaltem Wasser löst, noch schwerer in Alkohol, am schwersten in Aether, dagegen leicht in Chloroform. Sämmtliche genannten Flüssigkeiten lösen dasselbe in der Wärme viel reichlicher. Nach den neuesten Bestimmungen von Strauch löst sich ein Theil Coffein bei 20,4° C. in 58 Theilen Wasser, 81 Theilen Alcohol vom specifischen Gewicht 0,825 und in 9 Theilen Chloroform. Erwärmt man aber z. B. das Wssser auf 100° C., so genügen schon 9 Theile desselben, um das Coffein vollständig in Lösung zu bringen. Es schmilzt, nachdem das Crystallwasser bei 120° C. entwichen ist, bei 224—228° und siedet bei 384° (Pelligot). Es ist ge-

ruchlos, auch in Dampfform, und hat gelöst einen schwach bitterlichen Geschmack. Seine Reaction ist fast neutral. Das spec. Gewicht des Coffeins beträgt nach Pfaff bei 19° C. 1,23.

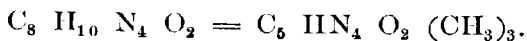
Beim Rösten der Kaffeebohnen geht ein Theil des Coffeins verloren; denn Aubert fand, dass, wenn er die entwichenen Dämpfe in ein Becherglas auffing, sich an den Wänden des Glases Coffein absetzte.

Auch erhielt Zenneck aus rohen Bohnen 0,75, aus gerösteten dagegen nur 0,42 % Coffein. In Bezug auf die chemische Constitution des Coffeins sind von Liebig und Pfaff Untersuchungen angestellt und als seine empirische Formel $C_8 H_{10} N_4 O_2$ hingestellt worden, Nach seiner rationellen Formel würde dasselbe ein Methylderivat des Theobronins sein



da, wie früher erwähnt, letzteres stets in Coffein umgewandelt werden kann.

Auch könnte dasselbe als Trimethylxantin aufgefasst werden



Es verbindet sich mit den stärkeren Säuren zu sauer reagirenden Salzen; schwächere Säuren lösen es zwar auf, geben aber damit keine feste Verbindung. Es erscheint also als schwache Base und wird zu den Alkaloiden gerechnet.

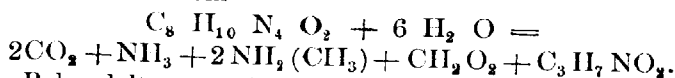
Beim Kochen mit concentrirter Kalilauge entwickelt das Coffein viel Methylamin bei gleichzeitiger Bildung von Cyankalium.

Concentrirte Schwefel- und Salpetersäure lösen das Coffein farblos auf. Verdunstet man jedoch eine Lösung der Base in rauchender Salpetersäure, so hinterbleibt ein rothgelber Rückstand, der sich mit Ammoniak schön purpurroth färbt. Verdampft man das Coffein nach

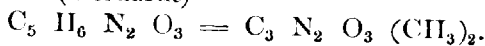
Schwarzenbach*) allmählig mit Chlorwasser, oder, was dasselbe bewirkt, mit einem Gemisch von Salzsäure und chlorsaurem Kali, so hinterbleibt eine rothbraune Masse, welche auf Zusatz von Ammoniak eine prachtvoll purpurviolette Färbung annimmt. Ueberschuss von Ammoniak hebt die Reaction wieder auf. Deshalb thut man am besten, besonders bei kleinen Coffeinemengen, wenn man, nachdem die oben genannte Reaction mit Chlorwasser auf einem Uhrgläschen ausgeführt ist, dasselbe über eine Glasplatte deckt, auf welcher man einen Tropfen Ammoniak spontan verdunsten lässt.

Diese Coffeinreaction benutzte ich bei meinen Versuchen zum Nachweis von minimalsten Coffeinspuren. Es sind dadurch nämlich nach Dragendorff noch 0,00005 Gr. nachweisbar.

Kocht man das Coffein längere Zeit mit Barytwasser, so zersetzt es nach Strecker unter Aufnahme von Wasser in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin, Ameisensäure und Sarkosin



Behandelt man seine wässerigen Lösungen mit Chlor, so bildet sich Cholestrophan (Rochleder) oder Dimethylparabansäure (Gerhardt)



Verhalten des Coffeins im thierischen und menschlichen Organismus.

Ueber das Verhalten des Coffeins im Thierkörper sind nur sehr wenige Versuche angestellt, so dass die

*) Chemisches Centralblatt 1861.

Literatur in dieser Hinsicht noch sehr sparsam und dürftig ist. Etwa vor 16 Jahren erschien eine Arbeit von Strauch*), in welcher der Verfasser behauptete, Coffein im Blute und in der Galle der mit diesem Mittel vergifteten Thiere gefunden zu haben.

Diese Behauptung ist bis jetzt von irgend einer Seite weder unterstützt, noch in Abrede gestellt worden.

Aubert und Haase, welche in der Neuzeit Untersuchungen über Coffein angestellt haben, sagen offen: „Ueber die Ausscheidung des Coffeins haben wir keine Versuche angestellt.“ Noch 1878 schreibt Dragendorff: „Ueber die Schicksale des Coffeins im Thierkörper wissen wir noch äusserst wenig.“

Ich hielt es daher für geboten, sowohl die verschiedenen Organe und Körperflüssigkeiten eines mit Coffein vergifteten Thieres auf diese Substanz hin zu untersuchen, als auch besonders die Ausscheidungsweise derselben einer genauen Prüfung zu unterziehen.

I. Versuch.

Zu diesem Zwecke wurde einem Hunde 7 gr. Coffein in 7 Tagen c. 1,0 *pro die* vermittelt der *capsulae operculatae* beigebracht. Nach dem Tode des Thieres wurden dann die verschiedenen Organe und Flüssigkeiten auf die Substanz untersucht.

Die Methode, welche ich zur Extraction derselben aus den Körperflüssigkeiten und Geweben benutzte, basirt auf der von Dragendorff angegebenen und schon erwähnten Eigenschaft des Coffeins, aus wässrigen, sauren Lösungen bei Berührung mit Chloroform ganz in dasselbe überzugehen.

*) Vierteljahrsschrift für praktische Pharm. Bd. 16.

Die Detailausführung wurde mir von Herrn Professor Dr. Jaffé mündlich gütigst mitgetheilt.

Es wurde zunächst das Gehirn des Hundes zerkleinert und mit ziemlich starkem Weingeist übergossen, nach 24 Stunden durch wiederholtes Kochen in Alkohol (dreimal) extrahirt, bis der Alkohol klar abliet. Nachdem derselbe abdestillirt und der Rückstand im Wasser und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure aufgelöst war, wurde das Coffein aus der sauren Lösung mit Chloroform extrahirt. Es zeigte sich eine ganz intensive Coffeinreaction.

Ebenso wurde die Leber zerkleinert und mit absolutem Alkohol und Chloroform behandelt. Auch hier war Coffein nachzuweisen.

II. Versuch.

Es wurde demnächst einem ausgewachsenen Kaninehen 0,2 gr. Coffein, in etwas warmem Wasser aufgelöst, subcutan injicirt. Das geschah um 8 Uhr Morgens. Da diese Injection keine besonderen Erscheinungen hervorrief, so spritzte ich dem Thiere gegen 12 Uhr noch einmal dieselbe Dosis unter die Haut. Nach 5 Minuten wurde das Thier unruhig, frass nicht und drehte sich häufig in seinem Behälter herum. Um 5 $\frac{1}{2}$ Uhr nachmittags erhielt es die dritte, ebenso grosse Dosis und am nächsten Tage vormittags 11 Uhr eine Dosis von 0,25 gr.

6 Stunden später verendete das Thier.

Die Autopsie ergab folgenden Befund:

1. Unten am Thorax, medianwärts von den beiden vorderen Extremitäten befanden sich zwei Tumoren, rechts ein etwa wallnussgrosser, links ein etwas kleinerer und von unregelmässiger Form:

Beide Tumoren waren mit käsigem Eiter angefüllt.

2. Die Leber war ziemlich blutleer.

3. Das Herz war mit Blutcoagulis gefüllt.

4. Die Blase war mit einem sauer reagirenden, ziemlich eiweissreichen Harn prall gefüllt.

Die übrigen Befunde waren bedeutungslos. Das Blut, die Leber, die Galle, der käsige Eiter, das Gehirn und einige Muskeln wurden aufgehoben und auf Coffein hin untersucht. Es fand sich dasselbe überall vor, am reichlichsten in den Muskeln; doch liessen sich auch aus der Galle sogar reine Kristalle extrahiren.

Es ergibt sich aus dem erwähnten Befunde, dass das einem Thiere beigebrachte Coffein in Blut, Leber, Galle, Gehirn und Muskeln des Versuchsthieres nachgewiesen werden kann.

III. Versuch.

Um die Ausscheidungsweise des Coffeins zu erforschen, wurde einem Hunde drei Tage lang Coffein *per os* gegeben, am ersten Tage 1,0 gr., an den beiden anderen 1,5 gr., ohne seine Diät zu regeln, da es vorläufig nicht gerade auf eine quantitative Bestimmung ankam, sondern nur in Erfahrung gebracht werden sollte, ob wirklich Coffein im Harn auftreten würde. Nach den ersten 24 Stunden entleerte der Hund 550 Ccm. Harn.

Am 4. Tage starb das Thier beim Harnlassen ganz plötzlich, ohne das irgend welche bedrohlichen Syntome ein so schnelles Ende hätten erwarten lassen.

Es dürfte nicht uninteressant sein, hier zu erwähnen, das von Jaffé beobachtet worden ist, das zwei andere Hunde, an denen mit Coffein experimentirt worden war, auf dieselbe Weise endeten.

Die Section ergab eine bedeutende Hyperämie der Venen des Unterleibes. Die Blase war mit stark concentrirtem Harn prall gefüllt, die Nieren zeigten schon makroskopisch eine gelbliche Streifung in der Gegend der Harnkanälchen. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine Verfettung



der Epithelien der Markstrahlen. Die erwähnte Menge Harn wurde im Wasserbade bis zur Syrupeconsistenz abgedampft, der Rückstand mit Alkohol extrahirt, der Alkohol bis zur Trockne verdunstet, und der jetzt gebliebene Rückstand in Wasser unter Hinzufügung einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure aufgelöst. Die angesäuerte wässrige Lösung wurde wiederholt mit Chloroform versetzt und warm gehörig durchgeschüttelt. Dies musste so lange (4 — 6 mal) wiederholt werden, bis das Chloroform keine Coffeureaction mehr zeigte. Die gesammte Chloroformmenge wurde dann filtrirt, bis auf einen kleinen Rückstand abdestillirt und mit Petroleumäther versetzt. Es schied sich nach 24 Stunden ein Pulver aus, welches die charakteristischer Coffeinkristalle unter dem Mikroskop erkennen liess und eine schöne Coffeireaction ergab.

Die Coffeireaction kommt auch zu Stande beim vollständigen Verdunsten des Chloroforms, also ohne Fällung des Coffeins durch Petroleumäther, dagegen fällt sie ganz aus, wenn der Chloroformrückstand gefärbt ist. In diesem Falle muss der Rückstand noch einmal im Wasser aufgelöst, mit einigen Tropfen Ammoniak versetzt, filtrirt und noch einmal mit Chloroform ausgeschüttelt werden.

IV. Versuch.

Zur genaueren quantitativen Bestimmung der im Harn sich unter den erwähnten Verhältnissen vorfindenden Coffeinemenge stellte ich folgenden Versuch an. Einem Kaninchen wurden 0,2 gr. Coffein in warmer wässriger Lösung subcutan injicirt. Das Thier blieb munter und frass wie in normalem Zustande. Der Harn (85 Ccm.), den es erst am nächsten Tage liess, war von rother Farbe, reagirte alkalisch und enthielt Spuren von Eiweiss. Auf der Oberfläche desselben schwammen Kristalle

von kohlensaurem Kalk, die bei Zusatz von Essigsäure verschwanden. Zwei Tage später fand ich 80 Ccm. alkalisch reagirenden Harn.

Derselbe war zwar von normaler Farbe, gab aber beim Kochen doch deutliche Eiweissflocken. Am nächsten Tage wurden 75 Ccm. Harn entleert. Alle diese Portionen wurden auf Coffein verarbeitet, nachdem dieselben zuvor etwas gesäuert und gekocht worden waren, um das Eiweiss auszufällen. Dann wurden die vereinigten Chloroformauszüge der drei Portionen in ein gewogenes Becherglas zusammengegossen und verdunstet. Das Gewicht des so erhaltenen reinen Coffeins betrug 0,012 gr., also waren 6% der eingeführten Coffeinmenge ausgeschieden.

V. Versuch.

Es handelte sich nun darum, zu erforschen, ob und wie viel von dem eingeführten Coffein durch die *fäces* ausgeschieden würde. Zu diesem Zwecke wurden einem Kaninchen 0,2 gr. Koffein injicirt. Nach einer $\frac{1}{4}$ Stunde stellten sich die gewöhnlichen Erscheinungen später mit Hinzugesellung von Harnretention ein.

Die *fäces* von drei Tagen wurden getrocknet, im Mörser zerriebenen und mit Alkohol und Chloroform extrahirt. Es zeigte sich auch hier die Coffeinreaction, aber es gelang mir nicht, die kleine Menge zu bestimmen.

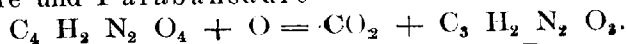
Wir sehen also, dass nur ein verhältnissmässig geringer Theil des eingeführten Coffeins in unverändertem Zustande ausgeschieden wird. Es fragt sich nun, welche Veränderungen der andere grössere Theil der Substanz im Organismus erfährt.

Es wurde schon früher erwähnt, dass das Coffein beim Kochen mit Barytwasser unter anderen Producten auch Sarkosin gebe, dass seine wässrige Lösung, mit Chlor

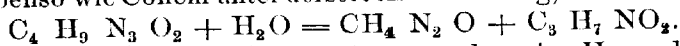
behandelt, Dimethylparabansäure auftreten lasse, dass beim Kochen mit concentrirter Kalilauge sich viel Methylamin entwickle, und dass man dasselbe auch als Trimethylxantin auffassen könne. Andererseits finden wir, dass verschiedene Harnbestandtheile ganz ähnliche Zersetzungsproducte liefern. So zerfällt Harnsäure, mit kalter Salpetersäure zusammengebracht, in Harnstoff und Alloxan.



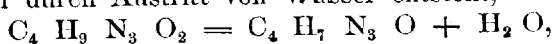
Letzteres spaltet sich bei weiterer Oxidation in Kohlensäure und Parabansäure



Ferner giebt Kreatin beim Kochen mit Barytwasser, ebenso wie Coffein unter derselben Einwirkung, Sarkosin



Ausserdem giebt Schiffer an, dass im Harn der Carnivoren auch Methylamin vorhanden sei. Alle diese angeführten Thatsachen zeigen eine nahe Beziehung des Coffeins zu den eben genannten Producten der regressiven Metamorphose des Stoffwechsels und veranlassten mich, eine Reihe von Versuchen zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure und des Kreatinins, welches Letztere bekanntlich aus dem Kreatin beim Uebergange in die Nieren durch Austritt von Wasser entsteht,



ohne und unter dem Einflusse des Coffeins anzustellen.

VI. Versuch.

Einem mittelgrossen Hunde wurde 3 Tage lang täglich 750 gr. möglichst sehnensfreies Pferdefleisch und 300 Ccm. destillirtes Wasser gegeben. Dann erhielt er in 5 Tagen 6,5 gr. Coffein in Dosen von 0,5 — 0,75 gr. zweimal täglich, durchschnittlich 1,3 gr. *pro die*. Das Thier wurde für diese Zeit, sowie nach diesen 5 Tagen

noch drei Tage lang bei jener Diät gelassen und in dem gelassenen Harn die quantitative Bestimmung des Kreatinins und der Harnsäure vorgenommen.

Am 4. und 5. Tage der Fütterung bekam der Hund 0,5 gr. Coffein *pro dosi*, zweimal täglich. Die Erscheinungen, welche dasselbe hervorrief, bestätigten die Beschreibung von Brill*) und nahmen von Tag zu Tag zu. Der Hund wanderte unablässig umher und zeigte eine bedeutende Unruhe. In sitzender Stellung machte er vielfach drehende Bewegungen, wobei er eifrig an seinem Felle scharrte und kratzte, als ob er etwas suchte, was er zuvor nicht gethan hatte. Der Gang des Thieres war unsicher; die hinteren Extremitäten waren steif und beim Gehen weit auseinander gestellt. Nur war niemals Speichelfluss zu bemerken, welchen Brill wiederholt beobachtet haben will. Vielleicht rührte dies daher, dass der Hund nur wenig Wasser bekam. (300 Ccm. in 24 Stunden.)

Am 3. und 5. Tage der Fütterung mit Coffein erhielt der Hund zweimal täglich 0,75 gr. der genannten Substanz. Die darauf folgenden Erscheinungen waren noch exquisiter, besonders ungefähr eine Stunde nach der Einnahme und blieben mit abwechselnder Intensität permanent. Das Thier fand keine einzige Minute Ruhe, suchte überall herum, ging auf den Hinterbeinen wie auf Stelzen und kratzte sich häufig am Fell.

Die Kreatininmenge wurde in folgender Weise bestimmt: 200 Ccm. des innerhalb 24 Stunden gesammelten gemischten Harnes wurden mit etwas Kalkmilch versetzt, bis zur alkalischen Reaction, darauf eine verdünnte Chlorcalciumlösung so lange zugefügt, bis kein Niederschlag mehr erfolgte. Nach ein paar Stunden wurde die Lö-

*) Dissertation, Marburg 1861.

sung abfiltrirt, das Filtrat auf dem Wasserbade bis zum starken Syrup verdunstet, mit Alkohol extrahirt, und das Alkoholextract zur völligen Ausscheidung alles Fällbaren 24 Stunden in kühler Temperatur stehen gelassen. Dann wurde der Alkohol abfiltrirt und das Filtrat mit ungefähr $\frac{1}{2}$ Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung versetzt.

Die Mischung wurde lange umgerührt und in kühler Temperatur stehen gelassen. Nach 3 Tagen wurde dann der Niederschlag auf ein gewogenes und getrocknetes Filter gebracht, im Luftbade und Exsiccator getrocknet und gewogen. Das zugenommene Gewicht des Filters zeigte das Kreatininchlorzinkgewicht an.

Der Harn, welchen ich zu der Zeit, als das Thier Coffein erhielt, zur Bestimmung der Harnsäuremenge benutzte, war trübe. Diese Trübung war besonders stark bei grösseren Mengen von Harnsäure, so dass sie sogar nach der Filtration noch zurückblieb. Es wurde zur Harnsäurebestimmung zu 200 Ccm. Harn 10 Ccm. Salzsäure gefügt und das Ganze 36 Stunden stehen gelassen. Dann wurde der Niederschlag auf ein gewogenes Filter gebracht und so lange mit destillirtem Wasser ausgewaschen, bis eine Probe der abgelaufenen Flüssigkeit durch salpetersaures Silber nicht mehr getrübt wurde, und dann getrocknet und gewogen.

Jetzt wurde die Coffeinzufuhr ausgesetzt und noch während drei Tagen quantitative Bestimmungen vorgenommen.

Zur Uebersicht der Resultate möge folgende Tabelle dienen:

Nummer des Versuchstages.	Datum.	Coffeindosis p. die in Gramm.	24-stündige Harnmenge in Cem.	Mittelwerthe.					Kreatinin	Harnsäure	Bemerkungen.
				Chlorzink-kreatinengewicht.	Mittelwerthe.	Mittelw. des Kreat.-Gew.	Harnsäuregewicht.	Mittelwerthe.			
1	2	0,0	652	0,3537	von 200 Cem. Harn.	0,0787					
2	3	0,0	740	0,4566		0,4045	0,2526	0,0417	0,0675	0,8841	0,236
3	4	0,0	725	0,4012				0,082			
4	5	1,0	500	0,472				0,1158			
5	6	1,0	525	0,401				0,1744			
6	7	1,5	585	0,4347		0,387	0,2416	0,082	0,1129	0,604	0,294
7	8	1,5	480	0,3553				0,0667			
8	9	1,5	500	0,272				0,0855			
9	10	0,0	514	0,4567				0,0845			
10	11	0,0	600	0,4302		0,4278	0,2672	0,0676	0,0776	0,8616	0,233
11	12	0,0	730	0,3368				0,0794			

Flüssige Darmentleerung, Bedrückende Lurthe, drohende Bewegungen, Kratzen u. Scharren am Fell, Stiche hintere Extremitäten.

Die Beschreibungen sind noch exakter und dauern permanent, besonders ungefähr 1 Stunde nach dem Einnehmen.

Diese Tabelle zeigt uns:

1. Dass die Harnmenge bei Coffeinzufuhr vermindert war, eine Thatsache, welche mit den Angaben Kosch-lakoff's, im Coffein ein *diureticum* gefunden zu haben, nicht übereinstimmt. Er sagt nämlich: „Die Harnmenge nimmt rasch zu und mehrt sich bei Vergrösserung der Dosis.“ Wir können, den angeführten Resultaten folgend, nur das Gegentheil behaupten.

2. Es zeigt sich, dass die Zufuhr des Coffeins keine Vermehrung, vielleicht eher eine Verminderung der Kreatinimenge im Harn zur Folge hat.

3. Eine Vermehrung der Harnsäure, besonders in den beiden ersten Tagen.

VII. Versuch.

Die Zahlen dieser beiden Tage veranlassten mich zu einem Controlversuche in Bezug auf Harnsäure. Zu diesem Zwecke wurde der Hund noch 7 Tage bei der oben erwähnten Diät belassen, die ersten 4 Tage ohne Coffeinzufuhr; am 5. Tage bekam er 1 gr. Coffein, an den beiden letzten 1,5 gr. *pro die*.

Die folgende Tabelle der zusammengestellten Zahlen wird uns eine klare Uebersicht über die Resultate verschaffen.

Nummer der Versuchstage.	Datum.	Coff. dos pro die in Gramm.	Urinmenge in 24 Std. in Ccm.	Mittelwerthe.	Harnsäuremenge		
					von 200 Ccm. täglich Befund.	von 24 Stunden.	
1	21 III	0,0	690	681	0,0632	0,0562	0,1904
2	22 III	0,0	670		0,0562		
3	23 III	0,0	675		0,0546		
4	24 III	0,0	690		0,0508		
5	25 III	1,0	490	455	0,1226	0,108	0,2484
6	26 III	1,5	450		0,1068		
7	27 III	1,5	425		0,0946		

Auch hier erkennen wir eine Vermehrung der Harnsäure und Verminderung der Harnmenge.

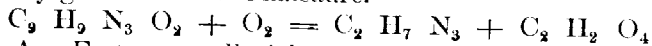
VIII. Versuch.

Es blieb nun noch übrig, den etwaigen Einfluss der Coffeinzufuhr auf das Methylamin im Harn zu untersuchen.

J. Schiffer macht in seiner Abhandlung „Ueber das Vorkommen und die Entstehung von Methylamin und Methylharnstoff im Harn“*) die Mittheilung, dass im Harn der Carnivoren Methylamin vorhanden sei.

Der Verfasser stellt sich die Frage, woher es komme, dass nicht auch bei Herbivoren diese primäre Animbase zu finden sei, oder besser, welches die Substanz sei, welche bei Fleischfütterung zur Bildung primärer Amine führe, und beantwortet diese Frage dahin, dass es Kreatinin sein müsse, welches, wie bekannt, bei Fleischfressern in grossen, bei Pflanzenfressern dagegen nur in geringen Mengen vorkommt und in seinen Zersetzungsprodukten, wie schon erwähnt, Methylamin enthält:

Durch Oxidationsprozesse zerfällt das Kreatinin in Methylguanidin und Oxalsäure.



Aus Ersterem soll sich durch Hinzutreten von zwei Wassermoleculen Ammoniak, Kohlensäure und Methylamin bilden.



Es kam mir nun darauf an, zu erfahren, ob diese Angabe Schiffer's in ihrem ganzen Umfange richtig wäre, und ob auf das etwaige Auftreten von Methylamin das Coffein nach irgend einer Richtung einen Einfluss zu üben im Stande wäre.

Ich stellte daher nach der Anleitung jenes Autors zwei Reihen von Versuchen an:

*) Zeitschrift für phys. Chemie von Hoppe — Seyler Band IV, Heft 4.

a) 50 Ccm. Harn, von einem mit Pferdefleisch gefütterten Hunde stammend, wurde mit 15 Ccm. Kalilauge vermischt und so lange bei Zusatz von Wasser vorsichtig destillirt, bis das Destillat nur schwach alkalisch reagirte. Dann wurde es mit Salzsäure schwach angesäuert und mit dem Rückstand nach Hoffmann*) folgendermassen die Isonitrilprobe angestellt: Der Rückstand wurde in Alkohol aufgelöst, Die Lösung in einem Reagensgläschen mit alkoholischer Kalilauge vermischt und nach Zusatz von einigen Tropfen Chloroform gelinde erwärmt. Dabei hätten sich dann unter Aufwallen der Flüssigkeit die charakteristischen Isonitrildämpfe, die man, wie Hoffmann bemerkt, gleichzeitig in der Nase und auf der Zunge spürt, entwickeln sollen. Aber das Experiment ergab keinen eclatanten Nachweis.

b) Eine ebenso grosse Menge desselben Hundeharns wurde mit Kalkmilch stark alkalisch gemacht, in einen luftdicht abgeschlossenen Raum zusammen mit einem kleinen Schälchen, in welchem sich 10 Ccm. Salzsäure befanden, gebracht, nach 24 Stunden eingedampft, der Rückstand sodann in Alkohol gelöst und die Hoffmann'sche Isonitrilprobe angestellt. Es zeigte sich keine bemerkenswerthe Spur.

Dreimal wiederholte ich jeden der beiden Versuche, sowohl ohne, als auch mit Coffeinzufuhr und stellte die erwähnte Probe an, die jedoch stets zweifelhaft ausfiel. Im günstigsten Falle war sie schwach zu nennen.

Wir können also die Behauptung Schiffer's, dass im Harn der Fleischfresser Methylamin vorhanden sei, auf Grund unserer Versuche nicht bestätigen.

Wenigstens ist dasselbe kein regelmässiger Bestandtheil.

*) Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin III. Jahrg.

Ebenso wenig konnte ich einen Einfluss des Coffeins auf das etwa bisweilen im Harn auftretende Methylamin nachweisen.

Auf Xautin war der Harn schon vor mir von Professor Jaffé untersucht und dabei keine quantitative Veränderung bemerkt worden.

Fassen wir die Resultate der über die Spaltungsprodukte des Coffeins angestellten Experimente zusammen, so müssen wir eingestehen, dass es uns nicht gelungen ist, Spaltungs- oder Umwandlungsprodukte des Coffeins im Thierkörper nachzuweisen.

Die einzige nennenswerthe Veränderung bei Coffeinzufuhr war die Vermehrung der Harnsäure.

Dieser Befund verliert aber auch sehr stark an Werth, wenn man die vermehrte Concentration der bei Coffeinzufuhr verminderten Harnmenge in Betracht zieht.

Der Mittelwerth der Harnmenge vor Coffeinzufuhr war 700 Ccm., nach derselben 500 Ccm., die Harnsäuremittelwerthe in beiden Fällen 0,0675 und 0,1129 (Tabelle I.)

Wenn nun 0,0675 als Normalwerth betrachtet wird, so ergibt sich aus der Gleichung $x = \frac{0,0675 \cdot 700}{500} = 0,0945$, welche Zahl von der gefundenen 0,1129 durchaus nicht so sehr abweicht, dass man berechtigt wäre, aus der letzteren irgend welchen Schluss auf eine nennenswerthe Vermehrung der Harnsäure unter dem Einfluss des Coffeins zu ziehen.

Ferner könnte die Harnsäurevermehrung eine directe Wirkung der durch das Coffein bedingten Gesundheitsstörung sein, und braucht das Coffein nicht gerade zersetzt zu werden, um aus seinen Spaltungsprodukten dem Thierkörper Harnsäure zu schaffen.

Schliesslich waren der Harnsäure wahrscheinlich auch

Kynurinsäure und Schwefel, welche bei der angewandten Methode mit ausscheiden, beigemischt. Ich sage „beigemengt“; denn der Hauptbestandtheil war ohne Zweifel Harnsäure, wie es die von mir wiederholt angestellte Muroxidprobe bewies.

Auf Grund dieser Thatsachen will es mir dünken, dass das Coffein überhaupt keine Zersetzungsproducte im Organismus eingeht und scheidet sich mit dem Harn und *Fäces* aus.

Man könnte dieser Frage experimentell näher treten, es stehen mir aber zur Zeit dazu geeignete Versuchsthiere nicht zu Gebote, da zu diesem Zwecke nur Hunde geeignet sind, welche so abgerichtet werden können, dass sie ihren Urin in ein Gefäß, ohne Verluste, entleeren.

Ich benutzte zu den vorliegenden Arbeiten folgende Werke:

1. Dragendorff, Gerichtlich - chemische Untersuchung von Giften, St. Petersburg 1876.

2. Voit, Untersuchung über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel, München 1860.

3. Osk. Johannsen, Ueber die Wirkung des Coffeins, Dorpat 1868.

4. Frerichs, Handbuch der Physiologie. Bd. 3.

5. C. H. Lehmann, Lehrbuch der physiologischen Chemie, Bd. 1. 1842.

6. J. Lehmann, Anal. d. Chemie und Pharm. Bd. 87.

7. Kaschlakoff, Archiv für pathologische Anatomie, Bd. 31.

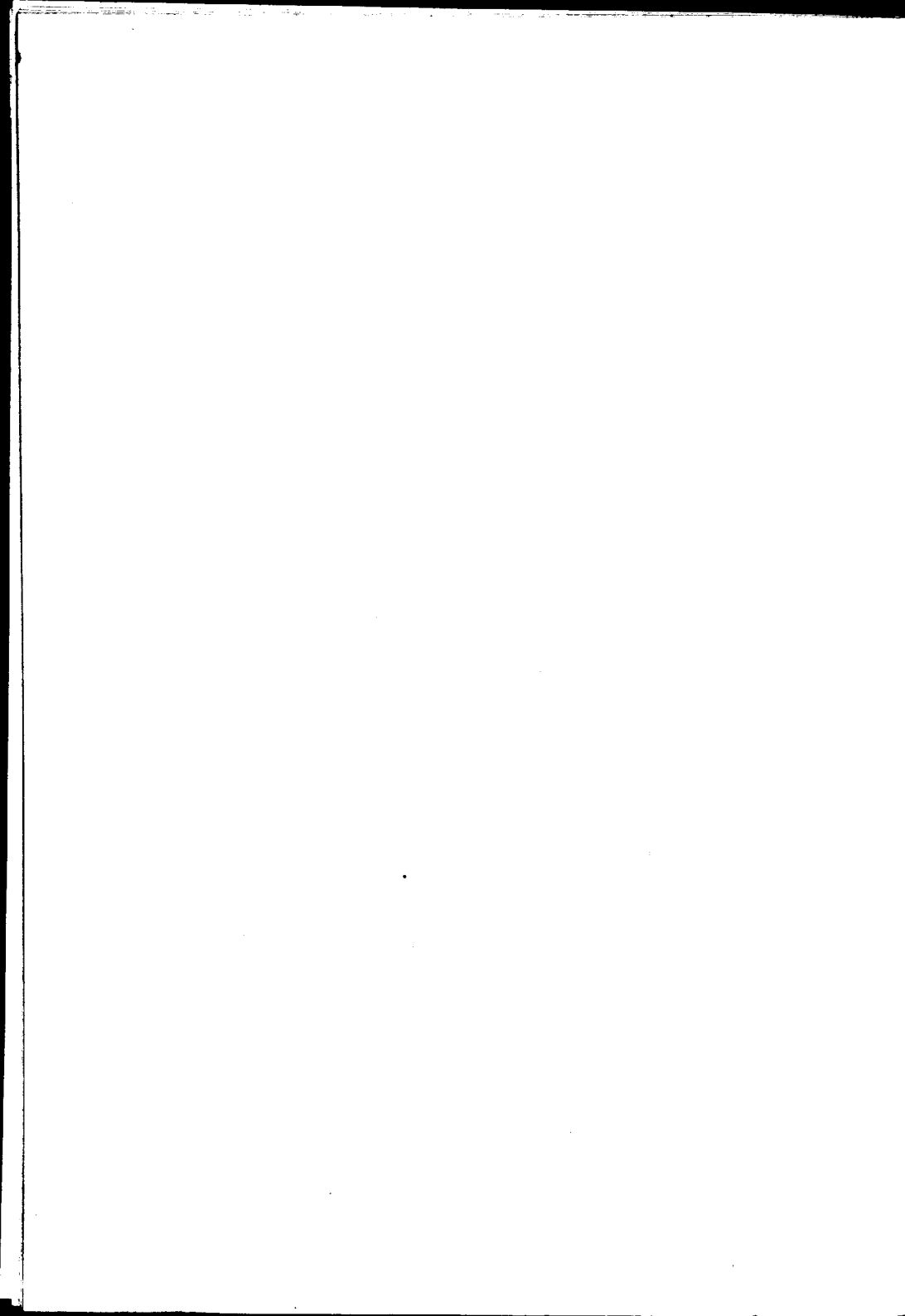
8. Brill, Das Coffein, eine pharmacog. Monographie, Marburg 1862.

9. Husemann, Die Pflanzenstoffe, Berlin 1874.

10. Aubert, Pflügers Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. 8, Heft 11 „Ueber den Coffeingehalt des Kaffeegetränkes und über die Wirkung des Coffeins.

11. Strauch, Vierteljahrschr. für praktische Pharm. Bd. 16. 1867.

Ausserdem wurden noch einzelne andere Werke benutzt, deren bereits im Texte Erwähnung gethan worden ist.

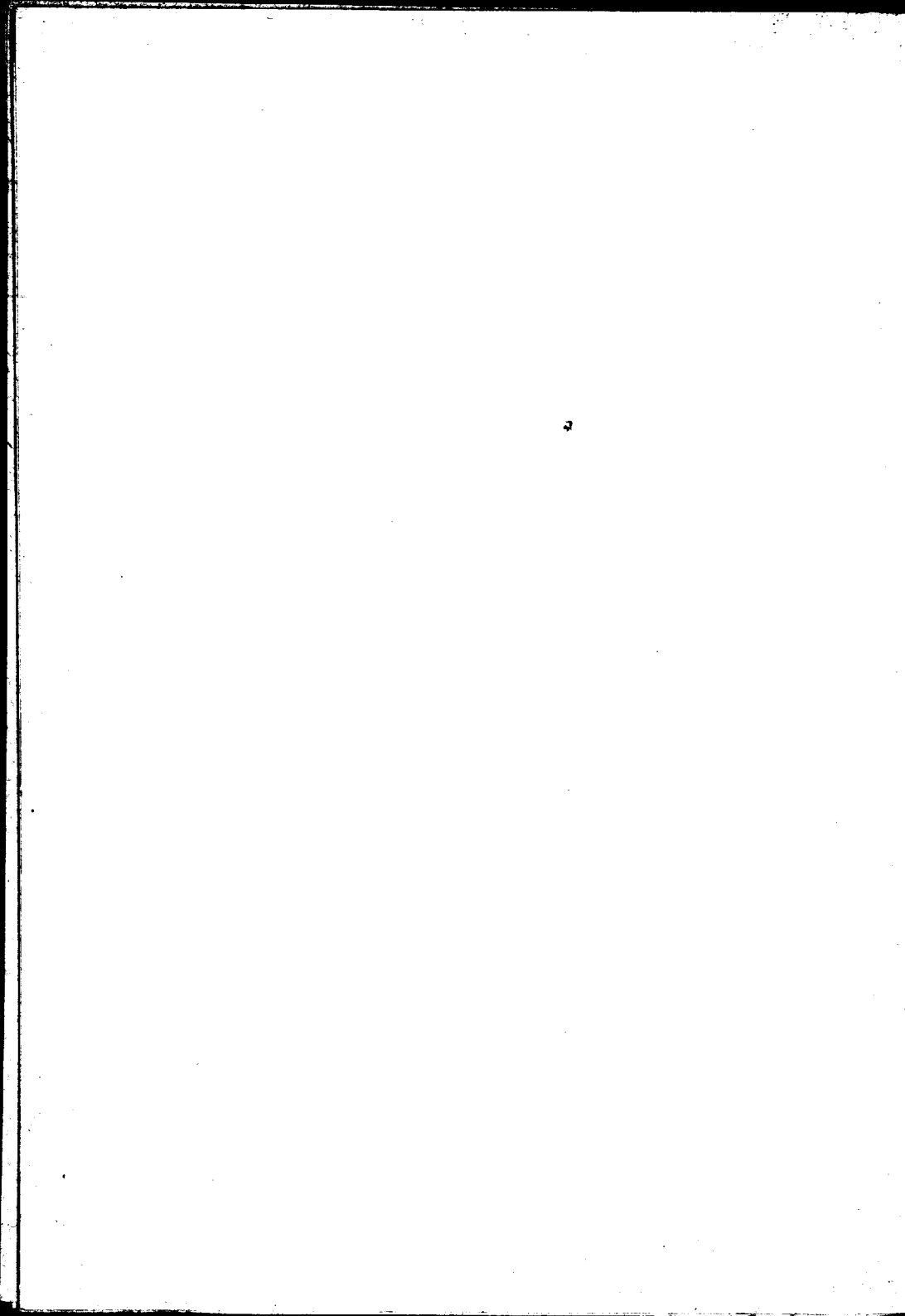


Thesen.

I. Die Circumcision ist auch als prophylacticum eine empfehlenswerthe Operation und ist gegen das Princip der rituellen Anwendung nichts einzuwenden.

II. Bei der Behandlung des Klumpfusses sind Verbände den Maschinen vorzuziehen.





Curriculum vitae.

Ego, Nachum Schutzkwer, natus sum in oppido Russico Smorgonio a. d. VI. Cal. Sept. 1848. Postquam Wilnae primis litererarum elementis imbutus sum, anno 1872 testimonium maturitatis adeptus, sex annos praeceptoris munere functus sum. Tempore auctumnali a. 1878 in Academiam Albertinam me contuli, ubi in album medicorum receptus per quatuor annos scholas frequentavi ill. Virorum:

Bauer, Baumgarten, Berthold, Blochmann, Bohn, Burow, Caspary, Grünhagen, Hildebrandt, Jacobsohn, Jaffé, Kupfer, Langendorf, Lossen, Münster, Naunyn, Neumann, Pape, Ritthausen, Samuel, Schneider, Schönborn, v. Wittich, Zaddach (†).

quibus omnibus optime de me meritis gratias ago quam maximas, imprimis autem. V. D. *Jaffé*, qui consilio suo liberalissime me in opere meo corficiendo adinivit.

Hoc mense examen rigorosum rite absolvi.



15059