

778

Ueber das Schicksal  
 des Caffeins und Theobromins im Thierkörper  
 nebst Untersuchungen  
 über den Nachweis des Morphins im Harn.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.  
 Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Richard Schneider.**

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. H. Emminghaus. — Prof. Dr. B. Körber. — Prof. Dr. G. Dragendorff.



Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1884.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 14. April 1884.

Nr 148.

Decan: Stieda.

D 75876

Indem ich diese Erstlingsarbeit der Oeffentlichkeit übergebe, bitte ich meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. G. Dragendorff, meinen wärmsten Dank für die Anleitung und Hülfe, die er mir bei diesen experimentellen Untersuchungen in liebenswürdigster Weise zu Theil werden liess, gütigst entgegennehmen zu wollen.

Auf meine Bitte um ein Thema zu einer Inaugural-Differtation schlug mir Prof. Dragendorff vor, das Verhalten des Caffeins und Theobromins im Thierkörper, resp. deren Elimination aus demselben, genauer zu untersuchen, auf Grundlage der für den Nachweis besagter Alkaloide von ihm angegebenen Methode<sup>1)</sup>.

Der nach dieser Richtung hin vollkommen negative Befund, den C. G. Lehmann, Neubauer, Hammersten und Dragendorff nach Kaffee- resp. Theegenuss, sowie nach den gewohnten medicinalen Gaben reinen Caffeins bei der Harnanalyse erhielten, gegenüber den Untersuchungen Strauchs, der bei Intoxication von Thieren mit Caffein letzteres ausnahmslos im Harn nachzuweisen vermochte, berechtigte zu der Frage, deren Bejahung von grossem Interesse gewesen wäre, ob nämlich der Organismus im Stande sei, ganz bestimmte Mengen des Alkaloids durch vollständige Zersetzung desselben unschädlich zu machen und erst bei Einfuhr des Allgemeinbefinden alterirender Gaben diese Fähigkeit zum Theil einbüsse; das Auftreten der betreffenden Substanz im Harn also gewissermassen als Zeichen einer beginnenden Intoxication zu deuten wäre.

Wenn nun auch das Ergebniss meiner Untersuchungen dieser Anschauung, das Caffein betreffend, nicht gerade widerspricht, dieselbe vielleicht noch, obgleich, wie ich ge-

---

1) G. Dragendorff, Ermittlung der Gifte. Petersburg 1876.

sthe, nur gezwungen aufrecht erhalten werden kann, so muß die Frage, soweit sie sich auf das Theobromin bezieht, stricte verneint werden. Letzteres war ja auch a priori in Anbetracht seiner äußerst schwachen Wirkung zu erwarten, und nur die nahe chemische Verwandtschaft beider Körper veranlaßte einen Vergleich derselben auch nach dieser Richtung hin.

Doch bevor ich über meine Versuche und deren Resultate berichte, sei es mir gestattet, etwas näher auf die oben bereits angeführten Arbeiten einzugehen.

Schon 1850 sprach sich C. G. Lehmann<sup>1)</sup> bei Aufzählung fremdartiger Substanzen im Harn, welche bei der Analyse desselben möglicherweise in Betracht kommen können, dahin aus, daß das „Thein<sup>2)</sup> und Theobromin im Harn nicht wieder zu entdecken seien.“ Leider aber deutet er weder die Methode, der er sich zur Isolirung der betreffenden Stoffe bediente, noch das eingenommene Quantum derselben an; auch vermißt man bei ihm die Angabe, ob die Alkaloide als solche, oder in Form der bekannten Genussmittel dem Untersuchungsobjecte einverleibt worden waren.

Der erste, welcher den Nachweis des Thein in thierischen Organen und Flüssigkeiten führte, war Strauch<sup>3)</sup>. Er experimentirte mit toxischen Dosen von 0,25—0,5 grm. Caffein an Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen, denen

---

1) C. G. Lehmann, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1850. Bd. 2. p. 367.

2) Um mich nicht willkürlicher Aenderung in den Citaten der einschlägigen Arbeiten schuldig zu machen, will ich bei Besprechung derselben die Ausdrücke Thein und Caffein (bekanntlich Bezeichnungen ein und derselben Substanz) promiscue gebrauchen, wie sie von den betreffenden Autoren gerade angewandt worden sind.

3) A. Strauch: Chemische Untersuchung des Paraguay-Thees. Viertelj. f. pract. Pharm. 1867. B. 16. p. 171

er das Alkaloid in Pillenform mit Mehl und Gummitzchleim beibrachte. Die beobachteten physiologischen Wirkungen, so wie die Sectionsbefunde übergehe ich als nicht in den Rahmen meiner Arbeit gehörig. Was den chemischen Nachweis des Alkaloids anlangt, so schlug Strauch folgenden Weg ein. Nach Eindampfen des Blutes im Wasserbade, wurde der Rückstand mit Chloroform behandelt und die Lösung verdunstet. Magen (nebst Inhalt) und Darm wurden zuerst mit verdünnter Salzsäure erwärmt und filtrirt, Urin und Galle dagegen, nachdem sie mit Ammoniak alkalisch gemacht waren, gleich mit Chloroform geschüttelt. Ferner untersuchte er Magen und Dünndarm nach der Methode von Stas, um bei einem etwaigen Vergiftungsfalle, ohne den Verdacht auf Caffein, letzteres trotzdem nachzuweisen. Dieselben wurden mit Wasser angerührt, mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure und Weinsteinäurelösung versetzt im Wasserbade zur Trockniss eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol bei 60—70° einige Zeit digerirt, nach dem Erkalten filtrirt, die rückständige Masse noch einmal mit Alkohol behandelt, und nach Auswaschen mit demselben die gesammte Flüssigkeit über Schwefelsäure verdunstet. Der Rest wurde mit kaltem absolutem Alkohol aufgenommen und verdunstet; der abermalige Rückstand mit wenig Wasser behandelt, filtrirt, das Filtrat mit etwas Kalilauge alkalisch gemacht und mit Aether geschüttelt. Der Verdunstungsrückstand zeigte eine „wenig fette, krytallinische Masse,“ welche die Reactionen des Theins gab. Zur Feststellung der Identität wurde die Murexidreaction und die Fällung mit Phosphormolybdän säure angewandt. Strauch gelang es auf diese Weise, das Alkaloid im Blute, Magen und Urin der vergifteten Thiere stets nachzuweisen, auch in der Galle, falls dieselbe mehr wie einige Tropfen betrug. Ferner prüfte

Verfasser die Zeretzbarkeit des Caffeins in verwesenden Organen und fand daselbe noch nach vielen Wochen im Magen einer der vergifteten Katzen, nachdem derselbe, der Sonnenhitze ausgesetzt, vollkommen in Verwesung übergegangen war, unverändert wieder.

Schwengers<sup>1)</sup> glaubte, bei der Untersuchung zufälliger Bestandtheile im Harn, die gleich dem Chinin eine Alkaloidreaction auf Jod zeigen könnten, gefunden zu haben, daß dies regelmäsig nach vorausgegangenem Kaffeegenuss der Fall sei, wahrscheinlich in Folge von Ausscheidung unzeretzten Caffeins. Ich muß aber ausdrücklich betonen, daß Schwengers keine einzige von den für das Caffein specifischen Reactionen ausgeführt, sondern einzig und allein diese Reaction mit Jodjodkalium geprüft hat, welche ja im besten Falle eben nur eine Alkaloidreaction ist und nicht im mindesten darauf Anspruch machen kann, bei der Identificirung des Caffeins irgend wie in Betracht zu kommen. Schwengers selbst giebt zu, daß auch in jedem alkaloidfreien Harne nach Zusatz des betreffenden Reagens ein Niederschlag auftritt, sobald ein bestimmtes Maximum überschritten wird. — Er begründet hauptsächlich seine Vermuthung durch den eigenthümlichen Befund, daß der Harn eines Commilitonen, der nur Thee zu sich nahm, stets einen negativen Befund gab, während die Reaction sofort eintrat, sobald er Thee mit Kaffee vertauschte. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind von Schwengers nicht angestellt worden, auch scheint er von der eben besprochenen Arbeit von Strauch keine Kenntniss gehabt zu haben, da er angiebt, es finde sich in der Literatur über den Nachweis des Caffeins im Harn nirgend etwas angeführt.

1) Schwengers. Der Nachweis des Chinin im Harn. Inaug.-Diss. Bonn 1868.

Prof. Dragendorff<sup>1)</sup>, welcher öfters vergeblich den Harn nach Kaffeegenuss (in den Dosen, welche in der Regel genommen werden) und von Patienten, die Caffein resp. Guaranapasta erhielten, auf Caffein untersucht hatte, glaubte die positiven Befunde, die Strauch bei seinen Untersuchungen erhalten hatte, wie oben angedeutet, durch den Umstand erklärt, dass jenen Thieren eben toxische Gaben verabfolgt waren und der Organismus nicht mehr im Stande war, das Gift vollständig zu zerstören. Um aber zu prüfen, wie weit Schwenger's Angaben Berücksichtigung verdienen, stellte Prof. Dragendorff wiederum Untersuchungen des Harns von Kaffeetrinkern an. Er erhielt nicht nur in den sauren Benzinausfällungen keine Spur von Caffeinreaction mit Chlorwasser und Ammoniak, sondern auch 3—4 Stunden nach dem Kaffeegenuss nie eine Trübung mit Jodjodkalium in der von Schwengers angegebenen Weise.

Desgleichen konnte Hammersten<sup>2)</sup>, der auf Almèn's Anregung sich an die Untersuchung derselben Frage machte, auf dem von Prof. Dragendorff angegebenen Wege in den sauren Benzinausfällungen nach gewöhnlichem Theegenuss sowohl wie nach Einnahme von 0,06 grm. reinen Caffeins, das Alkaloid nicht nachweisen. Dass aber dieses negative Resultat nicht etwa der Unzulänglichkeit der Methode zur Last gelegt werden konnte, bewies er dadurch, dass er das Caffein auf demselben Wege in einem künstlich bereiteten Gemisch von 0,03 grm. Caffein mit 500 ccm. Harn sehr gut, sowohl mikroskopisch wie chemisch (durch die Murexidreaction) nachweisen konnte. Auch Verfasser weist auf die Möglichkeit hin, dass vielleicht bei Anwendung grösserer Dosen Caffein unzersetzt im Harn auftreten könne.

1) G. Dragendorff. Beiträge zur gerichtl. Chemie 1871 p. 108.

2) Hammersten. N. Jahrb. f. Pharm. B. 35. p. 39. 1871.

Ich beschränke mich vorläufig auf diese Wiedergabe der das Caffein betreffenden Arbeiten, während das Wenige, was bis jetzt über den forensisch-chemischen Nachweis des Theobromins vorliegt, an anderer Stelle Berücksichtigung finden soll.

Es ist meine Absicht, zunächst die Versuche ausführlicher zu besprechen, die behufs Feststellung einer geeigneten, den Nachweis des Caffeins in thierischen Geweben und Flüssigkeiten ermöglichenden Methode unternommen wurden; während ich alles sich auf die Art und Weise der Ausscheidung aus dem Organismus Beziehende, sowohl nach Einnahme des reinen Alkaloids, als auch nach Thee- und Kaffeegenuss, in einen besonderen Abschnitt zusammenfassen werde.

Um vor Allem zu ermitteln, von welcher der von Prof. Dragendorff angegebenen Extractionsflüssigkeiten das Caffein am leichtesten aufgenommen wird, wurde zu 49 ccm. Wasser 1 ccm. einer  $\frac{1}{2}\%$  wässrigen Caffeinlösung (also 0,005 gm.) zugesetzt, mit 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1 : 8) angeäuert und successive mit je  $\frac{1}{3}$  der Menge Petroleumaether, Benzin und Chloroform je 5 Minuten geschüttelt, und nach geschehener Scheidung von den Ausschüttelflüssigkeiten je 10 ccm. auf Uhrgläsern der freiwilligen Verdunstung überlassen, der Verdunstungsrückstand endlich auf Caffein untersucht. In den Petroleumaetherrückständen liefs sich nun keine Spur von Caffein, weder mikroskopisch noch chemisch nachweisen. Das Benzin und Chloroform dagegen hinterliessen Rückstände, die unter dem Mikroskope sehr schön ausgebildete Krystallnadeln zeigten. Wurden diese mit einigen Tropfen Wasser gelöst, so entstand auf Zusatz eines Tropfens einer conc. Quecksilberchloridlösung eine Trübung, die nach längerem Stehen die bekannten Krystallku-

geln des Caffeinquicksilbers zeigte, deren radiäre Streifung deutlich die Zusammenfetzung aus Nadeln erkennen liefs. Aehnliche Kryftallkugeln, wenn auch weniger regelmäfsig in ihrem Bau, bildeten sich auf Zusatz von einem Tropfen einer sehr conc. Silbernitratlösung zu ähnlich präparirter Caffeinlösung.

Endlich wurde als Hauptreaction zur Identificirung des Caffeins die von Schwarzenbach<sup>1)</sup> 1863 angegebene Murexidprobe angewandt, eine Reaction, die das Caffein mit dem Theobromin und der Harnsäure, welche beide dem Alkaloide ja nahe verwandt sind, theilt. Sie besteht bekanntlich darin, dafs die betreffende Substanz, mit Chlorwasser erhitzt, einen rothbraunen Rückstand hinterläfst, der nach Zusatz von Ammoniak sich schön purpurroth färbt. Die auffallende Inconstanz im Eintreten befagter Färbung bei denselben Caffeinmengen, das plötzliche Versagen der Reaction bei Benutzung frischen Chlorwassers bei einem Caffeingehalt, der früher die Reaction sehr schön gezeigt, während andererseits nach längerem Gebrauch deselben Chlorwassers dieses plötzlich im Stich liefs, veranlafsten mich dem Grunde dieser auffallenden Erscheinung nachzuforschen, und die Bedingungen zu ermitteln, unter denen die Murexidprobe am leichtesten zu Stande kommt.

Hammersten<sup>2)</sup> giebt an, dafs die Reaction ihm nur dann gelang, wenn er sich frischen Chlorwassers bediente. 1878 hatte Prof. Dragendorff<sup>3)</sup> diesbezügliche Untersuchungen über das Zustandekommen der Murexidreaction beim

---

1) Schwarzenbach. Archiv der Pharm. 1863 B. 114 p. 61.

2) Hammersten l. c.

3) G. Dragendorff. Einige Notizen über Theobromin. Archiv der Pharm. B. 10 H. 1 1878.

Theobromin<sup>1)</sup> durch Treumann vornehmen lassen, weil Trojanowsky<sup>2)</sup> wie Donker dieselbe bei einigen Theobrominarten, namentlich solchen, die nach der von A. Mitscherlich angegebenen Methode dargestellt waren, nicht erhalten konnten, als auch Prof. Dragendorff selbst die Rothfärbung einige Male mislang. Treumann fand nun, daß besagte Reaction bei allen Theobrominarten eintritt, wenn die Chlorwasserlösung des Theobromins so schnell als möglich und nicht unter 100° verdunstet wird, während die Menge des Chlorwassers innerhalb weiter Grenzen schwanken könne.

Ich kann mich nun auf Grund meiner Untersuchungen mit diesen Angaben nicht einverstanden erklären; es spielt vielmehr das Verhältniß des Chlorgehalts zur Menge des vorhandenen Alkaloids, wie ich gleich zeigen werde, bei Weitem die Hauptrolle.

Es muß sich hierbei natürlich vor Allem um die Beantwortung folgender Fragen handeln.

1. Ist das Gelingen der Reaction abhängig von dem Chlorgehalt, d. h. der Concentration des Chlorwassers oder
2. von der Menge des Chlorwassers,
3. vom Temperaturgrade und endlich
4. dem Ammoniakgehalt der auf den Verdunstungsrückstand einwirkenden Flüssigkeit?

Zur Beantwortung der ersten Frage wurde zunächst der Chlorgehalt ganz frischen Chlorwassers mittelst der be-

---

1) Da, wie ich mich überzeugt habe, die Murexidreaction beider Alkaloide der Hauptsache nach unter denselben Bedingungen zu Stande kommt, so halte ich es, um die Übersichtlichkeit nicht zu schädigen, für zweckmässig, an dieser Stelle auch das, was in dieser Beziehung über das Theobromin bekannt geworden, zu erörtern.

2) Trojanowsky. Ein Beitrag zu pharmacogn. und chem. Kenntn. des Cacao Inaug.-Diss. Dorpat 1875.

kannten Titrimethode mit Jodkalium und unterchwefligsaurem Natron bestimmt; derselbe betrug 0,56 %. Durch Mischung dieser Lösung mit verschiedenen Wassermengen stellte ich mir 5 verschiedene Portionen dar; dann wurden je 0,0001 grm. Caffein auf Uhrschildchen verdunstet und mit verschiedenen Quantitäten dieser 5 Portionen behandelt, während die übrigen Bedingungen, wie Temperaturgrad, Ammoniakgehalt u. f. w. möglichst die gleichen blieben. Das Resultat gebe ich der Uebersicht halber in nachstehender Tabelle:

	Chlorgehalt.	Eingetretene Reaction bei Anwendung von	
		1 Tropfen	5 Tropfen
I	0,56 %	starke	kaum sichtb.
II	0,28 %	starke	kaum sichtb.
III	0,18 %	etwas schwächere	deutliche
IV	0,11 %	deutliche	deutliche
V	0,05 %	kaum sichtb.	starke

Ferner gaben 10 Tropfen von I gar keine, von V eine sehr deutliche Reaction, welche erst auf Zusatz von 30 Tropfen kaum sichtbar wurde. Zur Controlle verfuhr ich nun ebenso mit 0,0005 grm. Caffein und erhielt folgendes Resultat:

	Chlorgehalt.	Eingetretene Reaction bei Anwendung von		
		1 Tropfen	3 Tropfen	5 Tropfen
I	0,56 %	keine	keine	} gar keine Reaction.
II	0,28 %	deutliche	eben sichtb.	
III	0,18 %	etwas stärkere	sehr deutl.	
IV	0,11 %	deutliche	deutliche	
V	0,05 %	deutliche	deutliche	

Auf Zusatz eines Tropfens von V gelang die Reaction noch bei 0,000025 und bei weiterer Verdünnung war dieselbe noch ganz deutlich fogar bei  $\frac{1}{100}$  mgrm. Genau dasselbe Resultat erhielt ich auch mit den analogen Mengen von Theobromin. Es geht daraus zur Evidenz hervor, daß die Hauptbedingung für das Zustandekommen der Reaction nicht in der möglichst raschen Verdunstung bei einer Temperatur von etwa  $100^{\circ}$  zu suchen sein kann, denn ich erhielt die gleichen Reactionen bei 1 und bei 5 Tropfen, und bekam negative Resultate bei denselben Quantitäten, während die Temperatur stets dieselbe blieb. (Ich bediente mich bei diesen Versuchen des Trockenofens, dessen Temperatur durch Gasflammen constant auf  $105^{\circ}$  erhalten wurde). Es ist vielmehr, wie ich bereits oben angedeutet,

1. das richtige Verhältniß des Chlors zur Caffein- resp. Theobrominmenge für das Zustandekommen der Murexidreaction die erste und wichtigste Bedingung.

Ein im Verhältniß zur Alkaloidmenge zu concentrirtes Chlorwasser kann ebenso das Eintreten der Reaction hindern, wie eine zu schwache Lösung; bei beiden kann sie trotzdem eintreten, wenn nur das richtige Flüssigkeitsquantum angewandt wird. Es könnte also in dem Falle, wo es sich um den Nachweis kleiner Quantitäten der betreffenden Alkaloide handelt, gerade die von Hammersten beanspruchte Anwendung frischen d. h. concentrirten Chlorwassers, sich als höchst unzweckmäßig erweisen. Da nun aber durch diese Reaction die Anwesenheit des Alkaloids überhaupt erst dargethan werden soll, befinden wir uns damit in einem argen Dilemma, selbstverständlich nur, wo es sich um kleinere Mengen handelt. Wenn nun auch der mikroskopische Befund beim Caffein, welches aus Benzin und Chloroform sehr leicht und

schön krySTALLISIRT, uns einen Anhaltspunct dafür geben kann, ist ein solcher Schluß beim Theobromin, welches ja so schwer und undeutlich krySTALLISIRT, kaum möglich. Ich überliefs daher, nach Zusatz einer Chlorwassermenge der stärksten Portion, die mir früher bei sofortigem Erhitzen keine Reaction gegeben hatte, zu  $\frac{1}{10}$  mgrm. Caffein, der freiwilligen Verdunstung bei Zimmertemperatur, um vielleicht das überschüssige Chlor auf diese Weise zu entfernen; erst der trockene Verdunstungsrückstand wurde wie gewöhnlich erhitzt. Der Erfolg entsprach vollkommen meinen Erwartungen: es trat eine starke Reaction ein. Dasselbe Resultat gab mir auch der mit Theobromin angestellte Parallelversuch.

Liefs ich nun aber die Präparate nach Zusatz von Chlorwasser cc. 24 Stunden stehn, so trat schon ohne jedes Erwärmen nach Befeuchtung mit etwas Ammoniak die Reaction ebenso schön ein; ja bei verhältnismässig grossen Mengen Caffein (0,001 grm.) war die Färbung bereits durch das in der Luft des Laboratoriums vorhandene Ammoniak eingetreten.

Freilich hatte sich bei den Theobrominrückständen das betreffende Zeretzungsproduct nach 24 Stunden noch nicht in dem Masse gebildet wie beim Caffein, so dafs erst bei einem Gehalt von 0,00025 grm. die Reaction ohne Erhitzen auf einfachen Zusatz von Ammoniak hin eintrat, bei den kleineren Mengen aber erst nach vorhergegangenem Erhitzen.

2. Der nächst wichtigste Factor ist die Ammoniakmenge, welche auf das Zeretzungsproduct des Caffeins und Theobromins einwirkt. Hierauf hat schon früher Prof. Dragendorff<sup>1)</sup> gelegentlich aufmerksam gemacht. Je

---

1) Dragendorff. Ermittlung der Gifte. St Petersburg 1876, pag. 184.

schwächer nämlich die Lösung, um so besser die Reaction. Wenn nun auch bei größeren Mengen des Alkaloides starkes Ammoniak immerhin noch eine gute Reaction zu geben vermag, kann dasselbe bei kleineren Mengen den Eintritt der Färbung geradezu hindern. So erhielt ich beispielsweise bei  $\frac{1}{40}$  mgrm. Caffein mit ziemlich starkem Ammoniak keine Spur einer Reaction, während dieselbe *ceteris paribus* sehr deutlich eintrat bei Anwendung einer so stark verdünnten Lösung, daß sie kaum noch auf Lackmuspapier reagirte. Daß unter Umständen selbst der Ammoniakgehalt der Luft hinreichen kann, um die gewünschte Färbung zu bewirken, ist oben bereits erwähnt.

3. Was die übrigen Punkte anlangt, so kommt die Menge des Chlorwassers — natürlich eine richtige Concentration vorausgesetzt — kaum in Betracht.

4. Auch dem Temperaturgrade möchte ich keine solche Bedeutung beigelegt wissen, wie Treumann es will. Freilich nimmt die Bildung der Purpuräure in diesem Falle eine etwas längere Zeit in Anspruch, als bei Anwendung höherer Temperaturgrade. Aber das Erhitzen selbst ist, wie wir gesehen haben, durchaus keine *conditio sine qua non*, sondern bei genügend langem Stehen tritt die gewünschte Zerfetzung auch ganz spontan ein. Schliesslich sei noch erwähnt, daß die Murexidreaction sehr gut auch mit der Quecksilberverbindung des Caffeins sowohl wie des Theobromins gelingt, also nach dem Zusatz von Sublimat. Man ist dadurch in den Stand gesetzt, in den Verdunstungsrückständen eines einzigen Uhrgläschens einen dreifachen Nachweis des Alkaloids zu führen: 1) den mikroskopischen der Caffeinkrystalle, 2) den mikrochemischen der Sublimatverbindung, und endlich 3) die Farbenreaction mit Chlorwasser und Ammoniak.

Nach dieser Abschweifung kehre ich wieder zu meinen, die Isolirung des Caffeins bezweckenden Versuchen zurück.

Ich stellte nun einen dem oben beschriebenen parallelen Versuch an, mit dem Unterschiede, daß die Caffeinlösung vor dem Ausschütteln mit Ammoniak alkalisch gemacht worden war. Auch hier nahm Petroleumäther kein Caffein auf, während Benzin und Chloroform dieselben Reactionen und Krystallformen zeigten, wie bei der sauren Ausschüttelung, nur mit dem Unterschiede, daß die Menge des aus alkalischer Lösung in das Benzin und Chloroform übergegangenen Caffeins etwas größer zu sein schien. Fasse ich also das bisher Ermittelte zusammen, so sehen wir, daß das Caffein durch Petroleumäther gar nicht, wohl aber durch Benzin und Chloroform aus wässriger Lösung, und zwar aus alkalischer leichter, als aus saurer, ausgeschüttelt werden kann.

Nach Feststellung dieser Thatfachen konnte ich an die Isolirung des Caffeins aus künstlich bereiteten Gemengen mit Harn, Blut und Speisefrei gehen.

### I. Vorversuche mit Harn.

Zu 3 Portionen Harn von je 100 ccm. werden nach Anfäuerung mit 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure die resp. Mengen von 0,01, 0,005 und 0,001 grm. Caffein hinzugesetzt, während eine vierte Portion zur Controle vom Alkaloid frei bleibt. Dieselben werden zunächst mit Petroleumäther ausgeschüttelt, um etwaige Verunreinigungen, zum Theil wenigstens, zu entfernen; nach Trennung beider Flüssigkeiten wird der Harn mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Benzin ausgeschüttelt. Es wurde dieses dem Chloroform vorgezogen, weil letzteres ja bedeutend mehr fremde

Substanzen mit aufzunehmen im Stande ist, als das Benzin. Die Verdunstungsrückstände aller 3 Portionen zeigen unter dem Mikroskope dieselben schönen Kry stallnadeln, die wir beim Ausschütteln der wässrigen Lösung gesehen, allerdings in der 3. Portion viel spärlicher und bedeutend kleiner. Desgleichen zeigen alle drei nach Behandlung mit den erforderlichen Reagentien die charakteristischen Kugeln des Caffeinquackfilbers und Caffeinfilbers. Die Murexidreaction, die bei I intensiv ist, ist bei III noch eben wahrnehmbar. Die IV. caffeinfreie Harnportion gab keine der erwähnten Reactionen.

## 2. Vorversuche mit Blut.

Zu 3 Portionen frischen Rinderblutes von je 100 ccm. werden die oben angeführten resp. Mengen Caffein und je 10 Tropfen verd. Schwefels. hinzugefetzt, auch hier eine vierte zur Controlle frei gelassen. Nachdem die Flaschen durchgeschüttelt, bleiben sie 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehn, darauf wurden sie mit je 300 ccm. Alkohol (96%) verfetzt, geschüttelt und 24 Stunden in der Kälte stehn gelassen; dann colirt, die Colatur filtrirt und, um den Alkohol zu verjagen, auf dem Wasserbade bis auf 80—90 ccm. eingedampft. Nach erneuerter Filtration wird, wie beim Harn, zuerst fauer mit Petroleumäther, dann nach Zusatz von Ammoniak mit Benzin ausgeschüttelt. Alle 3 Portionen gaben die Caffeinnadeln, die Queckfilber- und Silberverbindung des Caffeins und endlich die Murexidreaction. Da aber die letztere durch Zeretzungsproducte des Blutfarbstoffes, die in das Benzin mit übergegangen waren, an Intensität und Deutlichkeit beträchtliche Einbuße erlitten zu haben schien, so mußte ein ande-

rer Weg eingeschlagen werden, um erstere möglichst zu eliminiren. Es wurde deshalb der Versuch wiederholt, aber, um möglichst alles Caffein zu erhalten, jede Portion 3 mal mit Benzin ausgeschüttelt; nach Vereinigung der 3 Portionen wurde das Benzin bis auf einen geringen Rest von einigen Gramm abdestillirt, und dieser verdunstet. Der Rückstand, welcher unter dem Mikroskope recht viele Caffeinnadeln zeigte, deren Menge und Größe aber dem zugesetzten Quantum entsprechend sehr deutlich von der ersten zur dritten Portion abnahm, wurde mit warmem, schwefelsäurehaltigem Wasser (2 % Gew.) mehrmals gespült, bis keine Caffeinkrystalle unter dem Mikroskope mehr sichtbar waren, was übrigens sehr rasch erreicht war, während die Verunreinigungen, als in schwefelsäurehaltigem Wasser sehr schwer löslich, fast vollständig zurückblieben. Die Lösung wurde nun filtrirt und nach Zusatz von Ammoniak wieder mit Benzin geschüttelt. Man erhält auf diese Weise, falls man die Vorsicht beobachtet, das Wasser nicht zu stark zu erhitzen und die Abspülung nicht zu energisch zu betreiben, sehr reines Caffein, welches sehr schön die oben erwähnten Reactionen zeigt. Dafs dieselben in der IV. Portion ausblieben, brauche ich wol kaum hinzuzufügen.

### III. Vorversuche mit Speisebrei.

Zu diesem Zweck werden je 30,0 grm. fein zerhackten gebratenen Fleisches, Sauerkohl, Kartoffeln und zu grobem Pulver zerriebenen Schwarzbrottes innig mit etwas Wasser zu einem Brei gemengt und einem künstlichen Verdauungsproceß unterworfen. Nach Zusatz von 500 ccm. Wasser wird die Mischung auf kurze Zeit in die Wärme gestellt,

dann 0,1 grm. Diastase hinzugefügt, 6 Stunden in der Wärme digerirt, darauf mit 4 ccm. conc. Witte'schen Pepsinwein (20 fach.) und 8 ccm. verdünnter Salzsäure (1,1 sp. Gew.) versetzt und bei cc. 40° mindestens 4 Stunden stehn gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurden 4 Portionen zu je 100 ccm. abgetheilt und zu drei derselben die mehrfach erwähnten Mengen Caffein hinzugesetzt. Nachdem die Mischungen 24 Stunden in der Wärme gestanden, werden sie colirt, zur Colatur 300 ccm. Alkohol hinzugefügt und auf 24 Stunden in die Kälte gestellt. Nachdem der Alkohol auf dem Wasserbade abgedampft worden, wird der Rückstand ebenso ausgeschüttelt und gereinigt, wie ich es beim Blute ausführlich beschrieben habe. Auch hier gelang in allen 3 Portionen der mikroskopische wie chemische Nachweis des Caffeins.

#### IV. Vorversuche mit gefaulten Flüssigkeiten.

Um zu ermitteln, in wie weit die Fäulniß von Einfluß auf die Zerfetzung des Caffeins ist, ob dasselbe sich eventuell noch aus verwesten Leichentheilen isoliren und nachweisen lassen würde, und um die diesbezügliche Angabe Strauch's zu controliren, wurden die oben erwähnten Mengenverhältnisse von Harn, Blut und Speisebrei in leicht verkorkten Flaschen 6 Wochen bei gewöhnlicher Zimmer-temperatur stehn gelassen und nach Ablauf dieser Zeit mit ihnen genau so wie mit den frischen Flüssigkeiten verfahren.

1. **Im Harn**, der eine stark alkalische Reaction angenommen und mit einer dicken Lage von Schimmelpilzen bedeckt war, konnte das Caffein sehr schön bis auf die dritte Portion (Zusatz von 0,001 grm.) scheinbar vollkommen unverändert nachgewiesen werden.

2. **Im Blute**, welches ebenfalls alkalisch reagirte und einen penetranten Fäulnißgeruch angenommen hatte, gelang dieser Nachweis fogar bei der schwächsten Portion.

3. **Im faulenden Speisebrei**, der noch immer etwas fauer reagirte, war ein gleicher Befund zu constatiren.

## Verfuche an Thieren.

**Versuch I.** Eine Katze von 3600 grm. Körpergewicht erhält 0,2 grm. Caffein in cc. 40 ccm. Wasser mittelst der Schlundsonde; 3 Stunden nach der Einnahme wurde sie strangulirt und bald darauf die Section vorgenommen.

Auf Caffein wurden untersucht: Blut (zusammen mit dem Herzen) Leber, Nieren, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Milz und Lungen. Die Blase war stark contrahirt und enthielt keinen Tropfen Harn, der während der Strangulation entleert, durch ein Versehen aber leider nicht aufgefangen worden war.

Nachdem die Organe zerkleinert und mit verdünnter Schwefelsäure angeäuert waren, wurde mit ihnen genau so verfahren wie in den Vorversuchen mit Blut resp. Speisebrei.

Das Resultat der Analyse<sup>1)</sup> war folgendes:

Caffein konnte sehr schön nachgewiesen werden: im Blut, Magen, Dünndarm und in den Nieren, nicht nachgewiesen wurde es in der Leber, im Dickdarm, in der Milz und in den Lungen.

---

1) In diesem wie den folgenden Versuchen habe ich stets neben dem mikroskopischen Nachweis die Reaction mit Sublimat und Chlorwasser geprüft, da ja dieses zur Identificirung des Caffeins vollkommen ausreichte.

Dafs der Urin leider nicht untersucht werden konnte, habe ich oben bereits bemerkt; es ist aber nach dem Befunde in den Nieren und den später angestellten Untersuchungen über die Schnelligkeit der Resorption und Ausscheidung mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen, dafs eine beträchtliche Menge Caffein mit dem Harn bereits ausgeschieden sein mufste. Nach der Menge und Gröfse der Caffeinnadeln, so wie nach der Intensität der Murexidreaction zu urtheilen, war der Caffeingehalt folgendermassen vertheilt.

Das Maximum enthielt der Dünndarm und die Nieren, dann folgte das Blut und endlich der Magen.

Zu erwähnen wäre noch, dafs bei der Untersuchung der Leber und des Dickdarms, namentlich aber der ersteren, nach Abdestillation der alkalischen Benzinausfchüttelungen im Verdunstungsrückstande derselben eine Menge schöner KrySTALLNADeln sichtbar wurden, die zunächst kaum oder vielmehr gar nicht von den Caffeinnadeln zu unterscheiden, beim Abspülen mit schwefelsäurehaltigem Wasser aber ungelöst zurückblieben. Es wiederholte sich dieser Befund mehrmals bei der Untersuchung der Faeces, des Darmes und der Leber der anderen Versuchsthiere. Dafs es keine CaffeinkrySTALLE waren, unterliegt keinem Zweifel — wahrscheinlich handelte es sich hier um Zeretzungsproducte der Gallensäuren.

**Versuch 2.** Ein Kater von 3200 gm. erhält 0,2 gm. Caffein durch die Schlundsonde; nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden wird er strangulirt und 6 Stunden darauf secirt.

Der Untersuchung unterworfen wurden dieselben Organe wie im Versuch 1, mit dem Unterschiede, dafs die Lungen jetzt, wie in den folgenden Versuchen, mit dem Blute und Herzen vereinigt wurden. Die Reactionen waren hier durchweg viel stärker als im vorigen Versuch.

Intensive Reactionen gaben: Magen, Dünndarm und Blut.

Schwächere: der mit Faeces gefüllte Dickdarm und die Nieren.

Die Blase und der während der Strangulation entleerte und aufgefangene Harn (25 ccm.) zeigten deutliche Caffein- und Caffeinsublimatkryrstalle, die Murexidreaction dagegen war kaum sichtbar.

Kein Caffein war nachzuweisen in der Leber und Milz.

**Versuch 3.** Ein Kater von 3000 grm. erhält 0,2 grm. Caffein durch die Schlundsonde; nach 2 Stunden wird er strangulirt und unmittelbar darauf die Section vorgenommen. Die zerkleinerten Organe werden aber nicht gleich der Untersuchung unterworfen, sondern in leicht verkorkten Flaschen 6 Wochen bei Zimmertemperatur stehen gelassen, nach Ablauf dieser Zeit aber ebenso wie in den vorigen Versuchen behandelt.

Das Ergebniß der Analyse war folgendes.

Es konnte das Caffein unverändert nachgewiesen werden im Magen, Blut und in der Leber; und zwar gab das Blut eine deutliche, die Leber und der Magen eine intensive Reaction, während der ganze Darmkanal, sowie Niere und Blase einen negativen Befund ergaben.

## Refumé.

Die Ergebnisse vorstehender Untersuchungen über den forensisch-chemischen Nachweis des Caffeins berechtigen mich zu folgenden Schlußfolgerungen.

1. Die Dragendorff'sche Methode für den Nachweis der Alkaloide giebt beim Caffein sehr befriedigende Resultate.
2. Bei einer Caffeinintoxication würde sich für den gerichtl. chemischen Nachweis des Alkaloids besonders eignen:

die Analyse des ganzen Magendarmtractus, namentlich des Magens und Dünndarms, ferner die des Bluts, der Leber und des Harns oder, falls die Blase leer gefunden wird, die der Nieren.

3. Caffein wird durch die Fäulnis nur schwer zersetzt und läßt sich noch nach 6 Wochen in Leichentheilen bequem nachweisen.

## Resorption und Ausscheidung des Caffeins.

### I. Versuche mit reinem Caffein an Menschen.

Da natürlicherweise etwa zu verzeichnende negative Befunde trotz der vielfach constatirten großen Brauchbarkeit der Methode noch kein Beweis für das absolute Fehlen des Alkaloids in der betreffenden Flüssigkeit sein können, mußte es mir darum zu thun sein, die Minimalmenge zu bestimmen, die ich bei Anwendung dieser Methode aus größeren Harnmengen noch zu isoliren im Stande bin. Hammersten hatte, wie bereits angeführt, nach unserer Methode 0,03 grm. in 500 ccm. Harn sehr gut nachweisen können und in meinen Vorversuchen erhielt ich die gewünschten Reactionen bei einem Zusatz von 0,001 grm. Caffein zu 100 ccm. Harn. Ich muß aber bemerken, daß ich in den folgenden Versuchen, in denen es sich ja meist um größere Harnmengen handelte, von dem ersten Vorversuche insofern abgewichen bin, als ich den Harn, wie das Blut etc., 3 mal mit Benzin ausgeschüttelt und dann mit schwefelsäurehaltigem Wasser etc. gereinigt habe. Stets aber unterliefs ich es den Harn durch Eindampfen auf ein geringeres Volumen zu bringen. Auf diese Weise konnte Caffein noch bei einem Zusatz von 0,001 grm.

zu einer 12stündigen Harnmenge von 600 ccm. nachgewiesen werden, eine Caffeinmenge, die doch sicher im Vergleich mit dem von uns täglich consumirten Quantum sehr gering zu nennen ist.

Auch nach Zusatz von 0,0005 grm. Caffein zu 600 ccm. Harn ließen sich nach Vereinigung der 3 Benzinausfäällungen, Abdestillation des Benzins und Verdunstung des Restes sehr schöne, wenn auch spärliche KrySTALLNADeln erkennen. Nach Extraction mit schwefelsäurehaltigem Wasser und erneuter Ausfäällung mit Benzin jedoch, ließen die Reactionen auf Caffein im Stich.

**Versuch I und II.** Ich nahm 0,3 grm. Caff. in Gela-tinekapseln zu je 0,1 grm. in stündlichen Intervallen und unter-suchte den Harn der ersten 48 Stunden in 6stündigen Por-tionen. Es liefs sich nach der oben angegebenen Methode keine Spur Caffein nachweisen. Der Versuch gab, wiederholt, daselbe negative Resultat.

**Versuch III.** Einnahme von 0,5 grm. Caff., ebenfalls zu 0,1 grm. in stündlichen Intervallen. Der Harn der ersten 9 Stunden (900 ccm.) zeigte sowohl CaffeinkrySTALLE wie die Sublimat- und Murexidreaction.

Der Harn der weiteren 12 Stunden (500 ccm.) liefs erst nach langem Suchen vereinzelt Caffeinnadeln, aber ohne die genannten Reactionen, erkennen.

**Versuch IV.** Einmalige Dosis von 0,2 grm. Caff., die 24stündige Harnmenge untersucht, gab ein negatives Resultat.

**Versuch V und VI.** Ebenso liefs sich bei einem jun-gen Manne von 18 Jahren bei einmaliger Gabe von 0,05 und 0,1 grm. im Harn kein Caffein nachweisen; bei letzterem Versuch waren allerdings vereinzelt Nadeln unter dem Mi-kroskope sichtbar, die Reactionen auf Caffein aber blieben sämtlich aus.

**Versuch VII.** Als ich darauf zur Controlle einen Comilitonen veranlafste 0,2 grm. Caff. einzunehmen, war ich nicht wenig überrascht, im Harn der ersten 3 Stunden (1100 ccm.) eine Masse von Kryftalnadeln vorzufinden, die mir sowohl schöne Sublimatkugeln, wie eine starke Murexidreaction gaben, während ich bei der gleichen Dosis (Versuch IV) bei mir selbst keine Spur von Caffein nachzuweisen im Stande war. Es konnte sich nun hierbei einmal um eine Frage der individuellen Verschiedenheit handeln, oder aber, was mir wahrscheinlicher schien, der Grund vielleicht in der gesteigerten Diurese (es waren in den 3 Stunden 1100 ccm. Harn producirt worden) zu suchen sein. Der Betreffende hatte nach dem Einnehmen etwa im Laufe der zweiten Stunde, cc. 1 Liter Bier consumirt.

**Versuch VIII.** Auf meine Bitte wiederholte er den Versuch sich aller Getränke dabei enthaltend, und es liefs sich, wie ich erwartet, entsprechend meinen früheren Versuchen keine Spur Caffein nachweisen, weder in den ersten 3 Stunden (160 ccm.) noch in den folgenden 3 (120 ccm.).

**Versuch IX.** Ebenso liefs sich bei ihm nach einer einmaligen Gabe von 0,3 grm. unter denselben Bedingungen in den ersten 12 Stunden (680 ccm.) kein Caffein auffinden.

**Versuch X.** Zur Controlle nahm ich selbst noch einmal 0,2 grm. indem ich gleichfalls dieselbe Flüssigkeitsmenge zu mir nahm, und der Befund war vollkommen mit dem in Versuch VII geschilderten übereinstimmend, auch hier eine Menge schöner Kryftalle und starke Reactionen des Caffeins.

**Versuch XI.** Um nun zu ermitteln, ob es sich hierbei vielleicht um eine Alkohol- oder Kohlen säurewirkung handelt, die möglicherweise die Zerfetzung des Caffeins im Organismus zu verhindern im Stande sind, oder ob die Steigerung

der Harnproduction hiefür den alleinigen Grund abgiebt, veranlafste ich denſelben Commilit. bei einer Gabe von 0,2 grm. Caffein die entſprechende Menge reinen Waſſers zu genießen. Der Befund war derſelbe wie in den Verſuchen VII und X.

**Versuch XII.** Einmalige Doſis von 0,3 grm. Caff. mit Biergenuß verbunden und der Harn ſtundenweiſe unterſucht, gab folgendes Reſultat:

In der erſten Stunde (100 ccm) kein Caffein nachweisbar  
 „ „ zweiten „ (170 „ ) ſowohl Kryſtalle, wie auch ſchwache Reactionen  
 „ „ dritten „ (300 „ ) ſtarke Reactionen  
 „ „ vierten „ (230 „ ) deſgleichen  
 „ „ fünften und ſechſten vereinzelte Caffeinnaſeln und eine äußerſt ſchwache Murexidreaction.

**Versuch XIII.** Da der vorige Verſuch wegen der künstlichen Steigerung der Diureſe einen ſicheren Schluß auf die Schnelligkeit und Gröſe der Caffeinauſcheidung nicht zuließ, dieſelbe vielmehr abhängig ſein mußte von der Gröſe des innerhalb einer gewiſſen Zeit genoſſenen Flüſſigkeitsquantums, nahm ich 0,5 grm. Caff. als Einzeldoſis, mich jedes Getränkes dabei enthaltend. Der Vollſtändigkeit halber muß ich bemerken, daſs bereits  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Einnaſe ſich Herzklopfen, Schwindel und ein eigenthümliches Gefühl von Aufgeregtſein einſtellten, die nach wenigen Stunden, bis auf einen leichten Grad von Unbehagen, verſchwanden. Der Harn wurde in je 3 ſtündigen Intervallen geſammelt und unterſucht.

In der 1. Portion (380 ccm.) deutliche Caffeinnaſeln und ſchwache Reactionen  
 „ „ 2. „ (400 „ ) etwas ſtärkere Reactionen.

- In der 3. Portion (230 „ ) Reactionen kaum wahrnehmbar, aber deutliche Caffeinnadeln.
- „ „ 4. „ (100 „ ) keine Spur Caffein nachweisbar.

**Versuch XIV.** Um nun zu untersuchen, ob es vielleicht gelingt, durch eine starke Steigerung der Diurese auch bei Einnahme geringer Mengen reinen Caffeins dieses im Harn zur Ausscheidung zu bringen, nahm ich 0,05 grm. Caffein. Aber obgleich die Harnmenge der ersten 4 Stunden auf 1300 ccm. gebracht wurde, konnte doch kein Caffein in derselben nachgewiesen werden. Dafs aber in einem Tagesquantum von 600 ccm. Harn noch 0,001 grm. Caffein erkannt werden kann, habe ich oben gezeigt.

## 2) Resorption und Ausscheidung bei Thieren <sup>1)</sup>.

**Versuch I.** Ein Kater von 3100 grm. erhält 0,1 grm. Caffein durch die Schlundsonde. (7 Uhr abends) Der in der Nacht gelassene Harn (55 ccm.) gab neben Caffeinkristallen intensive Reactionen. Die in der darauffolgenden Nacht gelieferte Harnportion (140 ccm.) dagegen enthielt kein Caffein.

**Versuch II.** Dasselbe Versuchsthier erhält 0,05 grm. Caffein durch die Schlundsonde. Der nach 20 Stunden ent-

---

1) Ich muss hier gleich bemerken, dass, da diese Versuche den an mir und meinen Commilitonen angestellten vorausgingen, ich, auf den Einfluss der Diurese noch nicht aufmerksam geworden, auf das mit dem Alkaloid sowohl, als mit der Nahrung eingeführte Flüssigkeitsquantum keine Rücksicht genommen habe.

leerte Harn (50 ccm.) zeigte sowohl Kryftalle, wie intensive Reactionen.

Es werden ferner die im Laufe der ersten 48 Stunden producirten *Faeces* (40 grm.) auf Caffein untersucht, in analoger Weise, wie ich es bei den Organen der Katze geschildert habe. Es konnte keine Spur Caffein in denselben nachgewiesen werden, wohl aber die schon oben besprochenen **Kryftalle**, die bei Extraction mit schwefelsäurehaltigem Wasser in letzteres nicht übergingen. Die erneuerte Benzinausfchüttelung zeigte keine Spur von Caffeinnadeln; wohl aber entstanden auf Zusatz von Sublimat bräunlich gefärbte, sternförmige Kryftalle, die sich von denen des Caffeinquicksilbers wesentlich unterschieden.

**Versuch III.** Der Kater erhält 0,02 grm. durch die Schlundsonde. Die Untersuchung des nach 12 Stunden gelassenen Harns (70 ccm.) giebt ein negatives Resultat, dergleichen die *Faeces* der ersten 24 Stunden.

**Versuch IV.** Nach einer Gabe von 0,03 grm. durch die Schlundsonde zeigte der Harn sehr deutlich die Reactionen des Caffeins.

**Versuch V.** Da ich bei einer der strangulirten Katzen (Versuch II) das Alkaloid auch im Dickdarm nachgewiesen hatte, so untersuchte ich die *Faeces*, nachdem ich der Katze 0,2 grm. Caffein durch die Schlundsonde beigebracht (also das gleiche Quantum wie bei den Strangulirten); ich erhielt aber ein vollständig negatives Resultat. Der Harn wurde nicht der Untersuchung unterworfen.

**Versuch VI.** Einer Katze von 3400 grm. werden 0,05 grm. Caffein subcutan beigebracht.

Da sich 1 Theil Caffein nur in 98 Theilen kalten Wassers löst, das Löslichkeitsverhältniß in warmem Wasser aber ein sehr günstiges ist, wurde die betreffende Menge Caffein zu-

erst in 2 ccm. heißen Wassers gelöst und nach gehöriger Abkühlung injicirt.

2 Stunden nach der Injection entleert die Katze 40 ccm. Harn, derselbe enthält schöne Caffeinkrystalle und giebt eine deutliche Murexidreaction.

Nach 24 Stunden läßt sie abermals Harn (70 ccm.). Auch hier ist Caffein nachweisbar, wenn auch in viel geringerer Menge; die Farbenreaction ist eben wahrnehmbar.

**Versuch VII.** Nach subcutaner Injection von 0,03 Caffein in 1,5 ccm. warmen Wassers gelöst, läßt sich im Harn kein Caffein nachweisen.

### 3. Nachweis des Caffeins nach Kaffeegenuss.

**Versuch I.** Ich untersuchte zunächst den Harn eines Commilitonen, der an den reichlichen Genuß starken Kaffees gewöhnt war. Das im Laufe eines Tages genossene Quantum entsprach einem Decoct von  $\frac{1}{6}$  ruff.  $\mathfrak{R} = 68$  grm. reinen Kaffees, repräsentirte also nach Aubert's<sup>1)</sup> Berechnung eine Caffeinmenge von 0,45 grm. Im 24stündigen Harn (1150 ccm.) konnte Caffein sehr schön mikroskopisch wie chemisch nachgewiesen werden.

**Versuch II.** Ich bereitete mir ein Decoct von  $\frac{1}{12}$  ruff.  $\mathfrak{R} = 34$  grm. = 0,22 grm. Caffein. Sehr bald nach der Einnahme stellte sich lebhafter Harndrang ein. Der Harn der ersten 6 Stunden (650 ccm.), auf Caffein untersucht, gab neben schön ausgebildeten Caffeinadeln auch die gewünschten Reactionen.

---

1) Pflügers Archiv. B. 5, p. 597.

Es könnte auffallend erscheinen, daß in diesem Versuche schon bei einer Gabe von nur 0,22 grm<sup>1)</sup>, Caffein bequem im Harn nachweisbar war, während doch eine Dosis selbst von 0,3 des reinen Alkaloids mir stets negative Resultate gegeben hatte. Ich würde — die Zulässigkeit der A u b e r t'schen Angaben für diesen Fall natürlich vorausgesetzt — auch hier geneigt sein, die bald nach der Einnahme aufgetretene Steigerung der Harnproduction als die Ursache dieser Erscheinung anzusehen, entsprechend den Resultaten, die mir die Versuche VII, X, XI und XII geliefert. Daß diese diuretische Wirkung aber nicht dem Caffeingehalt (wenigstens nicht direct) zugeschrieben werden kann, ist selbstverständlich, da bei einer Gabe von weniger als 0,5 grm. des reinen Alkaloids, in meinen Versuchen diese Steigerung der Diurese nicht wahrzunehmen war. Es dürften vielmehr die anderen, im Kaffee enthaltenen Substanzen (wie das Kali und vielleicht auch die empyreumatischen Stoffe) das urfächliche Moment dafür abgeben. Es wäre aber auch eine andere Wirkungsart dieser Substanzen, als eine einfache diuretische, sehr wohl denkbar. Sie könnten nämlich direct die Zerfetzung des Caffeins im Organismus bis zu einem gewissen Grade hintanhaltend, und dieser zur Ausscheidung gebrachte Ueberschuß unzerfetzt gebliebenen

---

1) Es scheint mir dieser nach A u b e r t's Angaben berechnete Caffeingehalt doch vielleicht zu niedrig angesetzt. Guter Cuba- oder Java-Kaffee, welche wol in den meisten Haushaltungen im Gebrauch sind, besitzen einen Caffeingehalt von 1,75 bis 2,0 (nach Weyrich Java sogar bis 2,2 %). Es würden dann — den Procentsatz von 1,75 angenommen — 34 grm. etwa 0,59 grm. Caffein enthalten. Davon käme allerdings der durch das Rösten bedingte Verlust in Abzug, der nach A u b e r t selbst bei übermäßig starkem Brennen nur gering ist. Setzen wir diese Verlustquote sogar =  $\frac{1}{4}$  der gesammten Caffeinmenge, so würden doch noch immer 0,44 grm. Caffein restiren. Damit wäre das Auftreten des Alkaloids auch in diesem Falle ohne weiteres verständlich.

Caffeins könnte erst secundär auf seinem Wege durch die Nieren (vielleicht durch eine schon längst behauptete directe Einwirkung auf dieselben) die Harnproduction vermehren. Doch auf die physiologischen Wirkungen des Caffeins näher einzugehen, liegt meinem Thema zu fern, und ich wollte nur durch obige Auseinandersetzung eine Erklärung dieser, wie mir scheint, höchst auffallenden Erscheinung zu geben versuchen.

**Versuch III.** Decoct von  $\frac{1}{20}$  ruff  $\bar{H} = 20,5$  grm. = 0,13 Caffein. Der Harn der ersten 6 Stunden (500 ccm.) läßt auch nicht eine Spur Caffein erkennen.

#### 4. Nachweis des Caffeins nach Theegenuss.

**Versuch I.** 10 grm. schwarzen Thees mit einem Procentgehalt von cc. 2,0 % Caffein (nach den Untersuchungen von Weyrich <sup>1)</sup>) wurden  $\frac{1}{4}$  Stunde mit cc. 8 Glas kochenden Wassers infundirt und der Aufguß im Laufe von 3 Stunden getrunken. Die genossene Menge entspricht also einem Gehalt von 0,2 grm. Caffein. Der Harn der ersten 6 Stunden (1350 ccm.) zeigt neben schönen KrySTALLNadeln auch starke Reactionen.

• **Versuch II.** 5 grm. derselben Theesorte, also = 0,1 Caffein mit 5 Glas kochenden Wassers  $\frac{1}{4}$  Stunde infundirt, wird im Laufe von 2 Stunden getrunken. Auch hier läßt sich im Harn der ersten 6 Stunden (1000 ccm.) Caffein mikroskopisch wie chemisch sehr schön nachweisen.

In beiden Fällen dürfte wohl die durch starke Wasserzufuhr beträchtlich gesteigerte Diurese den Grund für das Auftreten des Caffeins im Harn abgeben.

---

1) Weyrich: Ein Beitrag zur Chemie des Thees und Kaffees. Inaug.-Diss. Dorpat 1872.

**Versuch III.** 2,5 grm. Thee (also = 0,05 grm. Caffein) werden mit 2 Glas kochenden Waffers  $\frac{1}{4}$  Stunde infundirt. Im Harn der ersten 6 Stunden (460 ccm.) ist keine Spur Caffein, auch nicht durch das Mikroskop, nachweisbar.

## Refumé.

Fasse ich die gewonnenen Resultate zusammen, so habe ich durch meine Versuche constatiren können,

1. das das Caffein vom ganzen Magendarmkanal aus und zwar vollständig und rasch zur Resorption gelangt,

2. das das in medicinalen Gaben gereichte Caffein zum grössten Theil im Organismus zersetzt wird, d. h. als solches im Harn nicht mehr nachzuweisen ist.

3. Diese Zersetzung ist bei kleinen Gaben eine vollständige und erst bei Einfuhr grösserer Mengen, wie 0,5 grm bei einem erwachsenen Menschen<sup>1)</sup>, passirt ein geringer Theil unverändert den Körper und ist im Harn mit Leichtigkeit nach der Dragendorff'schen Methode nachzuweisen.

4. Eine grosse Rolle bei der Caffeinausscheidung spielt ferner die Diurese, indem durch künstliche Steigerung derselben auch bei einer geringeren Dosis das Caffein unzersetzt im Harn auftreten kann, allerdings nur bis zu einer gewissen Grenze, denn nach Einnahme von 0,05 grm. Caffein konnte ich trotz starker Harnproduction (1350 ccm. in 4 Stunden) kein Caffein im Harn nachweisen.

5. Die Ausscheidung des unzersetzt gebliebenen Caff.

---

1) Das Verhältniss dieser Caffeinmenge zum Körpergewicht stellte sich bei mir (55 Kgrm.) = 1 : 110000 heraus, bei der Katze (bei welcher die Ausscheidung des Alkaloids bei 0,03 grm. eintrat) = 1 : 103000.

ist eine rasche, beginnt schon in den ersten Stunden, erreicht zwischen der 3. und 6. ihr Maximum, um bis zur 9. Stunde so gut wie beendet zu sein.

6. Bei subcutaner Application wird das Caffein ebenfalls zum größten Theil zersetzt. Die Ausscheidung des unzeretzten Restes durch die Nieren tritt ungefähr bei denselben Gaben ein, wie bei innerer Darreichung, selbstverständlich wenn letztere nicht mit Einnahme größerer Flüssigkeitsmengen verbunden ist.

7. Beim gewöhnlichen Thee- und Kaffeegenuss wird kein unzeretztes Caffein ausgeschieden. Erst wenn derselbe das gewöhnliche Maf überschreitet, bleibt — sei es dafs der Caffeingehalt die entsprechende Höhe erreicht hat, sei es dafs die Diuresis gesteigert wird — ein geringer Theil des Caffeins unzeretzt und ist im Harne nachzuweisen.

## Theobromin.

Die einzige Arbeit über den Nachweis des Theobromins im Thierkörper, die bisher in der Literatur vorlag, war von A. Mitscherlich<sup>1)</sup>. Er konnte das Vorhandensein desselben im Harn und Magen seiner Versuchsthiere constatiren und zwar bediente er sich zur Gewinnung des Alkaloids folgender Methode.

Nachdem der Harn mit Salzsäure angeäuert worden, wurde er filtrirt und das Filtrat durch eine mit Salpetersäure angeäuerte Lösung von phosphormolybdänsaurem Natron gefällt. Darauf der Niederschlag mit einer Lösung von Baryterde stark alkalisch gemacht, erwärmt, filtrirt und eingedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen und nach gefchehener Filtration wiederum eingedampft. Aus dem Verdampfungsrückstande wurde das Theobromin krystallinisch erhalten, indem man es in einem Tropfen Salzsäure löste und durch Ammoniak fällte. Auch im Magen konnte Mitscherlich das Theobromin wiederfinden. Er begnügte sich bei der Identificirung des Alkaloids in Ermangelung einer Farbenreaction eben mit dem mikroskopischen Befunde (Die Murexidreaction wurde von Schwarzenbach erst einige Jahre später angegeben).

---

1) A. Mitscherlich: der Cacao und die Chokolade, Berl. 1859.

### I. Forensisch-chemischer Nachweis.

Entsprechend dem Untersuchungsgange, den ich beim Caffein eingeschlagen hatte, suchte ich auch hier vor allen Dingen festzustellen, in welche der verschiedenen Ausschüttelungsflüssigkeiten das Theobromin am leichtesten oder überhaupt übergeht, so daß es dadurch isolirt und dann als solches nachgewiesen werden kann. Es wurden demnach zu 40 ccm. Wasser 10 ccm. einer wässrigen Theobrominlösung von 0,5‰ (also 0,005 grm.) eines von Merk bezogenen Präparats hinzugefügt und nach geschehener Ansäuerung successive mit Petroleumäther, Benzin und Chloroform ausgeschüttelt. Die Verdunstungsrückstände der Ausschüttelungsflüssigkeiten ergaben folgenden Befund. Benzin und Petroleumäther hatten keine Spur Theobromin aufgenommen, wohl aber war das Alkaloid in das Chloroform übergegangen. Der mit einer zweiten, aber durch Zusatz von Ammoniak alkalisch gemachten Mischung angestellte Versuch ergab in allen 3 Portionen ein vollkommen negatives Resultat. Es war somit festgestellt, daß das Theobromin nur vom Chloroform und zwar ausschließlich aus saurer, nicht aus alkalischer Lösung aufgenommen wird. Es documentirt sich auch hierin die Verschiedenheit der chemischen Constitution beider Substanzen, indem das Caffein durch das Hinzukommen der Methylgruppe einen mehr basischen Charakter erhalten hat, während das Theobromin einen mehr sauren Charakter zeigt.

Zur Feststellung der Identität bediente ich mich genau derselben Reactionen, wie ich sie beim Caffein beschrieben habe, namentlich der Sublimatverbindung und der Murexidreaction, die ja unter vollständig analogen Verhältnissen und Bedingungen zu Stande kommen, nur mit dem Unterschiede, daß man behufs Feststellung der Sublimatreaction wegen der Schwerlöslichkeit des Theobromins in Wasser, sich besser

des Alkohols bedient, und zwar indem man denselben etwas erwärmt. Uebrigens fand ich, daß auch das Caffeinquackfilber, wenigstens bei den Ausschüttelungen der thierischen Organe und Flüssigkeiten, aus alkoholischer Lösung besser und regelmässiger krySTALLISIRT, als aus wässriger. Beide Verbindungen, das Caffein- wie das Theobrominquackfilber bieten sehr viel Uebereinstimmendes und sind unter dem Mikroskope kaum von einander zu unterscheiden. Der mikroskopische Nachweis des Alkaloids selbst kann beim Theobromin kaum in Betracht kommen, da dasselbe in vollständigem Gegensatz zu Caffein schwer und meistens undeutlich krySTALLISIRT. Was endlich die Murexidreaction anlangt, so verweise ich auf die ausführliche Besprechung derselben beim Caffein.

Eines sehr wichtigen Umstandes möchte ich aber noch Erwähnung thun, der allerdings schon früher gelegentlich von Prof. Dragendorff<sup>1)</sup> mitgetheilt worden ist. Es ist dies nämlich die Eigenthümlichkeit des Theobromins, aus der Chloroformauschüttelung durch Waschen derselben mit destillirtem Wasser in letzteres wieder überzugehen, trotz der schweren Löslichkeit des Alkaloids in Wasser (1 Th. Theobr. löst sich erst in 1600 Th. Wasser von 17°<sup>2)</sup>). Es ist die Kenntniß dieses Umstandes von größter Wichtigkeit, da die Chloroformauschüttelungen nach der Dragendorff'schen Methode der mit den Alkaloiden aufgenommenen Verunreinigungen wegen, noch einmal mit Wasser geschüttelt zu werden pflegen. Dies eigenthümliche Verhalten einiger Alkaloide wurde zuerst von Gräbner<sup>3)</sup> bei den Ptomainen

1) Dragendorff: Beiträge zur gerichtlichen Chemie. Pharm. Ztschr. f. Russland. Jg. 1882.

2) Dragendorff: Archiv der Pharm. B. 10, Heft I. 1878.

3) Gräbner: Beiträge zur Kenntniß der Ptomaine. Inaugur.-Diss. Dorpat 1882.

constatirt, und Prof. Dragendorff liefs in seinem Laboratorium eine Reihe anderer Alkaloide darauf hin untersuchen. Das Resultat war folgendes.

Bei 5 maligem Durchschütteln mit dem 4—5 fachen Volumen Wasser liefsen sich zum grofsen Theil auswaschen:

1. Aus der sauren Benzinausfchüttelung Digitalin und Caffein.

2. Aus der sauren Chloroformausfchüttelung: Colchicin, Theobromin, Narcein und Pikrotoxin.

3. Aus alkalischer Lösung war in der Petroleumaetherausfchüttelung bei ähnlicher Behandlung nicht mehr nachzuweisen: Strychnin, Veratrin, Emetin und Brucin.

Wie ich jedoch Gelegenheit hatte mich zu überzeugen, bedarf es beim Theobromin gar nicht eines so energifchen 5 maligen Auswaschens, denn schon nach einmaligem Durchschütteln mit Wasser, geht bei Weitem der grösste Theil des Alkaloids in letzteres über. Auch der Versuch, an Stelle des einfachen Wassers angeäuertes, behufs Reinigung des Chloroforms zu substituiren, musste als ebenfo unzweckmäfsig aufgegeben werden.

Da natürlicherweise das Zustandekommen der Sublimat- und Murexidreaction in der sauren Chloroformausfchüttelung nur dann für das Vorhandensein des Theobromins wirklich beweifend sein kann, wenn in der vorhergegangenen Benzinausfchüttelung die Abwesenheit von Caffein constatirt war, so musste man einen Weg suchen, um bei etwaigem Verdacht auf Theobromingehalt und gleichzeitigem Nachweis von Caffein in der Benzinausfchüttelung beide Alkaloide von einander trennen zu können. Apriori scheint es natürlich das etwa vorhandene Caffein durch Benzin, in welches Theobromin ja gar nicht übergeht, vollkommen zu entfernen und letzteres schliesslich durch Chloroform zu gewinnen.

Doch zeigte sich dieser Weg bei genauerer Prüfung als sehr umständlich, indem nach 3maligem Ausschütteln mit Benzin (bei einem Zusatz von 0,005 grm. Caff. zu 50 ccm. Wasser) noch eine genügende Menge Caffein zurückblieb und in der fauren Chloroformausschüttelung bequem durch die bekannten Reactionen nachgewiesen werden konnte. Ich gab deshalb den Versuch auf, das Caffein durch Benzin vollkommen zu erschöpfen und schlug folgenden Weg ein. Nachdem ich zu 50 ccm. Wasser je 0,005 grm. Caff. und Theobr. in wässriger Lösung hinzugesetzt und die Mischung mit etwas Ammoniak alkalisch gemacht hatte, schüttelte ich dieselbe 3 mal mit Chloroform aus, das vierte mal erst nach vorhergegangener Anfäuerung mit verdünnter Schwefelsäure. Die erste Portion gab nun eine intensive Murexidreaction, die zweite eine deutliche, die dritte absolut gar keine Reaction, auch war mikroskopisch keine Spur von Caffeinnadeln sichtbar. Die vierte dagegen zeigte eine starke Murexidreaction — wieder auch nur ohne eine Andeutung von KrySTALLNADeln.

Ich würde also auf Grund dieser Resultate zur Trennung beider Alkaloide vorschlagen, zuerst nach Zusatz von Ammoniak zweimal mit Chloroform auszuschütteln, das dritte mal erst nach vorangegangener Anfäuerung mit verdünnter Schwefelsäure.

### Nachweis im Harn, Blut und Speisebrei.

Es werden zu den beim Caffein angegebenen Mengen die entsprechenden Quantitäten Theobromin, aber der starken Verdünnung wegen nicht in Lösung, sondern in Pulverform mit Zucker gemischt hinzugesetzt. Nach Anfäuerung mit verdünnter Schwefelsäure zuerst behufs Entfernung möglichst vieler Verunreinigungen mit Benzin, dann erst mit Chlo-

roform ausgefchüttelt, letzteres, ohne es zu waschen, filtrirt, das Filtrat der freiwilligen Verdunstung überlassen und der Verdunstungsrückstand auf Theobromin untersucht. Urin und Speisefrei gaben in allen 3 Portionen sowohl die Sublimat- wie die Murexidreaction, die Blutproben nur in den beiden ersten Portionen, während die dritte bei einem Gehalt von 0,001 grm. ein negatives Resultat gab.

### Vorversuche mit faulenden Flüssigkeiten.

In allen künstlichen Gemengen von Urin, Blut und Speisefrei mit Theobromin, liefs sich letzteres noch nach 6 Wochen ebenso gut wie in den frischen nachweisen.

Bei der Ausschüttelung des Blutes war hierbei eine auffallende Röthung des Benzins, in geringerem Grade auch des Chloroforms bemerkbar. Das Alkaloid selbst oder ein etwaiges Zeretzungsproduct konnte ich in der Benzinausschüttelung aber nicht nachweisen. Möglicherweise handelte es sich hier um die Bildung von Alloxan, welches ja auch als Derivat aus dem Theobromin erhalten werden kann, und das bei Gegenwart auch nur geringer Mengen Ammoniak in der Luft eine röthliche Färbung anzunehmen pflegt. Ich möchte hier gleich anticipirend bemerken, dafs ich diese Färbung der Chloroformausschüttelungen, seitdem ich darauf achtete, regelmäfsig im Harn nach Theobromingenufs gefunden habe. In den meisten Fällen theilte sich auch das Benzin an dieser Färbung, und zwar ging dieselbe bei längerem Stehn an der Luft im Filter in schmutzig gelb über, namentlich färbte sich der Rand des letzteren mit der Zeit stark gelb.

## Thierversuche.

**Versuch I.** Ein Kater von 3100 grm. erhält 0,4 grm. Theobr. in Wasser suspendirt durch die Schlundsonde. Sechs Stunden nach der Eingabe wurde das Thier strangulirt.

Die Blase enthielt 55 ccm. eines sehr klaren Harns, dessen Untersuchung nach der oben angegebenen Methode eigenthümliche, sehr regelmässig gebildete, sternförmige Krytalle ergab, wie ich sie weder beim Verdunsten einer reinen Theobrominlösung erhalten, noch auch später wieder im Harn finden konnte; auch bei der Untersuchung der Organe habe ich vergebens darnach gesucht; ebenso wenig finde ich sie bei A. Mitscherlich <sup>1)</sup>, der die verschiedenen Formen, unter denen das Theobromin aus den angewandten Lösungsmitteln krytallisirt, ausführlich beschreibt und abbildet, angegeben. Anfangs war ich daher geneigt, dieses nicht für reines Theobromin, sondern für eine Verbindung, die dasselbe im Organismus eingegangen, zu halten, und untersuchte die Benzinausfällung in der Idee, dort vielleicht diese Krytalle ebenfalls zu finden; der Befund war jedoch ein negativer. Ferner gaben sie genau dieselben Reactionen wie das gewöhnliche Theobromin, auch unterschied sich die Sublimatverbindung derselben nicht im Mindesten von den Krytallkugeln des Quecksilbertheobromins. Desgleichen schwanden sie beim Auswaschen des Chloroforms mit Wasser mit Hinterlassung undeutlich krytallinischer Massen, die eine bedeutend schwächere Murexidreaction gaben als die aus ungereinigtem Chloroform. Uebrigens muß ich bemerken, daß ich diese Krytallform nur bei rascher Verdunstung des Chloroforms auf dem Trockenofen erhalten

---

1) A. Mitscherlich l. c.

konnte, während dieselbe Chloroformausschüttelung, später bei gewöhnlicher Zimmertemperatur verdunstet, nur das geläufige Bild des undeutlich krySTALLINISCHEN Theobromins zeigte. Da ich endlich auch späterhin stets nur unzeretztes, unverändertes Theobromin im Harn wiederfinden konnte, so handelte es sich auch in diesem Falle wol nur um einfaches Theobromin, und die erwähnte KrySTALLFORM war vielleicht nur bedingt durch besondere Reinheit bei gehöriger Concentration.

Untersucht wurden ferner: Blut, Leber und Magen, die alle 3 eine intensive Murexidreaction neben schönen KrySTALLen der Sublimatverbindung gaben. Von den anderen Organen lieferten noch die Nieren einen positiven Befund, wenn auch die Reactionen sehr schwach ausfielen. Im ganzen Darm, ebenso wie in der Milz war dagegen kein Theobromin nachzuweisen.

**Versuch II.** Eine Katze von 2400 grm. erhält 0,2 grm. Theobr. durch die Schlundsonde und wird nach 3 Stunden strangulirt.

Das Ergebnis der Analyse war folgendes:

Der in der Blase enthaltene Harn (35 ccm.) gab alle Reactionen des Theobromins, aber ohne die oben beschriebenen, sternförmigen KrySTALLe zu zeigen. Deutlich nachzuweisen war ferner das Theobromin im Magen, Blut und in der Leber, nicht nachzuweisen im Dün- und Dickdarm. Die Milz wurde nicht der Untersuchung unterworfen.

**Versuch III.** Ein Kater von 3500 grm. erhält 0,5 grm. Theobr. durch die Schlundsonde und wird nach 6 Stunden strangulirt.

Die Organe werden (wie bei dem entsprechenden Versuch mit Caffein) erst nach 6 Wochen untersucht.

Die Analyse ergab folgendes Resultat:

Intensive Reactionen gaben: Blase (mit 50 ccm. Harn) und Dünndarm;  
 sehr deutliche: Blut und Magen,  
 einen negativen Befund: Leber, Niere, Milz und Dickdarm.

## 2. Resorption und Ausscheidung des Theobromins.

### a, bei Menschen.

Durch die vorangegangenen Versuche mit Caffein mit dem Einfluss der Diurese auf die Ausscheidung dieses Alkaloids bekannt gemacht, habe ich auch bei allen nachstehenden Versuchen auf die Zufuhr von Flüssigkeiten sehr genau geachtet.

**Versuch I.** Nach Einnahme von 0,2 grm. Theobromin in einer Gelatinekapfel konnte ich in meiner 24-stündigen Harnmenge (900 ccm.) das Alkaloid nicht nachweisen.

**Versuch II.** Wohl aber erhielt ich bei einer Dosis von 0,3 grm. Theobr. im Harn der ersten 12 Stunden (600 ccm.) sowohl Sublimatkugeln, wie eine schwache aber immerhin ganz deutliche Murexidreaction.

**Versuch III.** Um aber besser als es bei dieser kleinen Gabe möglich gewesen wäre die Schnelligkeit der Ausscheidung eruiern zu können, nahm ich 0,5 grm Theobr. ebenfalls als Einzeldosis, ohne jedoch — im Gegensatz zu dem analogen Caffeinversuche — auch nur eine Spur von Unbehagen zu verspüren. Der Harn der ersten 12 Stunden wurde gefammelt und in 3-stündlichen Intervallen untersucht:

Es ergab

die I. Portion (190 ccm.)	eine eben sichtb. Murexidreaction
„ II. „ (125 „ )	„ starke „
III. „ (250 „ )	„ intensive „
IV. „ (110 „ )	„ deutliche „

der Harn der nächsten 12 Stunden (325 ccm.)	eine deutliche Murexidreaction
„ „ 6 „ (250 „ )	eine schwache Murexidreaction
„ „ 6 „ (300 „ )	kaum sichtbare Murexidreaction
„ „ 12 „ (500 „ )	kaum sichtbare Murexidreaction
„ „ 6 „ (275 „ )	gar keine Murexidreaction

Es war also in den ersten 48 Stunden alles ausgechieden.

**Versuch IV.** Zur Controlle veranlafte ich einen Commilitonen dieselbe Dosis Theobromin (0,5 grm.) einzunehmen. Der Harn der ersten 12 Stunden wurde in gleichen Zeiträumen wie im vorigen Versuch untersucht und ergab Folgendes:

In der I. Portion (240 ccm.) eine eben sichtbare Reaction.

„ II. „ (140 „ )	„ starke „
„ III. „ (250 „ )	„ starke „
„ IV. „ (215 „ )	„ deutliche „

Der Harn d. nächsten 12 Stund. (520 ccm.) deutliche „

„ „ 12 „ (900 „ )	„ sehr schwache R.
-------------------	--------------------

36 Stunden nach der Einnahme war kein Theobromin mehr nachzuweisen.

**Versuch V.** Bei einem zweiten Commilitonen untersuchte ich den Harn nach der gleichen Gabe Theobromin (0,5 grm.) aber nach je 2 Stunden. Es gab

die I. Portion (170 ccm.)	eine schwache Reaction
„ II. „ (150 „ )	„ intensive „
„ III. „ (270 „ )	„ intensive „
„ IV. „ (200 „ )	„ starke „
„ V. „ (— — )	„ sehr deutliche „

In dem nach 48 Stunden gelassenen Harn, liefs sich kein Theobromin mehr nachweisen.

**Versuch VI.** Um nun zu eruiren, ob diese Abweichung in der Ausscheidung des Theobromins von der des Caffeins nur allein auf die verschiedene Löslichkeit beider Alkaloide zurückzuführen ist, oder ob vielleicht noch andere Factoren hierbei in Betracht kommen, löste ich 0,5 grm. Theobromin in 300 ccm. Wasser von 100° und trank die Lösung, nachdem sie bis auf 55° abgekühlt war (wobei das Theobromin noch vollständig in Lösung blieb). Es zeigte der Harn der ersten 9 Stunden (550 ccm.) eine intensive Reaction

„	nächst.	3	„	(100	„	)	starke	„
„	„	12	„	—	—		kaum wahrn.	„

**Versuch VII.** Conform den Versuchen, die ich mit Caffein angestellt, prüfte ich auch beim Theobromin den Einfluß, den eine gesteigerte Diurese möglicherweise auf die Ausscheidung desselben haben könnte. Nach Einnahme von 0,2 grm. Theobr. (einer Dosis, welche mir früher — Versuch I — einen vollständig negativen Befund gegeben hatte) consumirte ich innerhalb der ersten Stunden cc. 1 Liter Bier. Ich erhielt im Harn der ersten 6 Stunden, der nicht weniger als 1500 ccm. betrug, eine intensive Murexidreaction. Also auch hier eine deutliche Abhängigkeit von der Gröfse der Diurese.

**Versuch VIII.** Während der Dauer nicht nur der Caffein- sondern auch der Theobrominversuche wurde der Kaffee- und Theegenuss streng gemieden; um aber zu entscheiden, ob in der That das eine Alkaloid die Zerfetzung resp. Ausscheidung des anderen zu modificiren im Stande ist, nahm ich Caffein und Theobromin zu je 0,2 grm. in einer Gelatinekapfel. Der Harn der ersten 9 Stunden (1000 ccm.) wurde zuerst nach gefchehener Anfäuerung mit Petroleumäther, dann nach Zusatz von Ammoniak, mit Benzin aus-

geschüttelt. Der Benzinrückstand auf Caffein untersucht gab einen vollkommen negativen Befund. Ich hatte die Absicht, falls sich in der Benzinausfällung Caffein hätte nachweisen lassen, dieses, gemäß meinen früheren Auseinandersetzungen, durch Chloroform zu entfernen. In diesem Falle konnte ich also direct zur sauren Chloroformausschüttelung übergehen. Aber auch in dieser war kein Alkaloid nachzuweisen. Auffallend war bei diesem Versuch die verhältnißmäßig starke Harnproduction (1000 ccm. in 9 Stunden.) Trotzdem hatte ich nichts zu mir genommen als ein Glas Milch. Die Harnmenge ist so groß, wie ich sie nur nach Einnahme von 0,5 grm Caffein erhalten hatte und erscheint um so auffallender, als keins der beiden Alkaloide im Harn zur Elimination gelangte. Doch bedürfte es selbstverständlich noch einer ganzen Reihe ähnlicher Versuche, um mit einiger Sicherheit Schlüsse nach dieser Richtung hin ziehen zu können.

Bewiesen wird aber durch diesen Versuch, daß nicht beim Durchgang des Caffeins durch den Körper dieses durch Abspaltung von Methyl zu Theobromin geworden, welches bei meinen früheren Versuchen nicht gefunden werden konnte, weil ich saure Ausschüttelungen mit Chloroform bei der Analyse des Caffeinharnes vermied.

#### b. bei Thieren.

**Versuch I.** Eine Katze von 3000 grm. erhält 0,1 grm. Theobr. in Pulverform der Nahrung beigemischt.

Der in der Nacht etwa 15 - 18 Stunden nach der Eingabe gelassene Harn (50 ccm.) giebt eine starke Murexidreaction. Um 10 Uhr morgens (Portion II) und 8 Uhr abends (Portion III) wird ebenfalls Harn erhalten.

Portion II giebt eine deutliche Reaction

„ III „ „ sehr schwache „

In den Faeces der ersten 24 Stunden konnte kein Theobromin constatirt werden.

**Versuch II.** Eine Katze von 3200 grm. erhält 0,05 grm. Theobromin in Pulverform der Nahrung beigemischt und wird auf Trockendiät gesetzt. Der Harn der ersten 24 Stunden ließ kein Theobromin erkennen.

**Versuch III.** Dieselbe Katze erhält die gleiche Dosis (0,05 grm.) mit der Schlundsonde in cc. 50 ccm. Wasser suspendirt und als Nahrung ausschließlich Milch. Der Harn der ersten 6 Stunden gab eine schwache aber immerhin ganz deutliche Murexidreaction.

## Refumé.

Blicken wir auf die Resultate vorstehender Untersuchungen betreffs der Resorption resp. Ausscheidung des Theobromins zurück, so haben wir im Wesentlichen folgende Thatfachen constatiren können.

1. Das Theobromin wird nach der Aufnahme vom Magendarmkanal aus im Organismus zum größten Theil, wenn auch in etwas geringerem Grade als das Caffein zerfetzt.

2. Diese Zerfetzung ist beim erwachsenen Menschen bei Gaben unter 0,3 grm. eine vollständige; überschreitet die Dosis aber diese Grenze, so wird ein Theil des Alkaloids unverändert ausgeschieden und ist als solches im Harne nachzuweisen.

3. Auch bei der Ausscheidung des Theobromins spielt die Diurese eine große Rolle.

4. Die Ausscheidung des unzerfetzt gebliebenen Theobromins beginnt bereits in den ersten Stunden nach der Einnahme, erreicht ihren Höhepunct zwischen der 3. und 9. Stunde, ist aber frühestens nach 36 Stunden vollkommen beendet.

5. Die Differenz in der Gröfse der Zerfetzung resp. Ausfcheidung zwischen dem Theobromin und Caffein beruht hauptfächlich aber nicht ausschließlic in den verschiedenen Löslichkeitsverhältniffen beider Subftanzen.

6. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Alkaloide fcheint die Zerfetzung des einen im Organismus durch das andere nicht beeinflufst zu werden.

## Morphin.

Nachstehende Untersuchungen über den Nachweis des Morphins im Harn verdanken ihre Entstehung den Arbeiten von Vogt (1875), Bornträger (1880), Landsberg (1880), Burkart (1882) und Eliassow (1882), welche die durch Kauzmann-Drägendorff (1868) gewonnenen diesbezüglichen positiven Resultate in bedenklicher Weise zu erschüttern versuchten. Bevor ich aber auf diese Arbeiten näher eingehe, sei es mir gestattet, noch in Kürze zu recapituliren, daß Kauzmann <sup>1)</sup> in seinen Thierversuchen bis zu einer Dosis von 0,03 grm. Morph. sulf. (sowohl bei innerer wie bei subcutaner Darreichung) das Alkaloid im Harn nachzuweisen im Stande war. Die gleichen Resultate erhielt er auch bei Patienten bis zu einer Gabe von 0,01 grm.

Die einzige Arbeit, welche diese von Kauzmann gewonnenen Resultate bestätigt, ist die von Prof. Marmé in Göttingen <sup>2)</sup>. Er bediente sich im wesentlichen derselben Ausschüttelungsmethode und kommt zu dem Schluß, daß

1) bei kleinen Thieren, wie Hunden, Katzen, Kaninchen u. s. w. Morphin im Harn mit Sicherheit nachzuweisen ist, sogar bei einer Dosis von 0,01 bis 0,015 grm.,

2) auch im Menschenharn, (aber nur wenn die Morphinmenge die Höhe von 0,1 grm. erreicht) das Alkaloid mit gleicher Sicherheit wiederzufinden ist, und endlich

---

1) Th. Kauzmann. Beiträge f. d. gerichtl.-chem. Nachweis des Morph. u. s. w. Inaug.-Diss. Dorpat 1868.

2) Deutsche medic. Wochenschrift Nr. 14. 1883.

3) dafs dieser Nachweis auch bei chronischem Morphin-gebrauch gelingt.

Da nun seit dem Erscheinen der Kauzmann'schen Arbeit die Zahl derjenigen, welche seine Resultate oder deren richtige Deutung stark bezweifelten, bedeutend angewachsen war, veranlafste mich Prof. Dragendorff noch einige Controllversuche anzustellen und an eine kritische Bearbeitung des vorhandenen Materials zu gehn.

Die Frage nach der Ausscheidung unzersetzten Morphins durch den Harn hat ja nicht allein ein rein theoretisches Interesse, sondern ist auch für den practischen Arzt von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Bei der ungeheuren Verbreitung, die der chronische Morphinismus oder die Morphiumsucht bereits gefunden und bei den grossen Schwierigkeiten, die der Arzt beim Ankämpfen dagegen zu überwinden hat, mufs es von grossem Werthe sein, ein sicheres Mittel in der Hand zu haben, welches die Angaben und das Verhalten solcher Patienten zu controlliren gestattet. Es ist ja nur zu sehr bekannt, mit welcher raffinirten Schlaueheit manche dieser Unglücklichen, den sie behandelnden Arzt zu hintergehn und sich immer wieder das ihnen unentbehrlich gewordene Narcoticum zu verschaffen verstehen. In einem solchen Falle wäre die Möglichkeit, das Morphin im Harn nachweisen zu können, doch gewifs von grosser practischer Bedeutung -- und glücklicherweise ist dieses auch, trotz der grossen Anzahl entgegengesetzter Behauptungen, immer möglich.

Von diesem eben dargelegten Gesichtspuncte ausgehend und in der Meinung, es könnten doch die durch die oben citirten Arbeiten angeregten Zweifel, zum Theil wenigstens, begründet sein, stellte ich mir zunächst folgende Frage, deren Beantwortung ja dem eben geäufserten Bedürfnisse vollkommen genügt hätte:

Läfst sich im Harn solcher Individuen, die Morphinum per os oder subcutan erhalten haben, mit Amylalkohol eine Substanz isoliren, welche die Reactionen des Morphins besitzt und namentlich mit dem Fröhde'schen Reagens die bekannte violette Färbung giebt?

Nachdem ich mich zunächst überzeugt hatte, das letztere Reaction selbst bei starker Verunreinigung des betreffenden Präparats mit Harnstoff und anderen Harnbestandtheilen sehr schön zu Stande kommen kann, suchte ich auf dem einfachsten und kürzesten Wege zum Ziele zu gelangen, mit Vermeidung aller jener Manipulationen, die eine Zersetzung des Alkaloids möglicherweise nach sich ziehen könnten, und mit Vernachlässigung aller sog. Reinigungsmethoden, die mit den Verunreinigungen zugleich auch einen guten Theil des vorhandenen Morphins zu entfernen im Stande sind. Das mir von Prof. Dragendorff zu diesem Zweck vorgeschlagene Verfahren war folgendes:

Ohne den zu untersuchenden Urin auf ein geringeres Volumen einzudampfen, wurde derselbe, so wie er war, nach Anfäuerung mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1:8) mit  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{5}$  des Volumens Amylalkohol 5 Minuten geschüttelt. Nach Scheidung beider Flüssigkeiten in einer Bürette, wurde der Harn mit etwas Ammoniak alkalisch gemacht, und sofort mit den angegebenen Quantitäten Amylalkohol nochmals ausgeschüttelt. Nach abermaliger Trennung des Amylalkohols vom Harn, wurde ersterer auf Uhrschälchen verdunstet und der Verdunstungsrückstand mit dem Fröhde'schen Reagens behandelt<sup>1)</sup>.

---

1) Nach Beendigung meiner Versuche suchte ich zu ermitteln, ob und bis zu welchem Grade durch mehrmaliges Ausschütteln der sauren Lösung mit Amylalkohol die verunreinigenden Harnbestandtheile entfernt werden können, und ob dabei eine Einbusse an Mor-

Zunächst stellte ich fest, daß sich auf diese Weise das Morphin aus einer künstlichen Gemenge von 0,01 grm. Morph. pur. (in einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure gelöst) mit 300 ccm. Harn extrahiren und sehr schön nachweisen läßt.

Sodann ging ich zu Thierversuchen über.

Ich begann mit der kleinsten Menge, die Kauzmann bei seinen Versuchen angewandt hatte und brachte meinen Katzen 0,03; 0,02; 0,015 und 0,01 grm. Morph. muriat. subcutan sowohl wie per os (durch die Schlundsonde) bei. Stets hatte ich ein positives Resultat zu verzeichnen. Kein einziger dieser Versuche, deren ausführliche Beschreibung ich nach Angabe des von mir eingeschlagenen Weges wol unterlassen kann, fiel negativ aus.

Da es nun aber sehr wol möglich wäre, daß im Gegensatz hierzu bei länger fortgesetztem Gebrauch des Alkaloids letzteres gar nicht oder nur in so geringen Quantitäten zur Ausscheidung gelangt, die einen Nachweis desselben nicht gestatten, so untersuchte ich den Harn einiger an Morphinmgenuß gewöhnter Personen.

**Fall I** betraf eine alte Frau von cc. 60 Jahren, die seit 15 Jahren Morphinum gebrauchte. Das zur Zeit der Untersuchung per os genommene Quantum betrug 0,24 bis 0,36

---

phin zu befürchten ist. Ich schüttelte deshalb 3 künstliche Harnmorphinmischungen (von je 0,01 grm. Morph. purum in einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure gelöst zu 100 ccm. Harn, 1, 2 und 5 mal sauer mit Amylalkohol aus. Die letzte Portion zeigte unter dem Mikroskope Harnstoff nur noch in sehr geringer Menge. Dann wurde der Harn alkalisch gemacht und wieder mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Die Fröhde'sche Reaction war in allen 3 Portionen gleich intensiv, die Eisenchloridprobe dagegen, deren Gelingen bekanntlich von einer gewissen Reinheit des Präparats abhängig ist, war nach einmaliger Reinigung eben wahrnehmbar, bei der zweiten Portion sehr deutlich, bei der dritten intensiv. Ich kann somit, falls es sich eben nicht um Zeitersparniß handelt, ein mehrmaliges Ausschütteln der sauren Lösung mit Amylalkohol sehr empfehlen.

gram. Morph. acet. pro die. Die 12 bis 24 stündige Harnmenge wurde zu wiederholten Malen der Untersuchung unterworfen, stets mit positivem Erfolge.

**Fall 2.** Vom Harn eines Commilitonen, der im Gegensatz zu Eall 1 subcutane Injectionen anwandte und der in der Absicht sich das Gift allmählig zu entziehen von 1,5 gram. auf 0,48 gram. Morph. muriat. herabgegangen war, wurden 100 ccm. (d. h. cc.  $\frac{1}{12}$  des gesammten Tagesquantums) untersucht und ergaben wie im ersten Versuch eine prachttvolle Reaction.

**Fall 3.** Endlich untersuchte ich 90 ccm. Harn einer alten Frau, die in Folge eines chronischen Blasenleidens seit Jahren subcutane Injectionen von Morph. muriat. in täglichen Dosen von 0,024 gram. erhielt. Der Harn war einige Stunden nach der Injection entleert worden und gab in prägnantester Weise die Violettfärbung mit dem Fröhde'schen Reagens.

Ich muß noch ausdrücklich betonen, daß diese Fälle nicht etwa eine willkürliche Auswahl aus einer größeren Reihe, sondern überhaupt die einzigen sind, die ich benutzt habe, die aber im Verein mit den Resultaten Kauzmann's und Marmé's und weil ich bei den 3 Personen die Versuche wiederholt angestellt habe, mich unbedingt zu folgender Schlußfolgerung berechtigen:

Sowohl nach subcutaner wie innerer, einmaliger wie wiederholter Darreichung von Morphium, läßt sich selbst bei den kleinsten medicinalen Gaben ausnahmslos und mit Sicherheit durch Amylalkohol eine Substanz aus dem Harn isoliren, die durch das Fröhde'sche Reagens violett gefärbt wird.

Nach Bejahung meiner ersten Frage legte ich mir eine zweite zur Beantwortung vor. Ist diese Substanz in der That reines Morphin, oder vielleicht ein Zersetzungsproduct desselben, d. h. eine Verbindung, die sich beim Passiren des Alkaloïds durch den Körper gebildet hat?

Um dieses zu entscheiden, machte ich mich an die Prüfung der anderen für das Morphin festgestellten Reactionen. Es wurde zu diesem Zweck der Harn meiner beiden ersten Patienten benutzt und gab mir folgendes Resultat:

1. Die Hufemann'sche Reaction mit Schwefelsäure und Salpetersäure gelang sehr deutlich.

2. Auf Zusatz von Phosphormolybdänsäure entstand ein Niederschlag der durch conc. Schwefelsäure dunkelblau gefärbt wurde.

3. Der Alkaloidrückstand mit etwas Zucker gemischt färbte sich durch conc. Schwefelsäure roth.

4. Beim Zusetzen einer geringen Menge des fraglichen Amylalkoholrückstandes zu einer Lösung von jodsaurem Natron wurde Jod frei, welches mit Schwefelkohlenstoff geschüttelt, dieses schön roth färbte.

5. Salpetersaures Silberoxyd wurde sehr leicht reducirt.

6. In einer Lösung von Kaliumeiseneyanid und Eisenchlorid bewirkte das ausgeschüttelte Alkaloid sofort einen blauen Niederschlag.

7. Ein Tropfen Eisenchlorid <sup>1)</sup>, mit der fraglichen Substanz in Berührung gebracht, bewirkte eine deutlich blaue Färbung.

---

1) Nach Prof. Dragendorff gelingt die Eisenchloridreaction am besten, wenn man die trockene Substanz, ohne sie zu lösen oder in das salzsaure Salz überzuführen, mit einem Tropfen sehr verdünnter Eisenchloridlösung zusammen bringt.

Die einzige Morphinreaction, die mir ein negatives Resultat gab, ist die von Vitali angegebene mit arsensaurem Natron. Dieselbe besteht darin, dass, wenn man kleine Quantitäten Morph. pur, in einigen Tropfen conc. Schwefelsäure löst und nach Zusatz von etwas arsens. Natron erhitzt, die Lösung zuerst violett, dann hell bis dunkelgrün wird, nach Zusatz von Alkohol aber eine schön violette Färbung annimmt. Statt der grünen Farbe erhielt ich jedoch nur eine braun-

Den letzten, aber darum nicht unwesentlichsten Beweis dafür, daß es sich hier um Morphin und nicht um ein Zeretzungsproduct desselben handelt, entnehme ich der Arbeit Burkarts. Da ich gleich ausführlicher auf dieselbe zu sprechen kommen werde, sei hier nur soviel erwähnt, daß er mit den fraglichen Rückständen bei Thieren Vergiftungerscheinungen hervorrufen konnte, die genau dem Bilde der acuten Morphinintoxication entsprachen.

Trotzdem aber diese aus dem Harn isolirte Substanz, wie wir gesehen haben, alle Morphinreactionen theilt, und trotzdem sie dieselben Wirkungen zu erzeugen im Stande ist, gebe ich gern zu, daß ein unumstößlicher Beweis für die Identität beider einzig und allein durch die Elementaranalyse geliefert werden kann. Das aber, glaube ich, steht fest, daß die in neuerer Zeit laut gewordenen Zweifel bis jetzt jeder Berechtigung entbehren. Natürlich geht aus diesen Versuchen nicht im Mindesten hervor, daß die gesammte oder auch nur der größte Theil der eingenommenen Morphinmenge durch den Harn ausgeschieden wird.

Um nun zu eruiiren, wie groß dieser unzeretzte Theil ungefähr ist, suchte ich aus dem 24-stündigen Harnquantum des Commilitonen von Fall 2, der sich 0,48 grm. Morph. muriat. täglich injicirte, das Alkaloid durch mehrmaliges Schütteln mit Amylalkohol möglichst vollständig zu gewinnen. Nach Abdestillation des Amylalkohols bis auf cc. 1 Unze wurde der Rest verdampft, der Verdampfungsrückstand in etwas verdünnter Schwefelsäure gelöst, filtrirt und das

---

rothe, welche sich nicht durch Alkohol in violett verwandelte, doch gelang mir diese Reaction ebenso wenig bei dem aus künstlichen Harnmischungen angeschiedenen Morphin. Auch hier war genau derselbe braunrothe Farbenton vorherrschend, offenbar bedingt durch das Vorhandensein fremder Substanzen

Filtrat mit Ammoniak bis zur beginnenden Alkalescentz versetzt. Nach längerem Stehen bildete sich ein bräunlicher Niederschlag, der unter dem Mikroskope rhombische Tafeln erkennen liefs, und der die Reaction des Morphins gab. Die Quantität des Niederschlags aber war im Vergleich zur injicirten Menge eine sehr geringe zu nennen. Wenn nun andererseits als sicher festgestellt betrachtet werden kann, das stets, selbst bei kleinen Gaben, wie 0,01 grm. ein Theil unzersetzt bleibt, der den Nachweis des Gifts mit aller Schärfe gestattet, so ist dies Verhalten des Morphins sicherlich nicht ohne Weiteres verständlich.

Die Annahme, das in jedem Falle die eingenommene Morphinmenge sich sofort in zwei Portionen theilt, von denen die grössere eine Zerfetzung erleidet, die andere den Körper unverändert passirt, dürfte wol kaum als eine genügende Erklärung dieser Erscheinung gelten. Dagegen erscheint folgende Hypothese viel plausibler. Es wäre nämlich sehr wol denkbar, das die Hauptmenge des eingeführten Alkaloids in die Leber gelangt — bei innerer Darreichung durch die Pfortader, bei subcutaner durch die Leberarterie — und hier eine mehr weniger vollständige Umwandlung erleidet, während der im Harn zur Ausscheidung gelangende Antheil direct, ohne die Leber zu berühren, in die Blutbahn übergeht, um unverändert durch die Nieren wieder eliminirt zu werden.

---

Betrachten wir nun die Arbeiten genauer, die gegen jene von Kauzmann ermittelten Thatfachen ins Feld geführt worden sind. Man kann die Gegner der Kauzmann-Dringendorff'schen Anschauung sehr gut in 3 Gruppen theilen.

Zur ersten gehören diejenigen, welche sich zur Isolirung des Morphins aus dem Harn einer abweichenden Methode bedient haben.

Zur zweiten diejenigen, welche eine an sich sehr gute — nämlich die Otto-Dragendorff'sche — Methode anwandten, dieselbe aber nicht vollkommen beherrschten.

Zur dritten endlich als Unicum Burkart, der, obgleich seine Resultate de facto als eine wesentliche Stütze der Kauzmann-Dragendorff'schen Theorie zu betrachten sind, in Folge eines Irrthums von der Idee befangen ist, derselben den Todesstofs gegeben zu haben.

Fangen wir mit der letzten Arbeit an. Burkart glaubt sich am Schlufs seiner Untersuchungen zu der Annahme berechtigt, das „im Harn von Morphinisten das Morphinum unverändert als solches gar nicht, oder höchstens in verschwindenden Mengen, in Spuren ausgeschieden wird, und das an Stelle des in den Körper aufgenommenen Alkaloids im Harn eine Verbindung des Morphiums oder diejenige eines Morphinumrestes mit einer Substanz des Organismus erscheine. Dem entsprechend bringt zwar jene Verbindung, in passender Lösung einem Thier subcutan injicirt, ihrerseits in demselben die beschriebene der acuten Morphinumvergiftung ähnliche Erscheinungsreihe, aber sowohl durch die Fröhde'sche wie Hufemann'sche Reaction läst sich durchaus nicht darthun, das der Harn, aus welchem jene giftige Verbindung extrahirt werden kann, morphiumhaltig sei, weil eben jene im Organismus neu entstandene Substanz eine von Morphinum differente chemische Zusammensetzung hat.“

Zur Begründung seiner Ansicht führt Burkart Folgendes an. Er hat den Harn von 7 in seiner Anstalt behandelten Morphinisten untersucht und mit Ausnahme eines ein-

zigen Falles, wo der Harn stark icterisch war, in den Amylalkoholrückständen mit dem Fröhde'schen Reagens eine deutliche, bisweilen sogar „prachtvolle“ violette Färbung erhalten. Da aber diese nur eine roth-violette war, er aber eine blau-violette erwartete, konnte er sich mit dem Resultat nicht zufrieden geben. Und letztere d. h. die blau-violette Färbung glaubte Burkart erwarten zu müssen, weil er aus künstlichen Gemengen von Harn und Morphin, wobei er sich des Morph. muriat. bediente, seiner Angabe nach, eine solche blau-violette Färbung erhalten hatte. Wie dies möglich war, kann ich beim besten Willen nicht angeben. Das aber steht fest, das — wovon sich jeder mit Leichtigkeit überzeugen kann — das Fröhde'sche Reagens mit Morph. purum nicht eine blau-violette, sondern eine sehr ausgesprochen roth-violette Färbung giebt. Gerade das Auftreten eines blauen Farbtones müßte daher bedenkliche Zweifel erregen, ob man es in diesem Falle auch wirklich mit Morphin zu thun habe. Freilich färbt sich Morph. muriat. (welches B. allerdings bei seinen Vorversuchen angewandt) mit bezeichnetem Reagens sehr deutlich blau-violett, aber nachdem der Harn mit Ammoniak alkalisch gemacht worden (und anders kann man das Alkaloid nicht extrahiren), existirt selbstverständlich das salzsaure Salz als solches nicht mehr in der Lösung und der Amylalkohol-ausfällung derselben. Hier kann eben nur Morph. purum vorhanden sein. Ich habe sowohl Controllversuche mit Morph. muriat. wie mit Morph. pur. angestellt und in beiden Fällen nach der Ausfällung denselben roth-violetten Farbenton erhalten, wie ich ihn beim reinen Alkaloid gesehen, und den mir auch der Harn nach Morphiumgebrauch ausnahmslos gezeigt. Aber Dr. Burkart hält diese Substanz, die er mit Amylalkohol extrahiren

konnte, nicht einmal für ein Zersetzungsproduct oder eine Verbindung des Morphins, sondern für ganz unabhängig vom Alkaloid, für irgend einen anderen Harnbestandtheil. „Herr Dr. (med.) D.“, sagt Dr. Burkart „erhielt seit dem 25. Januar kein Morphinum (letzte Tagesdosis = 0,013 Morph. mur. per os.) und seit dem 27. Jan. kein Opium (letzte Tagesdosis = 0,05 Op. purum) mehr. Währenddem ihm successive das gewohnte Morphinquantum entzogen wurde, hatte er vom 7. bis 31. Jan.  $8\frac{1}{2}$   $\mathcal{B}$  an Körpergewicht verloren, überhaupt war der ganze Kurverlauf und das persönliche Verhalten des Kranken, während der Zeit seines Aufenthalts in der Anstalt der Art, daß ich die sichere Ueberzeugung gewonnen hatte, Herr Dr. D. sei in der Zeit vom 25. resp. 27. Jan. bis zu seiner Abreise (12. Febr.) nicht rückfällig geworden und habe heimlich kein Morph. oder Opium genommen“.

Von diesem Herrn untersuchte Burkart nun den in der Nacht vom 4. auf den 5. Februar gelassenen Harn und erhielt „eine prachtvoll roth-violette Färbung, so schön wie er dieselbe nur selten in anderen Versuchen zu beobachten Gelegenheit hatte.“ Da nun Herr Dr. D. unmöglich Morph. zu sich genommen haben konnte, denn dagegen sprach ja die ganze Art und Weise seines Auftretens, so schließt Burkart, der diesen Versuch als „ausschlaggebend“ bezeichnet, daß besagte Färbung vom Morph. unabhängig sein muß. Dabei sagt Burkart, der die Behandlung des chron. Morphinismus zu seiner Specialität erwählt, an anderer Stelle<sup>1)</sup>, daß derartige Kranke „kein Mittel scheuen, um die Befriedigung ihrer Leidenschaft zu erreichen, wenn

---

1) Burkart: Ueber Wesen u. Behandl. d. chron. Morphiniumvergift. Volkm. klin. Vorträge Nr. 237, p. 16.

sie sich unter Verhältnissen befinden, die dieser Befriedigung entgegen sind.“ Um jedenfalls auch hiefür einen Controllversuch angestellt zu haben, untersuchte ich gleichfalls Morphium freien Harn, aber Harn von Jemand, von dem ich nicht nur moralisch überzeugt war, sondern von dem ich positiv wufste, dafs er kein Morph. erhalten hatte, nämlich meinen eigenen, und konnte, wie erwartet, nicht eine Spur einer Violettfärbung mit dem Fröhde'schen Reagens constatiren.

Eine weitere Stütze für seine Ansicht, glaubt Burkart in dem Umfande gefunden zu haben, dafs es ihm gelang, „die Entwicklung der roth-violetten Farbe in Bezug auf Intensität zu hemmen, oder die Erscheinung derselben völlig zu hindern, wenn durch passende Umarbeitung des Rückstandes oder durch zutreffende Modification der Extractionsmethode eine grofse Reinheit der aus dem Harn isolirten Substanz erzielt wurde.“

Ja, wenn es in der That so wenig Schwierigkeiten verursacht, durch geeignete Manipulationen das thatfächlich vorhandene Alkaloid zum Verschwinden zu bringen, dann wird auch so mancher der negativ ausgefallenen Versuche erklärlich. Ich habe bei meinen Untersuchungen über das Theobromin gezeigt, dafs selbst ein einmaliges Ausschütteln des Chloroforms, in welches das Alkaloid übergegangen war, mit destillirtem Wasser (zum Zweck der Reinigung) oft vollkommen genügt, um das Theobromin so gut wie ganz zu entfernen. Sollte ich etwa mit Dr. Burkart schliessen, dafs, weil die Entfernung der fraglichen Substanz aus dem Chloroform eine so äufserst einfache und leichte Manipulation ist, dieselbe natürlich nicht Theobromin sein kann?

Endlich suchte Burkart aus den 24-stündigen Harnmengen von Patienten, die täglich grofse Mengen von Morph.

bekamen, das vermuthete Alkaloid zu isoliren, um es Thieren zu injiciren. Zur Controlle stellte er die analogen Versuche mit künstlichen Harnmengen von gleichem resp. Morphingehalt an. Schliesslich wurde, um eine etwaige Wirkung anderer Harnbestandtheile auszuschliessen, eine dritte Reihe morphiumfreier Harnportionen in gleicher Weise behandelt. Nach seinen früheren Erfahrungen glaubte B. nicht, ein positives Resultat zu erhalten, doch sollte sich diese Voraussetzung, wie er selbst sagt, als irrig erweisen. Es stellte sich nämlich heraus, dass es sehr gut gelingt „aus dem 24-stündigen Harnquantum (1400–1650 ccm.) von Morphinisten, welche 1,3–1,45 Morph. mur. täglich gewohnheitsgemäss injiciren, ebenso wie bei der künstlichen Harn-Morphiumlösung eine Substanz zu isoliren, deren wässrig saure Lösung, einem Hunde oder Kaninchen subcutan injicirt, in dem einen Versuch leichte, in dem andern schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft. Der Charakter dieser Intoxicationsercheinungen ist demjenigen der acuten Morphiumvergiftung durchaus ähnlich.“

Aber selbst diese Entdeckung war nicht im Stande das felsenfeste Vertrauen Burkarts zu seinem früher beschriebenen Experiment zu erschüttern! Er schliesst vielmehr aus dem Umstande, dass die Vergiftungssymptome beim Präparat aus mit Morphin behandelten Personen stets schwächer ausfielen, als in den Versuchen mit den entsprechenden künstlichen Harn-Morphiumlösungen, und weil er die von ihm — aber wie ich gezeigt, ganz unmotivirter Weise — verlangte Reaction nicht erhalten konnte, dass es sich offenbar um eine neu entstandene Substanz handeln müsse. Da es aber keinem Zweifel unterliegt, dass seine Ansicht von der Färbung des Morphins mit dem Froehde'schen Reagens eine irrige ist, er vielmehr ohne es zuzugeben, überall positive

Resultate erhalten hatte, so ist der Schluss mehr als berechtigt, daß es sich hier durchweg um wirkliches Morphin gehandelt hat, dessen schwächere Wirkung natürlich darin ihre Begründung findet, daß, wie ich oben ausführlich dargelegt, das Morphin eben nur zum Theil unzersetzt zur Ausscheidung aus dem Körper gelangt.

Wenden wir uns nun zur Besprechung der ersten Gruppe. Landsberg <sup>1)</sup> und Eliassow <sup>2)</sup> arbeiteten nach einer von Wislicenus angegebenen Methode, und hatten beide fast ausschließlich negative Resultate zu verzeichnen. Ersterer konnte Morphin nur in einem einzigen Falle — Injection von 0,8 grm. Morph. mur. in die ven. jug. eines Hundes — im Harn nachweisen; Eliassow in 2 Fällen: einmal bei einem Hunde nach subcutaner Injection von 1,5 grm. Morph. acet. Im zweiten wurde die 10tägige Harnmenge eines Kaninchens, welchem im Laufe dieser Zeit im Ganzen 1,53 grm. Morph. mur. beigebracht worden war, nach Vereinigung aller Portionen der Untersuchung unterworfen. In beiden Fällen traten, wie gesagt, die Morphinreactionen sehr schön ein.

Ich muß gestehn, daß ich nach Durchsicht dieser Arbeiten anfangs erwartete, der Grund dürfte in der angewandten Methode zu suchen sein. Um letztere zu prüfen, haben zwar beide Vorversuche gemacht, aber Landsberg setzt zu diesem Zweck zu 50 ccm. Harn die enorme Menge von 0,2 grm. Morph. pur. hinzu. Wenn er auch unter solchen Umständen den Nachweis des Alkaloides sehr exact zu liefern vermochte, so war damit auch nicht der mindeste Anhaltspunct dafür gegeben, daß die Methode in der That auch

---

1) Pflüger's Arch. B. 23.

2) Eliassow: Beiträge zur Lehre vom Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg 1882.

zur Isolirung kleinerer Mengen, wie sie bei der Morphin-ausscheidung wol ausschliesslich in Betracht kommen, genügt. In fast allen Arbeiten über den forensisch-chemischen Nachweis von Alkaloiden, die im hiesigen pharmac. Institute entstanden sind, waren, — soweit ich dieselben wenigstens übersehn kann — die betreffenden Experimentatoren stets bemüht in 100 ccm. Harn noch 0,001 grm. des Alkaloids nachzuweisen (also eine 200 mal geringere Menge als die von Landsberg angewandte). Allerdings bemerkt letzterer beiläufig, dass er selbst nicht so grosse Morphiummengen sehr gut nachzuweisen im Stande war, aber selbst der zehnte Theil dieser von ihm in den ersten Versuchen zugesetzten Quantität wäre im Vergleich zur Harnmenge (50, ccm.) noch immer eine kolossale. Demzufolge durfte er, meiner Ansicht nach, aus den Ergebnissen seiner Untersuchungen nur den einen Schluss ziehn, dass jedenfalls nicht die ganze dem Organismus einverleibte Morphiummenge zur Ausscheidung gelangt. Die Behauptung aber, dass nach subcutaner Injection das Morphin unzersetzt gar nicht oder höchstens in Spuren durch den Harn ausgeschieden wird, war zum Mindesten unmotivirt.

Ganz dasselbe gilt auch von Eliassow. Er setzte zu 100 ccm. Harn 0,08 Morph. muriat. hinzu, aber selbst bei dieser noch immer sehr beträchtlichen Quantität musste er auf das Gelingen der Eisenchloridreaction verzichten!

Um mir aber ein sicheres Urtheil über die Zulänglichkeit der Methode zu bilden, versuchte ich genau auf dem von Landsberg angegebenen Wege das Morphin nach einem Zusatz von 0,01 grm. Morph. pur. zu 100 ccm. Harn aus letzterem zu isoliren. Ich konnte das Morphin mit aller Schärfe nicht allein durch das Froehde'sche Reagens, sondern auch durch die Eisenchloridprobe nachweisen. Nach

Feststellung dieser Thatfachen machte ich mich wieder an die Untersuchung von Harn nach Morphinumgenufs. Bei meiner ersten Morphinistin (Fall 1), deren Tagesquantum auf 0,04 grm. Morph. mur. reducirt worden war, wurde der 8 Stunden nach der Einnahme gelassene Harn (180 ccm.) nach der Methode von Wislicenus bearbeitet, desgleichen untersuchte ich den Harn einer Katze nach subcut. Injection von 0,03 grm. Morph. mur. In beiden Fällen konnte ich mit dem Froehde'schen Reagens eine sehr deutliche Violettfärbung constatiren. Möglich, dafs diese Differenz in unseren Resultaten darin ihre Begründung findet, dafs ich nach Eindampfen des Harns bis zur Syrupconsistenz und nach gehörigem Durchrühren des Rückstandes mit verhältnismäfsig viel Alkohol (120 ccm.) die Mischung einige Stunden stehen liefs, bevor ich zur Filtration schritt. Wenigstens finde ich darüber weder bei Landsberg noch bei Eliassow nähere Angaben. Letzterem kann ich jedenfalls den Vorwurf einer unzureichenden Ausführung der Methode nicht ersparen, da er, wie ich bereits oben erwähnt, selbst nach Zusatz von 0,08 grm. Morph. mur. zu 100 ccm. Harn (also 8 Mal so viel wie in meinem Controllversuch) die Eifenchloridprobe nicht erhalten konnte.

Es erübrigt nur noch einige Worte über die Arbeiten von Vogt<sup>1)</sup> und Borntträger<sup>2)</sup> zu sagen, die, obgleich sie sich der Dragendorff'schen Methode bedienten, doch zu abweichenden Resultaten gelangten.

Vogt hat seine Untersuchungen mit dem Harn eines einzigen Patienten angestellt und der negative Befund kann im Hinblick auf die Resultate, die Kauzmann, Marmé,

---

1) Arch. d. Pharm. 1875 3. Rh. 7 p. 23.

2) Arch. d. Pharm. 1880 3. Rh. 17 p. 121.

Burkart und ich zu verzeichnen haben, kaum in Betracht kommen. Jedenfalls aber scheint mir auch der Umstand beachtenswerth, dafs es sich in diesem Fall um ein sehr heruntergekommenes Individuum handelte, dafs an beiden unteren Extremitäten gänzlich gelähmt war, so dafs der negative Befund — die richtige Ausführung der Methode vorausgesetzt — für die Beurtheilung der Morphinausscheidung von ganz untergeordneter Bedeutung ist.

Was dagegen Borträger über die Ergebnisse seiner Untersuchungen sagt, ist so interessant, dafs ich seine eigenen Worte folgen lasse:

„Auch mir“ (wie Vogt) „gelang häufig nicht der Nachweis des Morphiums in  $\frac{1}{4}$  der 24-stündigen Harnmenge von Personen bei continuirlichem Subcutan-Gebrauche desselben in grossen Dosen (0,5—1,0 grm. pro Tag). Andererseits gelang es mir wieder in Urinen von Individuen, die weit geringere Mengen Morphium regelmäfsig subcutan brauchten, dieses mit aller Schärfe zu erkennen. Ferner konnte ich regelmäfsig 0,05 und 0,02 Morph. hydrochl., die 250 ccm. normalem Harn zugefetzt wurden, wieder erkennen. Auch ich habe mich der Otto-Dräger'schen Methode zur Prüfung des Alkaloids bedient. Zur schließlichen Erkennung benutzte ich, ebenso wie Vogt das Froehde'sche Reagens. Es kann somit unsere Untersuchungen nicht der Vorwurf treffen, dafs bei denselben eine ungenügende Methode zur Erkennung und Nachweisung des Morphiums angewandt sei!“

Nein, die Methode war sicher nicht Schuld daran, vielleicht aber die Ausführung derselben! Man mag über die Ausscheidung des Morphins denken wie man will, aber dafs bei kleineren Gaben eine bedeutend gröfsere Menge zur Ausscheidung gelangen sollte, als bei Anwendung grosser

Dosen, kann nur dem nicht unglaublich erscheinen, der etwa — homoeopathischen Grundsätzen huldigt. Ich, der ich diese Anschauungen nicht zu theilen vermag, kann die Frage nicht unterdrücken, ob nicht der Verfasser die Reihe seiner Versuche mit den großen Gaben eröffnet, ohne noch die Methode vollständig zu beherrschen, und ob er nicht später nach Erlangung einiger Uebung selbst bei kleinen Gaben das Alkaloid mit aller Schärfe nachweisen lernte. Dafs in der That diesbezügliche Schwierigkeiten bestehen, scheint die Bemerkung Prof. Marmé's zu bestätigen, dafs nämlich das Wiederfinden des Alkaloids im Harn von Thieren für geübte Arbeiter durchaus nicht schwierig sei.



## Thesen.

---

1. Der alleinige Nachweis von Caffein in der Leiche, ohne weitere Verdachtsmomente, ist für den Gerichtsarzt von gar keinem Werthe.
  2. Zur Erzeugung einer gesteigerten Diurese wäre eine Combination von Caffein und Theobromin zu versuchen.
  3. Bei der Behandlung des chronischen Morphinismus ist die allmälige Entziehungskur die allein zweckmäßige.
  4. In hartnäckigen Fällen chronischer Rhinitis ist eine Allgemeinbehandlung stets indicirt.
  5. Obturatoren bei angeborenen Spalten des weichen Gaumens sind als zum Mindesten überflüssig zu verwerfen.
  6. Die Hysterie ist eine Psychose und muß als solche behandelt werden.
-