

## X.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Greifswald  
Direktor Prof. Dr. O. Minkowski.

### Das Dimethylaminoparaxanthin, seine diuretische Wirksamkeit und sein Abbau im Organismus des Menschen.

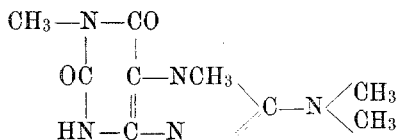
Von

Dr. J. Forschbach und Dr. S. Weber, Privatdozent,  
Assistenten der Klinik.

Mit 6 Kurven.

Während von den 3 isomeren Dimethylxanthinen das Theobromin und das Theophyllin längst als harntreibende Mittel in die Therapie Eingang gefunden haben, hat man dem dritten, dem Paraxanthin, welches bei Tieren sehr stark diuretisch wirkt<sup>1)</sup>, bisher noch keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Diese Lücke soll durch nachfolgende Untersuchungen über die diuretische Kraft eines Derivates des Paraxanthins und seinen Abbau im menschlichen Körper ausgefüllt werden.

Nach einigen Vorversuchen mit dem Paraxanthinnatrium selbst verwandten wir das Dimethylaminoparaxanthin, welches ein 1,7 Dimethyl 8 Dimethylaminoxanthin<sup>2)</sup> ist von der Konstitutionsformel:



Zur Abkürzung des langatmigen chemischen Namens werden wir uns im folgenden des von der Firma angenommenen Namens „Paraxin“ bedienen.

1) Schmiedeberg, Ber. d. Chem. Ges. 34. 2550. 1901. — Ach, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44. p. 319. 1900.

2) Das fast aschefreie Präparat wurde uns von der Firma Böhringer u. Söhne, Waldhof bei Mannheim, zur Verfügung gestellt.

## Klinischer Teil.

Wir verabreichten das Paraxin sowohl an hydropische Patienten wie auch an eine Anzahl nieren- und herzgesunder Menschen.

Aus einer größeren Reihe von Beobachtungen wollen wir hier nur über die Erfolge in 13 Fällen berichten, bei denen wir besonders die Harnausscheidungen sorgfältig verfolgt und mit der Wirkung anderer Diuretika der Puringruppe verglichen haben. Von diesen waren 3 Fälle reine nephritische Hydropsien, 8 Fälle teils reine Herzinsuffizienzen, teils Kombinationen von Herz- und Nierenstörungen. 2 Fälle betrafen Ascites bei Leberlues bzw. Lebercirrhose.

Entsprechende Dosen des Paraxins brachten in unseren Versuchen allgemeinen eine gute, häufig sogar eine recht energische Diurese hervor.

So enorm hohe Urinmengen, wie sie manchmal das Theophyllin bei einmaliger Darreichung erzeugt (cf. Kurve 5), sahen wir nach Paraxin nicht.

Andererseits waren in 4 Fällen die Diuresen nach Paraxin der gewöhnlichen mittleren Theophyllinwirkung mindestens gleich, in 2 Fällen, wo Theophyllin nicht mehr wirkte, sogar erheblich überlegen.

Z. B.: Der Patient F. mit Mitralinsuffizienz und sek. Nephritis mit hochgradigen Ödemen schied im Durchschnitt täglich 700 ccm Urin aus, welche Menge weder durch 3 mal 0,4 g Theoph. natr. acet. noch durch 4 mal 1,0 Diuretin irgendwie beeinflußt war. Nach zwei Tagesdosen von 2 g und 3 g Paraxin stieg die Urinmenge auf 1500 und 1700 ccm (cf. auch Fall II).

Dem Diuretin gegenüber zeigte sich das Paraxin mindestens gleichwertig, wiederholt war die Wirksamkeit des Paraxins größer (vergl. z. B. Kurve 2).

Es ist endlich nicht verwunderlich, daß in Fällen, wo es überhaupt nicht gelang, die Diurese anzuregen, auch das Paraxin versagte.

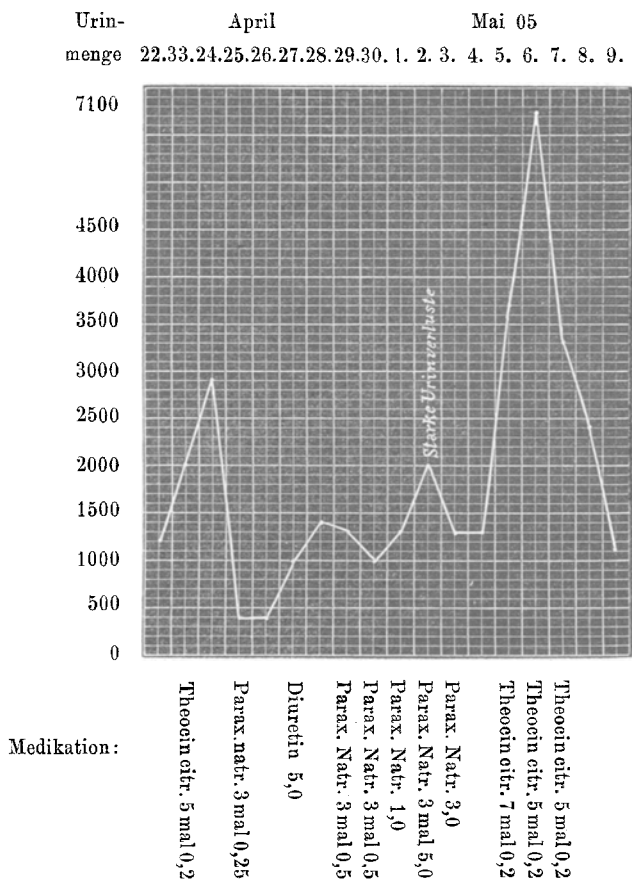
Zur Illustration des Gesagten lassen wir einige Beispiele folgen:

### Fall I.

Paraxanthin- und Theophyllinwirkung. J. St., 48 Jahre, Insuff. valv. mitralis decomp. Blutdruck über 175 mm. Sek. Nephritis. Hochgradige Ödeme. (Der Urinverlust am 2. 5. 03 ist auf höchstens 1500 ccm zu schätzen.) Das Paraxanthin wirkte erst nach längerem Gebrauche

und erheblich schwächer als das Theophyllin. Dieser Fall bestätigt Schmiedeberts Angabe, daß das Paraxanthin beim Menschen schwächer als das Theophyllin wirkt.<sup>1)</sup>

### Kurve II.

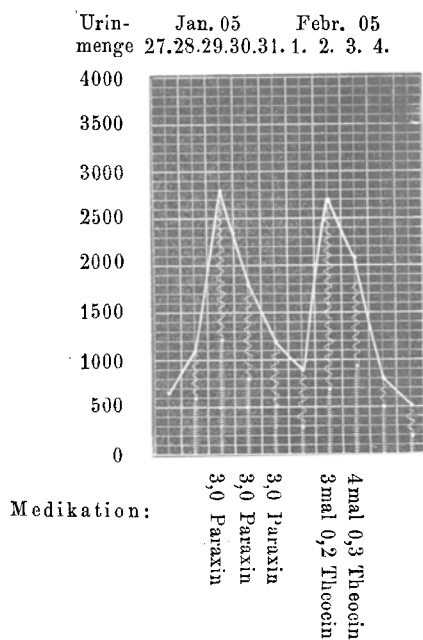


### Fall II.

T. U., 46 Jahre, Insufficiencia cordis. Starke Ödeme. Digalen 2 cem tägl. Messung der Tages- (~~~~~), und Nachtmengen (~~~~~). Das Paraxin wirkt hier ebenso stark diuretisch, wie das Theophyllin.

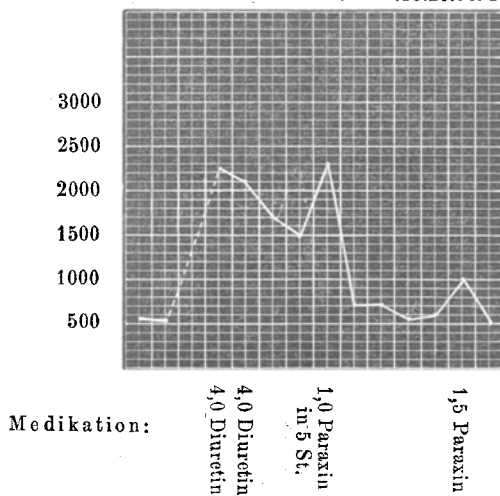
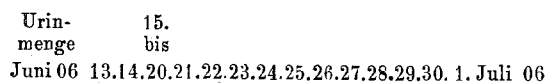
1) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakol. V. 1906. p. 97.

Kurve II.



Kurve III.

(Zu Fall III. Seite 190.)



## Fall III.

M. P., 38 Jahre, Nephritis chronica. Große Neigung zur Ödem-bildung. Bei einer 6—10 täglichen Diuretinmedikation (4 mal 1,0 g) steigt die vorher ca. 800 ccm im Durchschnitt betragende Urinmenge allmählich bis zu ca. 2000 ccm an, um wenige Tage nach dem Aussetzen des Mittels wieder bis zu den früheren Werten abzusinken unter gleichzeitiger allmählicher Steigung des Körpergewichtes (latentes Ödem). Dieses Verhalten wiederholt sich mit großer Regelmäßigkeit viele Male.

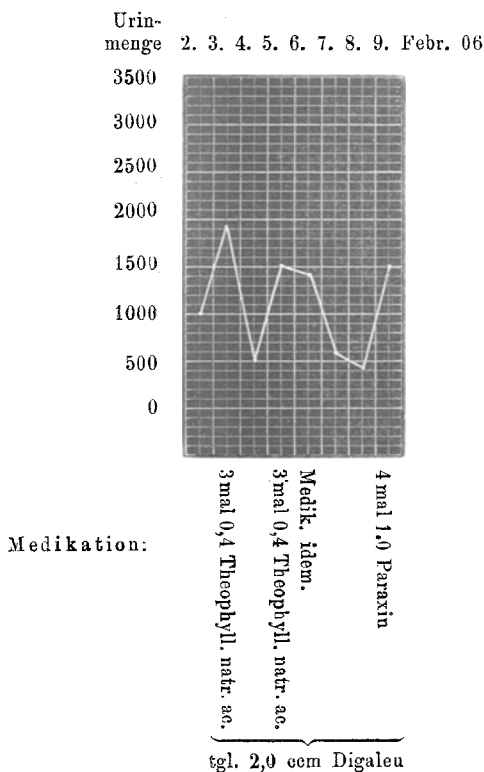
Theophyllin 3 mal 0,4 g 2 Tage hindurch war ohne diuretische Wirkung.

Paraxin 1,0 g als einmalige Tagesdosis hatte einmal denselben Effekt wie eine etwa 4 Tage lange Diuretinmedikation (von im ganzen 16 g), ein anderes Mal waren 1,5 g ohne merkliche Wirkung.

## Fall IV.

A. F., 51 Jahre, Herzinsuffizienz. Starke Ödeme.  $\frac{1}{2}$  ‰ Alb. im Urin. Starke Schweißabsonderung. Paraxin (4 mal 1,0 g) wirkte etwa ebenso stark wie 3 mal 0,4 g Theophyllin natr. acet.

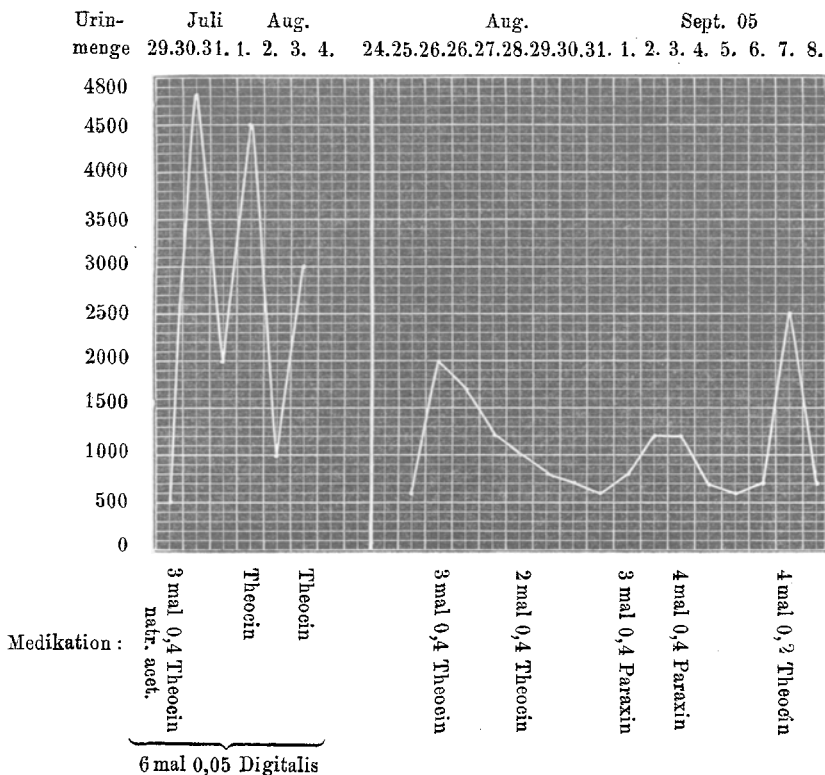
Kurve IV.



## Fall V.

Chr. W., 51 Jahre, Insuff. valv. mitral. decompens. Blutdruck 186 mm Hg. Im Urin  $\frac{1}{4}$  ‰ Alb. Starke Ödeme und rechtsseitiges Pleuratrassudat. Es ist ersichtlich, wie erheblich hier der Effekt des Paraxins hinter dem des Theophyllins zurückbleibt.

Kurve V.



Um festzustellen, ob das Paraxin ähnlich dem Theophyllin die Ausscheidung der Salze mit dem Urin fördert, haben wir im folgenden Falle auch die Kochsalz- und Phosphatausfuhr bei möglichst konstanter Diät bestimmt.

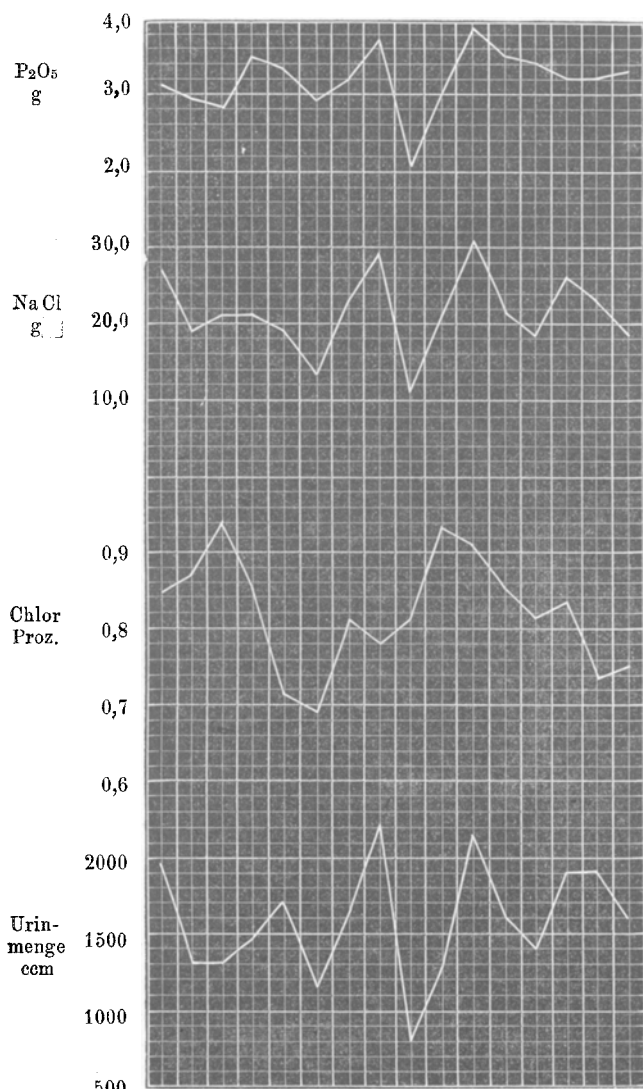
## Fall VI.

P. E., 54 Jahre, Mitralinsuffizienz in Dekompensation. Sehr starke Ödeme. Abnahme derselben während der Beobachtung. Das Paraxin entfaltet eine gute diuretische Wirksamkeit. Die Kochsalzausscheidung wurde relativ und absolut vermehrt. Die Phosphorelimination verhielt sich ebenso.

## Kurve VI.

Febr. 04

3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18.



Medikation:

Digitalisatum 3 ccm  
vom 3. bis 18. Febr. 04.

Paraxin 1,0  
Paraxin 3 mal 0,3

Paraxin 3,0  
Paraxin 2,0

Theocin 4 mal 0,4  
Theocin 5 mal 0,4

Diuretin 4,0  
Diuretin 4,0

Wie die meisten Diuretika der Purinreihe ist auch das Paraxin nicht frei von Nebenwirkungen. Sie bestehen hauptsächlich in gastrischen Beschwerden und nauseaosen Zuständen. Seltener sind nervöse Störungen wie Schwindelgefühl. Ernstere Nebenwirkungen wurden in 2 Fällen beobachtet.

Ein 63jähriger Patient mit schwerer Myodegeneratio cordis und Nephritis mit Ödemen bekam nach 3 mal 1 g Paraxin in 8 Std. einen Zustand von starker Benommenheit, von dem er sich nach ca. 24 Std. wieder vollständig erholte.

Ein anderer Patient litt an starker Übelkeit und Erbrechen nach 3 g Paraxin.

Im allgemeinen sind jedoch die unerwünschten Nebenwirkungen des Paraxins schwächer als die des Theophyllins.

Wir stellen unsere Erfahrungen bezüglich der beobachteten Nebenwirkungen in folgender kleiner Tabelle übersichtlich zusammen.

| Nebenwirkung | Paraxin Tagesdosen<br>in g * |     |     |     |     |     | Patienten<br>Zahl |
|--------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------|
|              | 1,0                          | 1,2 | 1,5 | 2,0 | 3,0 | 4,0 |                   |
| Fehlt        | 2                            | 3   | 1   | 1   | 10  | 2   | 9                 |
| Schwach      | 1                            |     | 1   | 2   | 5   |     | 6**               |
| Stark        |                              |     |     |     | 2   |     | 2                 |

\* Einzeldosis 0,5 g, stündlich.

\*\* Ein Patient zeigte einmal keine, das andere Mal schwache Nebenwirkungen.

### Experimenteller Teil.

Aus dem Urin der meisten unserer mit dem Paraxin behandelten Patienten fiel bei vorhandener saurer Reaktion verschieden reichlich ein Niederschlag glitzernder Kristalle aus. So fanden wir durch einfaches Abzentrifugieren bzw. durch Kristallisation aus dem eingengten Urin und nochmaliges Umkristallisieren folgende Mengen in tadelloser Reinheit: Nach 2 maliger Tagesdosis von 3 g: 1,8 g bzw. 1,5 g bzw. 1,0 g Kristalle. In anderen Fällen waren trotz saurer Reaktion des Harnes keine Kristalle zu finden. Durch die Verkupferung nach Krüger-Wulff<sup>1)</sup> haben wir keine erhebliche Mehrausbeute erhalten; auch machte sich die Reindarstellung der Substanz auf diesem Wege sehr schwierig. Nicht besser ging es

1) Zeitschr. phys. Chemie. 20. 176—185. 1894.



uns mit der Silberfällung. Die Aussalzung des ammoniakalischen Urins mit Chlorammonium ergab endlich nur eine partielle Ausfällung der Substanz mit dem Ammoniumurat.

Die Beobachtungen von Albanese <sup>1)</sup>, Krüger und Schmidt <sup>2)</sup>, Gottlieb und Bondezynski <sup>3)</sup>, welche nach Koffein, Theobromin, Theophyllin, Paraxanthin verschiedenartige Xanthinderivate mit geringerem Methylgehalt fanden, veranlaßten uns, das reichlich erhaltene Produkt weiter zu untersuchen.

Es ließ sich zeigen, daß nicht das Paraxin, sondern ein Abbauprodukt desselben vorlag, wie die folgenden Feststellungen beweisen sollen.

I. Das Paraxin bildet schneeweiße, aus langen verfilzten Nadeln bestehende lockere Massen. Es ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heißem dagegen leicht löslich. Bei Gegenwart sehr geringer Mengen von Natronlauge, Ammoniak oder Natriumkarbonat erfolgt außerordentlich leicht Lösung. Durch Neutralisation der alkalischen Lösung fällt es nur langsam und unvollständig; verdünnte Säuren (Schwefelsäure, Essigsäure, Salzsäure) lösen in der Wärme leicht und halten die Substanz beim Abkühlen in Lösung. Konzentrierte Salzsäure löst es bereits in der Kälte sehr leicht. Schmelzpunkt bei 226° unter Sublimation. Das Paraxin bildet ein Silber- und Kupfersalz. Mit starken Laugen entstehen in Wasser sehr leicht lösliche Alkalisalze. Mit starker Salpetersäure gibt es schwache Murexidreaktion.

Elementaranalyse.<sup>4)</sup>

|   | Berechnet für $C_9H_{13}N_5O_2$<br>Proz. | Gefunden<br>Proz. |
|---|--|-------------------|
| C | 48,43                                    | 48,25             |
| N | 31,39                                    | 32,18             |
| H | 5,8                                      | 6,06              |

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **35**. 449. 7895. **43**. 305. 1900. — Ber. d. chem. Ges. **32**. 2280. 1899. — Arch. di Farmacol. e scienc. affin. **2**. 353. 1903.

2) Ber. d. chem. Gesellsch. **32**. 2677. 2818. 3336. 1899. — Ztschr. phys. Chem. **36**. 1. 1902.

3) Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **36**. 45. 1895. **37**. 385. 1896.

4) Substanz nicht völlig aschefrei.

0,1156 g = 0,2040 g CO<sub>2</sub> u. 0,0619 g H<sub>2</sub>O

0,1060 g = 0,1880 g CO<sub>2</sub> u. 0,0580 g H<sub>2</sub>O

0,1108 g = 32,0 ccm N bei 18° Cels. u. 722 mm Hg.

## Säurespaltung.

Durch Schwefelsäurespaltung im zugeschmolzenen Rohre <sup>1)</sup> ließ sich ein Reaktionsgemisch gewinnen, welches ein Kupfersalz in schön ausgebildeten, tiefblauen, rhombischen Kristallen gab. Kristallwasser- und Stickstoffgehalt charakterisierten das Salz als Sarkosinkupfer.

0,1328 g Kupfersalz verlieren bei 115° 0,0182 g H<sub>2</sub>O = 13,70 Proz.

Berechnet für (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cu + 2H<sub>2</sub>O = 13,07 Proz.

| N | Gefunden    | Berechnet für<br>(C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cu + 2H <sub>2</sub> O |
|---|-------------|---|
|   | 11,78 Proz. | 11,69 Proz.   |

II. Das Produkt aus dem Harn bildet glitzernde, farblose Blättchen, die sich schnell am Boden des Gefäßes zu einem weißen Kristallbrei absetzen, sich durch Zusatz von Natronlauge leicht lösen und durch schwaches Ansäuern mit Essigsäure umkristallisieren lassen. Nach Wiederholung dieser Operation ist die Substanz analysenrein und aschenfrei. Beim Absaugen legen sich die Kristallblättchen zu einer atlasglänzenden Masse zusammen.

Die Substanz ist in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem etwas leichter löslich. In fixen Alkalien ist sie leicht löslich und durch Neutralisieren sofort und fast vollständig fällbar. Die Löslichkeit in Natriumkarbonat ist sehr gering, größer ist sie in verdünnten Säuren, namentlich beim Erwärmen.<sup>2)</sup> In konzentrierter Salzsäure sind die Kristalle fast unlöslich. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 319° C. Mit konzentrierter Salpetersäure keine Murexidreaktion, dagegen beim Abdampfen mit Kaliumchlorat und Salzsäure fällt die Reaktion stark positiv aus.

1) Vgl. Bondzynski u. Gottlieb, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 37. 386. 1896.

2) Diese letztere Eigenschaft benutzten wir zur fernerer Reinigung des Produktes. Nach dem ersten Lösen der aus dem Harn abzentrifugierten Substanz in heißer schwacher Natronlauge und Fällung durch Neutralisation mit Essigsäure lösten wir die Krystalle nunmehr in sehr verdünnter heißer Schwefelsäure und schieden sie durch Neutralisation wieder ab.

Elementaranalyse: <sup>1)</sup>

|   | Gefunden<br>Proz. | Berechnet für<br>$C_8H_{11}N_5O_2$<br>Proz. | Berechnet für<br>$C_9H_{13}N_5O_2$<br>Proz. |
|---|-------------------|---|---|
| C | 45,74             | 45,93                                       | 48,43                                       |
| N | 33,31             | 33,49                                       | 31,39                                       |
| H | 5,38              | 5,26  | 5,8   |

Den gefundenen Werten entspricht ein Purinkörper, der um eine  $CH_2$  Gruppe ärmer ist, als das Paraxin. Es liegt also eine Entmethylierung vor, wie sie bei anderen Vertretern der Gruppe vielfach beobachtet ist (vgl. oben). Diese Annahme wird noch gestützt durch die Abnahme der Wasserlöslichkeit und die Erhöhung des Schmelzpunktes, welche allgemein mit der Abnahme der Methylgruppenzahl im Purinkern einhergeht.<sup>2)</sup>

## Säurespaltung.

Um Aufschluß über den Ort der Methylabspaltung im Molekül zu erhalten, wurde die Substanz mit Salzsäure bezw. Schwefelsäure im zugeschmolzenen Rohre zersetzt. Dabei erwies sie sich bei weitem widerstandsfähiger als das Paraxin. Nach 5 stündigem Erhitzen mit konzentrierter  $HCl$  kristallisierte ein großer Teil unzersetzt aus dem Gemische wieder aus; ähnlich verhielt es sich bei 14 stündigem Erhitzen mit Schwefelsäure. Erst 24 stündige Einwirkung von Schwefelsäure bei  $180-195^\circ C$  im zugeschmolzenen Rohre führte zum Ziele. Wir gewannen geringe Mengen eines Kupfersalzes, dessen typische Kristallform dasselbe ohne weiteres als Sarkosinkupfer charakterisierte.

Hierdurch ist das Vorhandensein einer Methylgruppe in der 7. Stellung sichergestellt.

## Chlorspaltung.

Von vornherein schien es unwahrscheinlich, daß der Organismus nur eins der beiden gleichwertigen Methyle der Amidogruppe ab-

1) — N Mittel aus 3 Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl (33,06; 33,77; 33,11 Proz.).

C  $\left\{ \begin{array}{l} 0,1102 \text{ g} = 0,1828 \text{ g } CO_2 = 0,0528 \text{ g } H_2O \\ 0,1823 \text{ g} = 0,3091 \text{ g } CO_2 = 0,0887 \text{ g } H_2O \end{array} \right.$

2) E. Fischer, Ber. d. chem. Gesellsch. 32. 499. 1899.

gespalten haben sollte, demnach das Stoffwechselprodukt als ein 8. Monomethylaminoparaxanthin anzusehen sei. Letzteres ist durch die Fabrik Boehringer & Söhne synthetisch dargestellt worden und ist im Gegensatz zu unserem Körper in konzentrierter Salzsäure leicht löslich <sup>1)</sup>, also ein anderer Körper.

Wir haben versucht, durch die Spaltung des Paraxins sowie seines Stoffwechselprodukts mit feuchtem Chlor die entsprechenden Guanidine zu gewinnen und sie auf ihre Identität zu prüfen.

0,6 g Stoffwechselprodukt versetzten wir mit 20 ccm 20 proz. Salzsäure, wobei nur sehr minimale Mengen in Lösung gingen. Unter Eiskühlung wurden dann im Laufe von 1½ Stunden 0,5 g Kaliumchlorat eingetragen. Während der Chloreinwirkung trat keine Lösung ein, im Gegenteil schien es, als ob eine neue kristallinische Ausscheidung erfolgte. Klare Lösung zeigte sich erst beim Einengen unter vermindertem Druck. Nach Neutralisation wurde das erhaltene Reaktionsgemisch mit Alkohol extrahiert, der auf dem Wasserbade erhaltene Abdampfrückstand mit H<sub>2</sub>O aufgenommen und mit Pikrinsäure gefällt. Es fielen relativ geringe Mengen Kristalle, die nach längerem Stehen lange, gelbe Tafeln bildeten die in Wasser und Alkohol nicht sehr schwer löslich, in Äther dagegen unlöslich waren. Ihr Schmelzpunkt lag konstant bei 179°.

Die Vermutung, daß wir in diesem Spaltungsprodukte ein mehrfach methyliertes Guanidin vor uns hatten, fand sich durch die Elementaranalyse bestätigt.

#### Elementaranalyse.

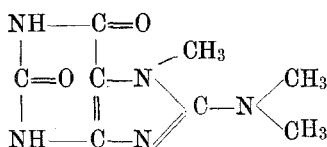
|   | Gefunden | Guanidin-<br>pikrat<br>C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> | Monomethyl-<br>guanidin-<br>pikrat<br>C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> | Dimethyl-<br>guanidin-<br>pikrat<br>C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> | Trimethyl-<br>guanidin-<br>pikrat<br>C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> |
|---|----------|--|--|--|--|
| C | 35,60    | 26,28  | 31,78  | 34,10  | 36,60  |
| N | 26,57    | 30,65  | 27,81  | 26,58  | 25,60  |
| H | 4,54     | 2,19   | 3,05   | 3,66   | 4,28   |

Die Elementaranalyse ergibt also Werte, die sowohl ein Guanidinpikrat als auch ein Monomethylguanidinpikrat ausschließen, dagegen sowohl ein Dimethyl- als auch ein Trimethylsubstitutionsprodukt zulassen.

1) Patentschr. Nr. 156901. Kl. 12p, 25. Nov. 1904.

Bei Wiederholungen der Spaltungsversuche sowohl am Paraxin wie am Stoffwechselprodukte erhielten wir ein Pikrat gleicher Zusammensetzung nicht wieder, und vermuten den Grund in der Unbeständigkeit des Trimethylguanidins.<sup>1)</sup>

Das Ergebnis unserer Versuche ist, daß die 3 Methylgruppen des Stoffwechselproduktes in der 7. und 8. Stellung des Purinkernes stehen. Es muß demgemäß die 4. Methylgruppe des Paraxins im Stoffwechsel in der 1. Stellung verloren gegangen sein. Das Umwandlungsprodukt des Dimethylaminoparaxanthins im menschlichen Organismus ist also 7-Methyl-8-Dimethylamino-2-6 Dioxypurin oder Dimethylaminoheteroxanthin mit der Formel



Die Isolierung anderer Stoffwechselprodukte des Paraxins nach Krüger und Salomon<sup>2)</sup> ist uns nicht gelungen.

Gegenüber den Erfahrungen von Krüger und Schmidt (l. c.), die als Abbauprodukt des Paraxanthins beim Kaninchen geringe Mengen 1-Monomethylxanthin fanden, ist es bemerkenswert, daß von Dimethylaminoparaxanthin beim Menschen die 7. Methylgruppe erhalten bleibt, vielleicht weil verschiedene Tierarten die Purinkörper verschieden abbauen<sup>3)</sup>, oder weil die Substitution in der 8-Stellung ein anderes Verhalten bedingt.

#### Diuretische Wirkung des Spaltungsproduktes.

Bereits 1895 hat Albanese<sup>4)</sup> ein Abbauprodukt des Koffeins, nämlich das Monomethylxanthin, auf seine diuretische Wirksamkeit (am Kaninchen und Hund) untersucht und damit eine nicht unbeachtliche Diurese hervorgerufen.

1) Theoretisch muß die Guanidinspaltung zu einem Trimethylguanidin führen, dessen Eigenschaften näher festzuhalten chemisches Interesse hätte, da über Trimethylguanidine unseres Wissens nichts bekannt ist. Über ein symmetrisches und ein asymmetrisches Dimethylguanidin finden wir einige Angaben bei Kutscher u. Lohmann, Ztschr. physiol. Chem. 48. 423. 7. Juli 1906.

2) Ztschr. phys. Chem. 26. 350—380. 1898.

3) Vgl. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 5. Aufl. 1906. p. 98.

4) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 35. 463. 1895. 43. 309. 1900.

Kaninchen 2160 g. Blasenkanüle. Kein Chloral.

Tier absolut ruhig.

| Zeitdauer     | Abgegebene<br>Harmmenge<br>in cem |            | Bemerkungen   |
|---------------|-----------------------------------|------------|---|
|               | in 5 Min.                         | in 10 Min. |   |
| 4 h 25        |                                   |            | 20 cem physiol. Kochsalzlösung in die rechte V. jugularis   |
| 5 h 10—5 h 20 |                                   | 0,4        |   |
| 5 h 20—5 h 30 |                                   | 0,5        |   |
| 5 h 30—5 h 40 |                                   | 0,6        |   |
| 5 h 40—5 h 50 |                                   | 0,8        |   |
| 5 h 50—6 h    |                                   | 1,5        |   |
| 6 h           |                                   |            | Intravenöse Injektion von 2 cem mit <b>0,064 g</b> Stoffwechselprodukt. Keine Spur von Krämpfen oder Unruhe. Erhöhte Reflexerregbarkeit |
| 6 h —6 h 5    | 19,7                              |            |   |
| 6 h 5—6 h 10  | 6,3                               |            |   |
| 6 h —6 h 10   |                                   | 26,0       |   |
| 6 h 10—6 h 15 | 2,3                               |            |   |
| 6 h 15—6 h 20 | 1,7                               |            |   |
| 6 h 10—6 h 20 |                                   | 4,0        |   |
| 6 h 20—6 h 25 | 1,6                               |            |   |
| 6 h 25—6 h 30 | 1,2                               |            |   |
| 6 h 20—6 h 30 |                                   | 2,8        |   |
| 6 h 30—6 h 35 | 1,0                               |            |   |
| 6 h 35—6 h 40 | 0,9                               |            |   |
| 6 h 30—6 h 40 |                                   | 1,9        |   |
| 6 h 40        |                                   |            | Intravenöse Injektion von 2 cem mit <b>0,070 g</b> Paraxin<br>Völlige Ruhe des Tieres   |
| 6 h 40—6 h 45 | 18,0                              |            |   |
| 6 h 45—6 h 50 | 16,6                              |            |   |
| 6 h 40—6 h 50 |                                   | 34,6       |   |
| 6 h 50—6 h 55 | 8,4                               |            |   |
| 6 h 55—7 h    | 7,6                               |            |   |
| 6 h 50—7 h    |                                   | 15,4       |   |
| 7 h —7 h 5    | 6,1                               |            |   |
| 7 h 5—7 h 10  | 5,7                               |            |   |
| 7 h —7 h 10   |                                   | 11,8       |   |
| 7 h 10—7 h 15 | 5,6                               |            | Tier wird unruhig. Versuch wird abgebrochen   |

Das 3-Methylxanthin wirkte stärker als das 7-Methylxanthin. Nach Ach <sup>1)</sup> wirkt Heteroxanthin beim Kaninchen fast gar nicht diuretisch.

(Siehe Versuch Seite 199.)

Der Versuch lehrt die außerordentlich starke diuretische Wirksamkeit des Dimethylaminoheteroxanthins für das Kaninchen. Sie trat unmittelbar nach dem Einlaufen der ersten Tropfen der Lösung ein und verschwand bemerkenswerterweise überaus rasch, so daß schon 30 Minuten nach Beginn der Injektion etwa normale Urinquanten entleert wurden. Anders das Dimethylaminoparaxanthin. Hier setzte, vielleicht infolge der Wasserverarmung des Tieres, die Harnflut weniger stürmisch ein, übertraf aber an Nachhaltigkeit der Wirkung das Stoffwechselprodukt derart, daß noch 30 Minuten nach der Injektion fast das 10fache der Normalharmenge produziert wurde.

Die absolute Erhöhung der Harnausscheidung über die Norm betrug beim Heteroxanthinderivat 28,3 ccm, beim Paraxanthinderivat 57,3 ccm. Es war also die harntreibende Kraft des methylreicheren über doppelt so groß als die des methylärmeren Körpers, trotzdem das Paraxin auf den bereits an Wasser ärmeren Organismus wirkte.

Anscheinend erhöht doch die Dimethylaminogruppe in der 8. Stellung die diuretische Kraft des Heteroxanthins sehr erheblich. Wenn nun trotz der die Diurese steigernden Wirkung einer Dimethylaminogruppe das Paraxin beim Menschen schwächer wirkt als das Theophyllin, so kann die Tatsache mit Schmiedeberg <sup>2)</sup> ihre Erklärung finden in der größeren Zersetzlichkeit dieses Körpers im Organismus.

---

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 44. 341. 343. 1900.

2) l. c. p. 97.