

Zum Nachweis von Coffein und seinen Metaboliten im Harn* **

Gg. SCHMIDT und R. SCHOYERER

Institut für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WEINIG)

Eingegangen am 18. Juni 1965

Gerichtsmedizinisch, toxikologisch, verkehrsmedizinisch und kriminellistisch ist Coffein von großer Bedeutung. Es sei nur daran erinnert, daß Coffein in zahlreichen Arzneipräparationen enthalten ist, die gleichzeitig stark wirkende Analgetica und Hypnotica aufweisen. Bei Schlafmittelvergiftungen wird Coffein als Gegenmittel verwendet. Zur Leistungssteigerung und nach Übermüdung werden Bohnenkaffee, schwarzer Tee oder Colagetränke genommen, auch wird Coffein in Form zahlreicher handelsüblicher Arzneipräparationen angewendet, die rezeptfrei sind.

Von versicherungsmedizinischer Seite wurde mehrfach auf einen empfindlichen Mangel an sicheren Nachweismethoden für Coffein in Blut oder Harn hingewiesen (z.B. KOCH, 1956), da die Ergebnisse der Herz- und Kreislaufuntersuchung unter anderem durch vorherige Coffeineinnahme empfindlich beeinflußt werden können.

Kriminalistisch und toxikologisch kann der quantitative Nachweis von Coffein von besonderer Bedeutung sein (Gg. SCHMIDT, 1964). BONNICHSEN et al. (1960) fanden in jeder zehnten toxikologisch untersuchten Leiche Coffein in den Organen. Schließlich ist beim Nachweis von Coffein und seinen Metaboliten im Harn auch zu bedenken, daß die Verteilung von unveränderter Substanz und Ausscheidungsprodukten einen Hinweis auf die Entgiftungsleistung des Körpers geben kann. In ähnlicher Weise wird der Abbau von Arzneimitteln neuerdings zur Überprüfung der Leberfunktion empfohlen (MATTHEY, 1964).

Bei der ungemein weitverbreiteten Anwendung von Coffein als Genuß- und Arzneimittel ist es verwunderlich, daß über sein Verhalten im Körper noch relativ wenig bekannt ist. Es existieren zwar Untersuchungen aus älterer Zeit in größerer Zahl [zusammenfassende Literaturangaben bei KOBERT (1906), BOCK (1920), HARPUDER u. SCHITTENHELM (1931), SOLLMANN (1949)], aber die einzelnen Untersucher kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Auf die Angaben für verschiedene Tierarten soll hier nicht eingegangen werden. Es genügt die Feststellung, daß der Abbau des Coffeins je nach Tierart qualitative und quantitative Unterschiede aufweist. Beim Menschen wird nach BOCK (1920) nur ein sehr geringer Teil

* Auch an dieser Stelle sei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ihre Unterstützung gedankt.

** Diese Arbeit ist zusammen mit der voranstehenden Herrn Prof. Dr. Dr. F. TIMM zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

des Coffeins unverändert ausgeschieden, und zwar bei kleineren Dosen kaum 1%. 10—35% der Dosis sollen in Form von nicht näher bekannten „Purinbasen“ in den Harn gelangen. Unter den Abbauprodukten nennt KOBERT 3-Methylxanthin, 7-Methylxanthin sowie die drei Dimethylxanthine Theobromin, Theophyllin und Paraxanthin (3,7- bzw. 1,3- und 1,7-Dimethylxanthin).

Neuere Angaben stammen von BUCHANAN et al. (1945), MYERS u. HANZAL (1946), AXELROD u. REICENTHAL (1953), CORNISH u. CHRISTMAN (1957). BUCHANAN et al. sowie CORNISH u. CHRISTMAN nehmen an, daß beim Menschen die Demethylierung zu 1,7-Dimethylxanthin, 1-Methylxanthin und 7-Methylxanthin sowie den 1- und 3-Methylharnsäuren und der 1,3-Dimethylharnsäure führt, Hauptabbauprodukt sei 1-Methylharnsäure (MYERS u. HANZAL). Die Methylgruppe in der 3-Stellung soll besonders leicht abgespalten werden (BÜCHI, 1963).

AXELROD u. REICENTHAL (1953) haben umfangreiche Untersuchungen mit einer ultraviolettspektrophotometrischen Nachweismethode durchgeführt. Sie fanden nach 500 mg Coffein i.v. innerhalb von 24 Std 0,5—1,5% der Dosis unverändert im Harn. Eine Kumulation von einem Tag zum andern wurde bei mehrfacher Coffeinaufnahme nicht beobachtet. Dementsprechend dürfte die Elimination im wesentlichen nach 24 Std abgeschlossen sein. Spuren wurden jedoch noch nach 2—3 Tagen im Harn gefunden (SALANT u. RIEGER; FRIEDBERG, 1921; OKUSHIMA, 1922; FISHER et al., 1949).

Nach der oben genannten intravenösen Dosierung haben AXELROD u. REICENTHAL Plasmaspiegel von maximal 1 mg-% gefunden. Das Maximum war bereits nach weniger als 1 Std erreicht. Die Halbwertszeit betrug 3,5 Std. In den verschiedenen Geweben verteilte sich das Coffein etwa im Verhältnis zum Wassergehalt. Sowohl diese Autoren als auch HATCHER u. KWIT (1934) kamen zu dem Ergebnis, daß die Blutkonzentration von Coffein nach intravenöser oder oraler Verabreichung der gleichen Menge nahezu übereinstimmt.

KRUPSKI et al. (1936) fanden beim Menschen eine Gesamtausscheidung an Coffein von 1,2—2,5%, davon 0,2—0,3% im Kot. Die Coffeinkonzentration im Harn soll das Ein- bis Dreifache der Blutkonzentration betragen. Das Maximum der Ausscheidung sei nach 1 Std erreicht, darauf folge ein rascher Abfall. In der 6. Std wurde ein zweites flaches Maximum beobachtet.

Die Demethylierung des Coffeins wird durch gleichzeitige Alkoholeinwirkung verzögert (SALANT u. PHELPS, 1912), die Resorption des Alkohols durch Coffein verlängert (DUCHO, 1963) bzw. nicht nennenswert beeinflußt (ELBEL-SCHLEYER, 1956). Aus der Tatsache, daß das unveränderte Coffein in außerordentlich kleinen Mengen zur Ausscheidung gelangt, daneben aber eine Mehrzahl von Demethylierungs- und Oxydationsprodukten auftritt, ergibt sich eine zwanglose Erklärung für die Unsicherheit beim Nachweis von Coffein in biologischem Material.

Aus diesen Gründen haben wir Untersuchungsreihen über Nachweis, Ausscheidungsgröße und Ausscheidungsdauer von Coffein und seinen Metaboliten durchgeführt (SCHROYERER, 1964).

Ein gerichtsmedizinisch brauchbarer Nachweis muß mit einer geringen Menge Untersuchungsmaterial durchführbar sein, und wegen der sehr kleinen Ausscheidungsquote (rund 1% der Dosis) eine sehr hohe Empfindlichkeit aufweisen. Schließlich muß der Nachweis spezifisch sein, d.h. die Unterscheidung zwischen den einzelnen oben genannten Xanthinderivaten zulassen. Erst dann kann über die aufgenommene Substanz nach Art und Menge eine Aussage gemacht werden.

Auch für die Beurteilung der pharmakologischen oder toxikologischen Wirkung im Einzelfall ist es notwendig, zwischen den einzelnen Xanthinen zu unterscheiden. Bekanntlich hat nur das Coffein eine ausgeprägte zentral erregende Wirkung, während Theophyllin und Theobromin lediglich die auch dem Coffein eigene Wirkung auf Herz, Kreislauf und Nieren ausüben, wenn auch mit unterschiedlicher Stärke (BOCK, 1920). In 8-Stellung hydroxyliertes Coffein, auch die Demethyllierungsprodukte von Coffein, Theophyllin und Theobromin haben keine wesentlichen pharmakologischen Wirkungen mehr. Von den Monomethylxanthinen werden hauptsächlich Wirkungen auf die Muskeln, aber sowohl lähmende wie erregende beschrieben (SALOMON, 1889; ALBANESE, 1900). Allgemein soll die erregende Wirkung der Methylxanthine bei den am C 1-Atom methylierten Verbindungen am stärksten sein. Auf die pharmakologische Wirkung kann hier nicht näher eingegangen werden, jedoch sei vermerkt, daß sich in der Literatur einander widersprechende Anschauungen finden.

Interessant ist auch die Beobachtung, daß 1,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin) in verhältnismäßig großen Mengen im Harn von Personen gefunden wurde, die gastrische Krisen, schwere Migräne oder Krampfzustände hatten (FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ, 1954). Möglicherweise waren es Wirkungen eines Coffeinaabbauproduktes.

AXELROD u. REICHENTHAL (1953) extrahierten biologisches Material bei pH 7 bis 8 mit Benzol. Sodann wurde die organische Phase mit 0,5 n Salzsäure ausgeschüttelt und die Absorption bei 273 nm gemessen.

Da sich in anderem Zusammenhang die Kombination zwischen chromatographischen Trennmethoden und spektrophotometrischer Bestimmung bewährt hat (G.G. SCHMIDT, 1964), wurde die empfindliche Nachweismethode durch ultraviolettspektrophotometrische Messung herangezogen. Die papierchromatographische Trennung erfolgte ähnlich wie bei Theobromin (G.G. SCHMIDT u. HEUNISCH, 1966).

Zahlreiche Angaben über die papierchromatographische Trennung und Erkennung sind bereits veröffentlicht worden (WAGNER, 1956; BONNICHSEN et al., 1957; HAIS und MACEK, 1958; POHLOUDEK-FABINI u. KÖNIG, 1958; G.G. SCHMIDT, 1959; TUREK u. CHUNDELA, 1961; VECERKOVÁ et al., 1962). Zur Sichtbarmachung der Substanzflecken auf den entwickelten Chromatogrammen sind ebenfalls mehrere Methoden in Gebrauch (G.G. SCHMIDT, 1959). Die Ortung der Flecken im filtrierten ultravioletten Licht (254 nm) erwies sich als sehr empfindlich, ebenso das Besprühen mit dem Reagens nach HAUCK (1962): leichtes Besprühen mit MUNIER-MACHEBEUF'S Reagens, nach dem Trocknen Besprühen mit 1% Silbernitrat in 5%iger Schwefelsäure. Durch das Nachsprühen zeigt sich bei Coffein, Theobromin und 7-Methylxanthin allmählich eine lachsrote Färbung in hell- bis schmutzig-brauner Umgebung. In der Literatur werden widersprüchliche Angaben über die Reaktion von Coffein mit DRAGENDORFF'S Reagens gemacht. VECERKOVÁ et al. schreiben, daß es offenbar eine Frage der Modifikation dieses Reagens ist, ob Coffein damit angefärbt wird oder nicht. Nach unseren Untersuchungen, die im wesentlichen mit dem Dragendorff-Reagenz in der Modifikation nach MUNIER-MACHEBEUF und nach HAUCK durchgeführt worden sind, scheint ein weiterer Faktor, nämlich derjenige der Bindungsform des Xanthinderivates eine Rolle zu spielen. In dieser Richtung werden noch weitere Untersuchungen durchgeführt.

Extraktionsmethode, papierchromatographische Trennung und spektrophotometrischer Nachweis werden bei G.G. SCHMIDT u. HEUNISCH ausführlich angegeben.

Versuche

Durch Vorversuche konnte festgestellt werden, daß ohne Zufuhr von coffein- oder theobrominhaltigen Nahrungs- und Genussmitteln im Harn

keine Methylxanthine nachweisbar waren. Hippur- und Benzoësäure ließen sich mit Hilfe der UV-Absorption gut erkennen.

Sodann wurden die R_f -Werte folgender Xanthinderivate ermittelt [aufsteigende Methode im Laufmittelgemisch nach JATZKEWITZ (1953): n-Butanol:15% Ameisensäure: Wasser, 12:1:7; Papier Schleicher & Schüll Nr. 2043 b MgI]: Coffein (0,63), Theophyllin (0,51), Theobromin (0,40), 7-Methylxanthin (0,25), 1-Methylxanthin (0,19). Die Erfassungsgrenze für die genannten Substanzen lag mit dem Reagens nach HAUCK (1962) bei 1—2 Gamma. Ausgedehnte spektrophotometrische Messungen hatten den Zweck, die Absorptionsdaten der aus den Chromatogrammen eluierten Substanzen zu ermitteln (Einzelheiten siehe SCHOYERER, 1964; G.G. SCHMIDT und HEUNISCH, 1966).

Bei der Prüfung, in welchem Milieu eine optimale Extrahierbarkeit der verschiedenen Xanthinderivate gegeben war, zeigte sich nach chromatographischer Entwicklung der Extraktrückstände (die in dem Laufmittelgemisch nach JATZKEWITZ und in einem alkalischen Gemisch nach ALGEERI u. WALKER (1952): n-Butanol gesättigt mit 5 n-Ammoniak, erfolgte), daß die verwendeten Derivate Coffein, Theobromin und Theophyllin bei pH 2 und pH 8 extrahierbar und chromatographisch im sauren Laufmittelgemisch zu trennen waren, während bei pH 13 nur Coffein extrahiert wurde. Die Extraktion wurde mit Chloroform durchgeführt, da sich Coffein darin gut löst (s. Löslichkeitstabelle). Auffallend war, daß sich 1- und 7-Methylxanthin aus wäßriger Lösung kaum extrahieren ließen. Das gleiche negative Ergebnis wurde bei Zusatzversuchen mit Harn erhalten. In den Harnextraktrückständen traten jedoch bei der gleichen Extraktionstechnik Monomethylxanthine auf, wenn Coffein aufgenommen worden war.

Zwei Versuchspersonen nahmen per os je 300 mg Coffeignum purum. Etwa 1 Std danach traten leichte Erregbarkeit, Unruhe, Pulsbeschleunigung und Unwohlsein auf. Diese Erscheinungen wurden bis zur 3. Std noch etwas stärker, um dann rasch abzuklingen. Eine stärkere Harnausscheidung setzte erst von der 4. Std an ein. Während in den ersten 4 Std im Harn Coffein und zwei Dimethylxanthine zu finden waren, traten dann auch Substanzen auf, die die Charakteristika von Monomethylxanthinderivaten hatten. Während eines der beiden im Harn regelmäßig nach Coffeineinnahme gefundenen Dimethylxanthine in

Tabelle. *Löslichkeit von Coffein nach HOPPE-SEYLER-THIERFELDER (1955)*

Bei 25° lösen sich in je 100 ml	Coffein g
Wasser	2,2
Methanol	0,9
abs. Äthanol	1,0
Äther	0,3
Aceton	2,2
Chloroform	11,4
Tetrachlorkohlenstoff	0,3
Benzol	1,6
Pyridin	34,4

seinen chromatographischen und spektrophotometrischen Daten ebenso wie im färberischen Verhalten mit *Theobromin* gut übereinstimmte, konnte das zweite Dimethylxanthinderivat nicht sicher identifiziert werden. Da es die gleichen spektrophotometrischen Eigenschaften wie 1,7-Dimethylxanthin aufwies und auch im R_f -Wert mit den anderen

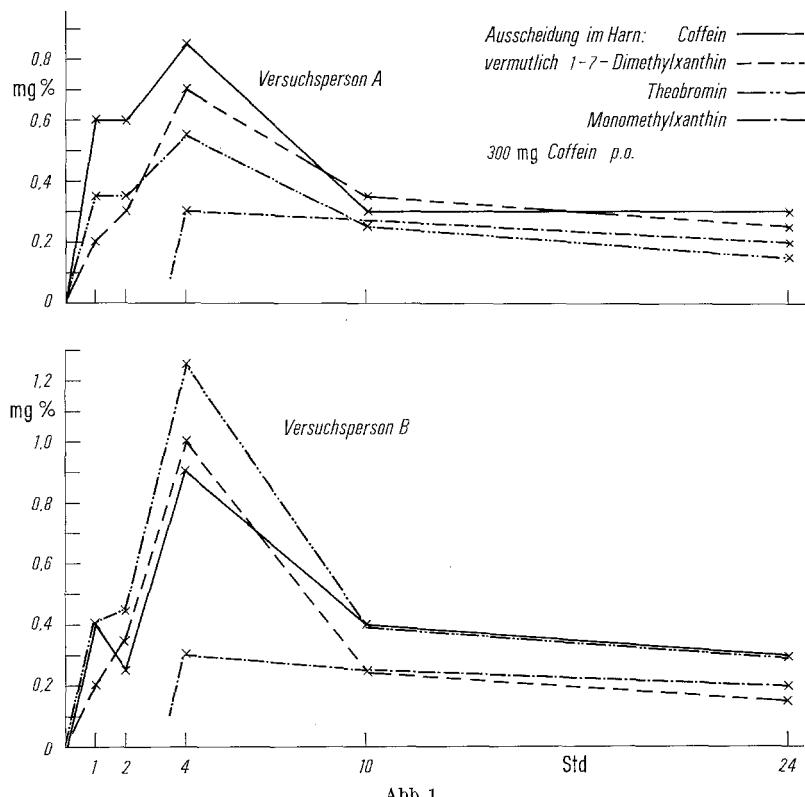


Abb. 1

Dimethylxanthinen Ähnlichkeit zeigte (0,46 im sauren und 0,16 im alkalischen Laufmittelgemisch) erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß es sich um diese Substanz handelt. Wie eingangs erwähnt wurde, ist 1,7-Dimethylxanthin in der Literatur mehrfach als ein Ausscheidungsprodukt des Coffeins bezeichnet worden.

Die Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen sind in der Abbildung dargestellt. Es ist daraus ersichtlich, daß die Konzentrationen von Caffein, Theobromin und dem zweiten Dimethylxanthinderivat ein erstes Maximum bereits 1 Std nach Aufnahme von Caffein erreicht hatten, das zwischen 0,2 und 0,6 mg-% lag. Nach 4 Std war der Ausscheidungsgipfel mit Werten um 1 mg-% erreicht. Die Ausscheidung

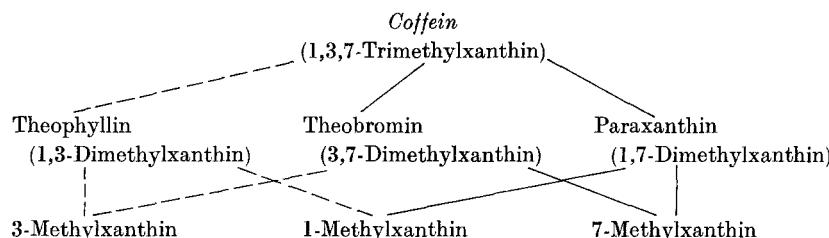
war nach 24 Std noch nicht beendet. Ein Monomethylxanthinderivat war erst nach 4 Std im Harn nachweisbar.

Diskussion der Ergebnisse

Die Untersuchungen haben im Hinblick auf die Methodik gezeigt, daß die Ausscheidung von Coffein und seinen Metaboliten im Harn sowohl qualitativ als auch quantitativ gut erfaßt werden kann. Obwohl nur etwa 1% der aufgenommenen Coffeindosis im Harn des ersten Tages zu erwarten ist, gelingt der Nachweis bei Verwendung kleiner Harnmengen (20 ml) ohne Schwierigkeiten.

Neben Coffein wurden Theobromin und ein weiteres Dimethylxanthin gefunden, bei dem es sich um 1,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin) handeln kann. Außerdem trat ein Monomethylxanthinderivat auf, wofür am ehesten das 1-Methylxanthin in Frage kommt.

In Übereinstimmung mit älteren Literaturangaben kann deshalb das von CORNISH u. CHRISTMAN (1957) aufgezeigte Schema des Coffeinaabbaus folgendermaßen ergänzt werden:



Für die Beurteilung der Befunde ist wichtig, daß Theobromin nicht nur nach Aufnahme von kakaohaltigen Substanzen (s. Gg. SCHMIDT u. HEUNISCH), sondern auch nach Coffeinaufnahme im Harn auftreten kann, während umgekehrt nach Theobrominaufnahme kein Coffein, Theophyllin oder Paraxanthin im Harn gefunden wurden.

Die Konzentrationen erreichen ihre Gipfelwerte etwa 4 Std nach der Aufnahme und liegen nach einmaliger Dosis von 300 mg Coffein bei etwa 1 mg-%. Monomethylxanthin wurde in relativ geringen Mengen gefunden.

Zusammenfassung

Im menschlichen Harn ist unverändertes Coffein lediglich in einer Menge von 1% der aufgenommenen Dosis nachweisbar. Nach peroraler Aufnahme von 300 mg lag das Ausscheidungsmaximum nach 4 Std unter 1 mg-%.

Coffein wird zu Theobromin, Paraxanthin und 1-Monomethylxanthin als den Hauptstoffwechselprodukten demethyliert.

Mit Hilfe einer kombinierten papierchromatographisch-ultraviolett-spektrophotometrischen Methode konnten wenige Gamma Coffein, Theobromin und andere Xanthinderivate nachgewiesen werden.

Summary

Unchanged Caffeine is detectable in urine of man only in amounts of 1% of the ingested dose. Maximum after 300 mg per os was 4 hours later below 1 mg-%.

Caffeine is demethylated to form Theobromine, Paraxanthine and 1-Monomethyl-xanthine as the principal metabolites.

A combined paperchromatographic and ultraviolet spectrometric method was able to detect a few micrograms of caffeine, theobromine and other xanthine derivatives.

Literatur

- ALBANESE, M.: Zit. BOCK.
- ALGERI, E. J., and J. T. WALKER: Paper chromatography for identification of the common barbiturates. Amer. J. clin. Path. **22**, 37 (1952).
- AXELROD, J., and J. REICHENTHAL: The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological material. J. Pharmacol. exp. Ther. **107**, 519 (1953).
- BOCK, J.: Die Purinderivate. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, herausgeg. von A. HEFFTER, Bd. II/1, S. 508ff. Berlin: Springer 1920.
- BONNICHSEN, R., A. C. MAEHLY u. S. NORDLANDER: Acta chem. scand. **11**, 1286 (1957). Zit. VECERKOVÁ.
- — — Separation and identification of caffeine, antipyrine and phenacetin from human tissue. J. Chromatogr. **3**, 190 (1960).
- BUCHANAN, O. H., A. A. CHRISTMAN, and W. D. BLOCK: The metabolism of the methylated purines. II. Uric acid excretion following the ingestion of caffeine, theophylline, and theobromine. J. biol. Chem. **157**, 189 (1945).
- BÜCHI, J.: Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel. Basel u. Stuttgart: Birkhäuser 1963.
- CORNISH, H. H., and A. A. CHRISTMAN: A study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man. J. biol. Chem. **228**, 315 (1957).
- DUCHO, W.: Kaffee und Alkoholresorption. Vortrag anlässl. der Tagg der Dtsch. Ges. f. gerichtl. u. soz. Medizin in München, Okt. 1963. Ref. Arch. Kriminol. **133**, 54 (1964).
- ELBEL, H. u. F. SCHLEYER: Blutalkohol, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1956.
- FISHER, R. S., E. J. ALGERI, and J. T. WALKER: J. biol. Chem. **179**, 71 (1949). Zit. FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ.
- FLASCHENTRÄGER, B., u. E. LEHNARTZ: Physiologische Chemie, Bd. II, Teil 1b, Der Stoffwechsel. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
- FRIEDBERG, E.: Biochem. Z. **118**, 164 (1921). Zit. FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ.
- HAIS, J. M., u. K. MACER: Handbuch der Papierchromatographie, Bd. I. Jena: VEB Gustav Fischer 1958.
- HAUCK, G.: Einfacher papierchromatographischer Nachweis von Coffein. Vortrag anlässl. der 41. Tagg der Dtsch. Ges. f. gerichtl. und soz. Medizin in Münster 1962. Ref. Arch. Kriminol. **131**, 109 (1963).

- HAUCK, G.: Zum papierchromatographischen Nachweis von Xanthinen. Dtsch. Apoth.-Ztg. **105**, 209 (1965).
- HARPUDER, K., u. A. SCHITTENHELM: Qualitativer und quantitativer Nachweis der Produkte des Purinstoffwechsels im Harn. In: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, herausgeg. von E. ABDERHALDEN, Bd. IV/5, 1. Hälfte, S. 561. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- HATCHER, R. A., and N. T. KWIT: The elimination of theobromine and caffeine from the circulation. J. Pharmacol. exp. Ther. **52**, 430 (1934).
- HOPPE-SEYLER-TIERFELDER: Handbuch der physioloisch und pathologisch-chemischen Analyse, herausgeg. von K. LANG und E. LEHNARTZ, 10. Aufl., Bd. 3, Bandteil 2, S. 1294ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- JATZKEWITZ, H.: Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Sucht-mitteln im Harn. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **292**, 94 (1953).
- KOBERT, R.: Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1906.
- KOCH, K.: Aus der Praxis der Rentenbegutachtung unter Berücksichtigung der Ergebnisse in der Sozialgerichtsbarkeit. Vortrag anläßl. der Tagg Dtsch. Ges. f. gerichtl. u. soz. Medizin in Marburg/Lahn, Okt. 1956. Ref. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **46**, 263 (1957).
- KRUPSKI, A., A. F. KUNZ u. F. ALMASY: Schweiz. med. Wschr. **66**, 246 (1936). Zit. FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ.
- MATTHEY, M.: Beitrag zur Leberfunktionsprüfung durch Antifebrinbelastung. Schweiz. med. Wschr. **94**, 3 (1964).
- MYERS, V. C., and R. F. HANZAL: The metabolism of methylxanthines and their related methyluric acids. J. biol. Chem. **162**, 309 (1946).
- OKUSHIMA, K.: Biochem. Z. **129**, 563 (1922). Zit. FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ.
- POHLOUDEK-FABNI, R., u. K. KÖNIG: Pharmazie **13**, 131 (1958). Zit. VECERKOVÁ.
- SALANT u. PHELPS: Zit. SOLLmann.
- u. RIEGER: Zit. SOLLmann.
- SALOMON, G.: Z. phys. Chem. **13**, 187 (1889). Zit. J. BOCK, 575.
- SCHMIDT, Gg.: Papierchromatographische Vorprobe bei der toxikologischen Harn-analyse. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **49**, 259 (1959).
- Zur Kombination von Chromatographie und UV-Spektrophotometrie in der forensisch-toxikologischen Analyse. In: Gerichtl. Med. und Kriminal., Fest-schrift Weinig, S. 152. Lübeck: Schmidt-Römhild 1964.
- u. E. HEUNISCH: Zum Nachweis von Theobromin und seinen Metaboliten im Harn. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **57**, 393 (1966).
- SCHOYERER, R.: Untersuchungen zum Nachweis von Coffein und seinen Metaboliten im Harn. Med.-Diss. Erlangen, 1964.
- SOLLMAN, T.: A manual of pharmacology, 7. Aufl. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. 1949.
- TUREK, J., u. B. CHUNDELA: Čs. Farm. **10**, 28 (1961). Zit. VECERKOVÁ.
- VECKEROVÁ, J., J. KOHLICEK u. K. KACL: Die Anwendung papierchromato-graphischer Methoden zum toxikologischen Nachweis von Arzneimitteln. II. 2. Mitt. Pharmazie **17**, 394 (1962).
- WAGNER, G.: Arch. Pharm. (Weinheim) **289**, 8 (1956). Zit. VECERKOVÁ.

Prof. Dr. Gg. SCHMIDT

Institut für gerichtliche Medizin der Universität
74 Tübingen, Nägelestr. 5

R. SCHOYERER

8411 Ponholz über Regensburg