

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 11^{ης} ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 1932

ΠΡΟΕΔΡΙΑ Α. Χ. ΒΟΥΡΝΑΖΟΥ

ΠΡΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ

Ὁ Πρόεδρος καταθέτει ἀνακοίνωσιν τοῦ κ. Παύλου Σαντορίνη ἐντὸς ἐσφραγισμένου φακέλλου, συμφώνως πρὸς τὸ ἄρθρον 16 τοῦ Ἑσωτερικοῦ Κανονισμοῦ.

Ὁ κ. Κ. Ζέγγελης καταθέτει ἀνακοίνωσίν του ἐντὸς ἐσφραγισμένου φακέλλου συμφώνως πρὸς τὸ ἄρθρον 16 τοῦ Ἑσωτερικοῦ Κανονισμοῦ.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΙΣ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΥ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ. — Über die pharmakologische Bedeutung des Furfuralkohols und Furfurols in Kaffeeaufgüssen*, von G. Joachimoglu und N. Klissiunis.

In einer früheren Abhandlung¹ haben wir uns mit der Frage beschäftigt, ob die erregende Wirkung des Kaffees auf das Zentralnervensystem lediglich durch das Coffein bedingt ist, oder ob im Kaffee noch andere Stoffe vorkommen, die auf das Zentralnervensystem erregend wirken.

Es zeigte sich, dass wenn man aus dem Kaffee das Coffein entfernt eine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem nicht mehr nachweisbar ist. In dieser Untersuchungsreihe fanden wir weiter, dass im Kaffee noch andere Stoffe vorkommen, die zwar auf das Zentralnervensystem nicht erregend wirken, die aber offenbar durch eine Beschleunigung der Resorption vom Magendarmkanal aus die Wirkung des Coffeins auf das Zentral-

* Γ. ΙΩΑΚΕΙΜΟΓΛΟΥ καὶ Ν. ΚΛΕΙΣΣΙΟΥΝΗ. — Περὶ τῆς φαρμακολογικῆς σημασίας τῆς φουρφευρικῆς ἄλκοόλης καὶ φουρφευρόλης εἰς τὰ ἀφεψήματα τοῦ καφέ.

¹ *Archiv für Hygiene*. 107, 1932.

nervensystem verstärken. Welcher Art diese Inhaltstoffe des Kaffees sind, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

In der vorliegenden Abhandlung soll die Frage erörtert werden, ob den sogenannten Röstprodukten und speziell dem Furfuralkohol C_4H_3O (CH_2OH) und dem Furfurol $C_4H_3O \cdot CHO$ bei der Wirkung von gewöhnlichen Aufgüssen aus Kaffee eine Bedeutung zukommt.

Es ist namentlich auf Grund der Abhandlung von Erdmann¹ in der Literatur vielfach angenommen worden, dass ein Teil der Wirkungen des Kaffees durch den Furfuralkohol bedingt sind². Die meisten Autoren sind der Ansicht, dass die Wirkung des Kaffees in überwiegendem Grade dem Gehalt an Coffein zuzuschreiben ist³. Bei näherer Betrachtung der Erdmannschen Versuche erscheint es zweifelhaft, ob seine Beobachtungen für das vorliegende Problem von Bedeutung sind, denn einmal hat Erdmann den Versuchstieren (Kaninchen) den Furfuralkohol subcutan appliziert und weiter sind die Dosen, die den Tieren per os gegeben wurden, viel zu gross, im Verhältnis zu denjenigen Dosen, die bei dem menschlichen Genuss von Kaffee in Betracht kommen. Die Dosen bei denen Erdmann Wirkungen (Abnahme der Atemfrequenz und der Körpertemperatur) beobachtete, betragen für die subcutane Injektion 0,23-0,526 g pro kg. Körpergewicht. Für die orale Applikation wirkten Dosen von 1-1,15 g pro kg tödlich. Der Gehalt des Kaffees an Furfurol kann nach der Methode von Youngburg und Pucker⁴ festgestellt werden. Der Gehalt an Furfuralkohol lässt sich auf Grund der Fichtenspanreaction in Destillaten aus Kaffeepulver schätzen. Der Furfurolgehalt verschiedener Kaffeeproben des Handels schwankt zwischen 0,06-0,01%. Der Furfuralkoholgehalt beträgt 0,025-0,125%. Bei der Herstellung von Kaffeeaufgüssen aus 40 g Kaffeepulver und 1 Liter heissen Wassers geht natürlich ein Teil des Furfurols und Furfuralkohols verloren, so dass der obengenannte Aufguss im Durchschnitt etwa 2,2 mg Furfurol und etwa 7 mg Furfuralkohol enthält. Beim Genuss von etwa $\frac{1}{2}$ Liter des genannten Aufgusses würde man etwa 1,1 mg Furfurol und 3,5 mg Furfuralkohol aufnehmen.

Es ist also die Frage zu entscheiden, ob diesen Mengen vom pharmakolo-

¹ *Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharm.* **48**, 233, 1902.

² Vgl. HARTWICH. Die menschlichen Genussmittel, Leipzig, 1911, S. 304.

³ Vgl. BOCK in HEFFTER'S Handbuch der Pharmakologie, **2**, Bd. I. Hälfte, 594, 1920.

⁴ *Journal of Biological Chemistry*, **61**, 744, 1924.

gischen Standpunkt aus eine Bedeutung zukommt. In einer ersten Versuchsreihe haben wir bei zwei Personen reines Furfurol und Furfuralkohol (Präparate von Kahlbaum) in Aufgüssen von Kamillentees dargereicht. Es wurde ein Aufguss von Kamillentees aus 12 g der Droge und 150 ccm heissen Wassers hergestellt und in 2 Portionen geteilt. Der einen Portion wurde Furfurol bzw. Furfuralkohol zugesetzt. Um eine Suggestion vollkommen auszuschliessen wurden der Versuchsperson die 2 Portionen vorgelegt. Die eine Portion wurde getrunken. Die Versuchsperson wusste also niemals, ob sie reinen Kamillentees oder Kamillentees mit Furfurol bzw. Furfuralkohol getrunken hatte. Die von uns in dieser Weise den Versuchspersonen gegebenen Mengen betragen für das Furfurol 30-60 mg, für den Furfuralkohol 40-150 mg. Bei diesen Mengen war das Furfurol bzw. der Furfuralkohol durch eine Veränderung des Geschmacks des Kamillentees nicht wahrzunehmen. Auch andere Symptome subjectiver oder objectiver Art traten bei den Versuchspersonen nach Zufuhr der oben genannten Dosen von Furfurol und Furfuralkohol nicht auf. Vergleicht man die von uns angewandten Mengen von Furfurol und Furfuralkohol mit den Mengen, die in gewöhnlichen Kaffeeaufgüssen vorkommen, so sieht man, dass durch den gewöhnlichen Genuss von Kaffee die Aufnahme solcher Dosen von Furfurol bzw. Furfuralkohol, den hauptsächlichen Bestandteilen der Röstprodukte, niemals in Frage kommen kann. Es müssten ja 13-27 Liter Kaffeeaufguss getrunken werden, um diese Mengen Furfurol aufzunehmen. 5-21 Liter Kaffeeaufguss würden die oben erwähnten Mengen Furfuralkohol enthalten.

In einer zweiten Versuchsreihe haben wir einem Hund täglich Furfurol bzw. Furfuralkohol per os mit der Schlundsonde beigebracht. Das Tier erhielt 42 Tage lang 1 g Furfuralkohol täglich. Einen Monat nach Abschluss dieses Versuchs haben wir dem Tier Furfurol ebenfalls per os gegeben. Das Tier erhielt 56 Tage lang täglich 1 g Furfurol. Das Körpergewicht des Tieres wurde während der Versuchsdauer nicht verändert. Gelegentlich beobachteten wir nach Darreichung des Furfuralkohols Speichelfluss. Andere Symptome wurden nicht beobachtet. Das Tier wurde weiter ein ganzes Jahr lang beobachtet und verhielt sich vollkommen normal.

In einer dritten Versuchsreihe haben wir am isolierten Froschherzen nach Straub die Wirkung des Furfuralkohols und Furfurols mit der Wirkung des Aethylalkohols verglichen. Bei M/0,17 Furfuralkohol beobachteten wir einen sofortigen Stillstand. Das Herz erholt sich spontan nach

40''. Bei M/0,23 sofortigen dauerndem Stillstand. Die Wirkung ist reversibel. Das Herz kontrahiert sich nach Ersatz der Gifflösung mit Ringerlösung annähernd mit normaler Hubhöhe. Bei M/0,06 Furfurol haben wir keine Wirkung beobachtet. Bei M/0,12 trat 40'' nach dem Giftzusatz dauernder Stillstand ein. Bei M/2 Aethylalkohol beobachteten wir Abnahme der Hubhöhe. Bei M/2,6 dauernder Stillstand. Es ergibt sich also, dass der Furfuralkohol annähernd 11 mal und das Furfurol 21 mal stärker als der Aethylalkohol wirken.

In einer vierten Versuchsreihe haben wir am isolierten Kaninchendarm in der Versuchsanordnung nach Magnus die Wirkung des Furfuralkohols und Furfurols studiert. Bei M/0,023 Furfuralkohol haben wir Verminderung der Amplitude beobachtet. Bei M/0,034 führte der Darm keine Kontraktionen aus. Bei M/0,012 Furfurol haben wir Verminderung der Amplitude beobachtet. Bei M/0,015 führte der Darm nur ganz kleine Kontraktionen aus. Die entsprechende Grenzkonzentration für Aethylalkohol ist M/0,5. Daraus ergibt sich, dass der Furfuralkohol etwa 14 mal und das Furfurol 33 mal stärker auf den Kaninchendarm wirken, als der Aethylalkohol.

In einer fünften Versuchsreihe sind Versuche mit Goldfischen (*Carassius auratus*) ausgeführt worden. Sowohl mit Furfuralkohol als mit Furfurol lassen sich die Fische narkotisieren. Die Molare Grenzkonzentrationen, die bei diesen Fischen Narkose hervorrufen, betragen für den Furfuralkohol M/0,034, für das Furfurol M/0,013. Die Grenzkonzentration für Aethylalkohol betrug M/0,82 unter den gleichen äusseren Bedingungen. Die narkotische Wirkung des Furfuralkohols ist also hier 24 mal stärker als die des Aethylalkohols. Für das Furfurol ist die entsprechende Zahl 63.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei Menschen sind Furfuralkohol in Mengen von 40-150 mg und Furfurol in Mengen von 30-60 mg nach oraler Applikation ohne Wirkung.
2. Die chronische Zufuhr von täglichen Dosen von 1 g Furfuralkohol, bezw. 1 g Furfurol, sind beim Hunde ohne Wirkung.
3. Am isolierten Froschherzen wirkt Furfurol 21 mal, der Furfuralkohol 11 mal stärker als der Aethylalkohol.
4. Am isolierten Kaninchendarm wirkt Furfurol 33 mal und der Furfuralkohol 14 mal stärker als der Aethylalkohol.
5. Furfuralkohol wirkt an Goldfischen 24 mal stärker narkotisch als der Aethylalkohol. Die entsprechende Zahl für Furfurol ist 63.

6. Bei den geringen Mengen von Furfuralkohol und Furfurol, den Hauptbestandteilen der Röstprodukte, die in Kaffeeaufgüssen vorkommen, ist eine pharmakologische Wirkung dieser Stoffe auf den Menschen bei dem Genuss von Kaffee nicht vorhanden.

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Εἰς προηγουμένην μελέτην εἶχομεν ἐξετάσει ἂν ὁ καφὲς ἐκτὸς τῆς κοφφεΐνης περιέχει ἄλλας οὐσίας, αἱ ὁποῖαι δροῦν ἐρεθιστικῶς ἐπὶ τὸ κεντρικὸν νευρικὸν σύστημα. Ἡ ἔρευνα αὕτη εἶχεν ὡς ἀποτέλεσμα ὅτι ὁ καφὲς ἐκτὸς τῆς κοφφεΐνης δὲν περιέχει ἄλλας οὐσίας, αἵτινες ἐρεθίζουν τὸ κεντρικὸν νευρικὸν σύστημα. Περαιτέρω εἶδομεν ὅτι ὁ καφὲς περιέχει οὐσίας, αἱ ὁποῖαι δὲν ἐρεθίζουν μὲν τὸ κεντρικὸν νευρικὸν σύστημα ἐν τούτοις καθιστῶσι τὴν δρᾶσιν τῆς κοφφεΐνης ἐπὶ τὸ κεντρικὸν νευρικὸν σύστημα ἰσχυροτέραν. Τοῦτο ὀφείλεται προφανῶς εἰς τὸ γεγονός ὅτι ὁ καφὲς περιέχει οὐσίας, αἵτινες ἐπιταχύνουν τὴν ἀπορρόφησιν τῆς κοφφεΐνης ἐκ τοῦ ἐντερικοῦ σωλῆνος.

Ἡ παροῦσα μελέτη ἀναφέρεται εἰς τὸ πρόβλημα ἂν αἱ κατὰ τὴν φρῦξιν τοῦ καφέ παραγόμεναι οὐσίαι καὶ ἰδιαιτέρως ἡ φουρφουρόλη καὶ ἡ φουρφουρικὴ ἀλκοόλη δροῦν φαρμακολογικῶς κατὰ τὸν συνήθη τρόπον τῆς λήψεως τοῦ καφέ. Ἀποδεικνύεται ὅτι κατὰ τὴν παρασκευὴν ἀφεψήματος καφέ ἐκ 40 γρ. ἐπὶ ἑνὸς λίτρου τὸ ἀφέψημα περιέχει 2,2 χιλ. φουρφουρόλης καὶ 7 χιλ. φουρφουρικῆς ἀλκοόλης.

Τὰ ἐπὶ ἀνθρώπων μετὰ τὴν διὰ τοῦ στόματος λήψιν πειράματα ἀπέδειξαν ὅτι ποσὰ μέχρι 30-60 χιλ. φουρφουρόλης καὶ 40-150 χιλ. φουρφουρικῆς ἀλκοόλης οὐδεμίαν δεικνύουν ἐνέργειαν.

Ἐπὶ κυνὸς ἡ χορήγησις ἡμερησίων δόσεων 1 γρ. φουρφουρικῆς ἀλκοόλης ἐπὶ 42 ἡμέρας καὶ κατόπιν ἡ χορήγησις 37 γρ. φουρφουρόλης ἐπὶ 56 ἡμέρας δὲν εἶχον καμμίαν ἐνέργειαν. Πειράματα ἐπὶ τῆς ἀπομονωθείσης καρδίας βατράχου ἀπέδειξαν ὅτι ἡ φουρφουρικὴ ἀλκοόλη δρᾶ 11 φορὰς ἰσχυρότερον τῆς αἰθυλικῆς ἀλκοόλης. Ἐπὶ τοῦ ἀπομονωθέντος καὶ διατηρηθέντος ἐν ζῶῃ ἐντέρου τοῦ κονίκλου βλέπομεν ὅτι ἡ φουρφουρικὴ ἀλκοόλη δρᾶ 14 φορὰς ἰσχυρότερον καὶ ἡ φουρφουρόλη 33 φορὰς ἰσχυρότερον τῆς αἰθυλικῆς ἀλκοόλης.

Ἐπὶ κυπρίνων ἡ φουρφουρικὴ ἀλκοόλη δρᾶ 24 φορὰς καὶ ἡ φουρφουρόλη 63 φορὰς ἰσχυρότερον ναρκωτικῶς τῆς αἰθυλικῆς ἀλκοόλης.

Τὸ γενικὸν συμπέρασμα τῆς ἡμετέρας ἐρεύνης εἶναι ὅτι οὔτε ἡ φουρφουρικὴ ἀλκοόλη οὔτε ἡ φουρφουρόλη ἔχουν σημασίαν τινὰ διὰ τὴν φαρμακολογικὴν ἐνέργειαν τῶν συνήθων ἀφεψημάτων τοῦ καφέ.