

Coffein – ein Wirkstoff mit Überraschungen

Siegfried R. Waldvogel*

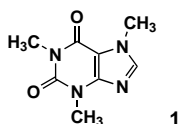
Stichwörter:

Alkaloide · Heterocyclen · Naturstoffe · Wirkmechanismen

Die ersten dokumentierten Coffeinkonsumenten sind die Mitglieder des Galla-Stamms in Äthiopien, die schon vor etwa 1000 Jahren den Kaffeegeuss kannten. 1819 hat Friedlieb Ferdinand Runge erstmals Coffein als Reinstoff aus den Kaffeebohnen isoliert, die erste Totalsynthese folgte 1895 durch Emil Fischer. Obwohl dieser Pflanzeninhaltsstoff seit über tausend Jahren im täglichen Leben in großen Mengen konsumiert wird, fand das Coffein in der Vergangenheit wenig Beachtung bei Wissenschaftlern. Große Teile des Lehrbuchwissens beruhten auf der täglichen Erfahrung. Wegen des spekulativen Charakters der damaligen Lehrbücher bemüht man sich gegenwärtig um die Richtigstellung vieler Halbwahrheiten.^[1] Coffein (**1**) ist heute das weltweit am häufigsten konsumierte Alkaloid und kommt in vielen Pflanzen vor. Als traditionell

wichtigste Quellen für den menschlichen Coffeinkonsum sind Kaffee, Schwarztee und Kakao zu nennen. Das Alkaloid wird heute vor allem Cola-Getränken und Energy-Drinks beige-mischt.^[2] Coffein findet sich aber auch in vielen Formulierungen von Schmerzmitteln.^[3] Dem Coffein kommt wegen der breiten Anwendung und moderner Untersuchungsmethoden nun ein gesteigertes Interesse zu.

Der Grund für den weitläufigen Genuss coffeinhaltiger Getränke liegt oft in deren anregender und stimulierender Wirkung. Nachdem lange über den molekularen Wirkmechanismus spekuliert worden war, konnte eine schwedisch-amerikanische Forschergruppe jetzt belegen, warum Coffein trotz seiner geringen Affinität zu Rezeptoren ein gutes Stimulans ist. Die effiziente Wirkung wird nämlich durch einen Rückkopplungsmechanismus in den Nervenzellen hervorgerufen. Untersuchungen an Mäusen zeigten, dass Coffein an den Adenosin-A_{2A}-Rezeptor, der für die Bewegungskontrolle zuständig ist, bindet und diesen inhi-



biert. Dadurch wird die Phosphorylierung eines bestimmten Threoninrestes des Proteins DARPP-32 stark begünstigt, welches eine Schlüsselrolle bei der Signalkaskade von der Proteinkinase A einnimmt. Die Aktivität dieser Kinase, welche selbst die Dephosphorylierung von DARPP-32 katalysiert, sinkt bei Hemmung des Adenosin-A_{2A}-Rezeptors. Somit reichert sich phosphoryliertes DARPP-32 an und verstärkt den Effekt zusätzlich. Im Kontrollversuch zeigen Mäuse, denen das DARPP-32 fehlt, kaum eine Reaktion auf Coffein.^[4]

Bei vielen Ausdauersportler ist eine coffeinhaltige Ernährung ein fester Bestandteil des Trainingsprogramms. Unklar war jedoch, ob Coffein wirklich eine Leistungssteigerung bewirkt. Zwei neuere Untersuchungen bringen diesbezüglich Licht in lange Vermutetes. Eine Leistungssteigerung bei Ausdauersportlern (Radfahrern) konnte wissenschaftlich durch die Aufnahme von Coffein in Zusammenhang mit einer

kohlenhydratreichen Ernährung eindeutig nachgewiesen werden. Eine australische Studie belegt eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit um rund 3% sowohl durch eine einmalige Gabe als auch durch eine Verabreichung von Coffein in kleinen Portionen. Die von Ausdauersportlern geschätzten Cola-Getränke wurden auch getestet, jedoch trat ein merklicher Effekt erst bei der vierfachen Coffeinkonzentration bezogen auf handelsübliche Produkte auf. Eine Coffein-Menge von 6 mg kg⁻¹ für den Probanden führte zu guten Resultaten.^[5]

Eine Forschergruppe aus den Vereinigten Staaten untersuchte in diesem Zusammenhang den Gewöhnungseffekt bei Coffeingenuss und bestätigte eine Leistungssteigerung durch Coffein an allen 21 Testpersonen. Regelmäßig Coffein konsumierende Probanden hatten einen weitaus geringeren und auch kürzer anhaltenden Nutzen aus der aufputschenden Wirkung als Probanden, die selten coffeinhaltige Lebensmittel zu sich nahmen. In allen Fällen führte die Einnahme von Coffein bei körperlichen Belastungen zu einer signifikanten Mehraufnahme von Sauerstoff.^[6]

Da sich Coffein also nicht für eine permanente Leistungssteigerung eignet, sollte derjenige, der den besonderen Kick in einer Tasse Kaffee oder Tee sucht, sich auf den gelegentlichen Genuss beschränken. Der fleißige Kaffeetrinker, der die aufputschende Wirkung von Kaffee kaum noch kennt, kann sich trösten: Wahrscheinlich bietet das Coffein im Kaffee einen gewissen Schutz vor der bekannten Alterszucker-Erkrankung (Diabetes mellitus Typ 2). In einer holländischen Studie mit 17000 Patienten konnte gezeigt werden, dass ab sieben Tassen Kaffee pro Tag das Erkrankungsrisiko halbiert wird. An

[*] Dr. S. R. Waldvogel
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster,
(Deutschland)
Fax: (+ 49) 251-833-9772
E-mail: waldvog@uni-muenster.de

dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass ein übermäßiger Genuss von Kaffee sich wegen der gleichzeitigen Aufnahm von Reizstoffen wie Chlorogensäuren gesundheitlich nachteilig auswirken kann.^[7]

Selbst für Hobbygärtner bietet Coffein unerwartete Eigenschaften, kann doch dieser Wirkstoff effektiv gegen Schneckenfraß eingesetzt werden. Forscher aus Hawaii haben durch Zufall entdeckt, dass selbst geringe Konzentrationen von Coffein auf Blattoberflächen den gefräßigen Mollusken gehörig den Appetit verderben. Höhere Konzentrationen an Coffein führen zunächst zu unkontrollierten Kriechbewegungen der Tiere, und bei weiterer Steigerung der Konzentration sterben die Schädlinge. Wahrscheinlich wird das Alkaloid sehr schnell über den Schneckenschleim des Fußes aufgenommen und löst dann eine Reihe physiologischer Reaktionen aus. Wegen der hohen Wasserlöslichkeit gestaltet sich der Einsatz von Coffein als Mollusken-Repellent im Freiland schwierig, ist aber eine beachtenswerte Alternative zu dem üblicherweise eingesetzten Metaldehyd. Für eine eventuelle Nutzung des Coffeins zur Fraßkontrolle bei Schneckenbefall wird die Einbettung des Wirkstoffs in eine Polymermatrix diskutiert, welche eine zeitlich verzögerte Freisetzung ermöglicht.^[8]

Der weitläufige und vielfältige Einsatz von Coffein erfordert auch empfindliche analytische Verfahren zur Steigerung der Produktsicherheit. Viele natürliche Substanzen, vor allem wenn es

sich um elektronenreiche aromatische Systeme handelt, haben eine nicht geringe Affinität zu Coffein. Hierzu gehören auch die polyphenolischen Bestandteile des Schwarztees, welche das Coffein maskieren und die Analytik erheblich behindern. Daher wurden in den letzten Jahren mehrere Konzepte verfolgt, die zu einer selektiven Erkennung des Wirkstoffs führen sollten. Künstliche Rezeptoren und Adaptame-



re ziehen jedoch häufig die demethylierten Varianten des Coffeins der Stammverbindung vor.^[9] Bis heute gibt es wenige Systeme, die selektiv und mit einer hohen Assoziationskonstante das gewünschte Coffein erkennen und binden. Die Methylgruppen am Hypoxanthingerüst verhindern häufig ein erfolgreiches Wasserstoffbrückenbindungsmuster. Das Imprinting von polymeren Materialien bietet hier neuartige Lösungen an.^[10] Auch die Adsorption an Siloxane in Kombination mit einer Kristallmikrowaage wird zum Nachweis von Coffein in wässrigen Medien genutzt, jedoch sind die bisherigen Ergebnisse für eine Anwendung noch nicht als zufriedenstellend zu beurteilen.^[11]

In der jüngsten Zeit gelang der Aufbau künstlicher Coffeinrezeptoren durch mehrere Forschergruppen,^[12] jedoch wurden alle beschriebenen Systeme nur in organischen Lösungen untersucht. Für eine Anwendung im Bereich der Coffeinanalytik stehen die ausgeprägte Selektivität und Affinität in Gegenwart von wässrigen Medien im Mittelpunkt des Interesses. Hier sind in den nächsten Jahren grundlegende wis-

senschaftliche Fortschritte zu erwarten. Obwohl Coffein bereits vor 183 Jahren erstmals von Runge aus Kaffeebohnen isoliert wurde, kann es heute noch mit vielen Überraschungen aufwarten.

- [1] <http://www.cosic.org/caffeine/index.html>, **2002**.
- [2] Caffeinated Beverages: T. H. Parment, C. T. Ho, P. Schieberle, *ACS Symp. Ser.* **2000**, 754.
- [3] G. A. Spiller, *Caffeine*, CRC, Boca Raton, **1998**.
- [4] M. Lindskog, P. Svenningsson, L. Pozzi, Y. Kim, A. A. Flenberg, J. A. Bibb, B. B. Fredholm, A. C. Nairn, P. Greengard, G. Fisone, *Nature* **2002**, 418, 774–778.
- [5] G. R. Cox, B. Desbrow, P. G. Montgomery, M. E. Anderson, C. R. Bruce, T. A. Macrides, D. T. Martin, A. Moquin, A. Roberts, J. A. Hawley, L. M. Burke, *J. Appl. Physiol.* **2002**, 93, 990–999.
- [6] D. G. Bell, T. M. McLellan, *J. Appl. Physiol.* **2002**, 93, 1227–1234.
- [7] R. M. van Dam, E. J. M. Feskens, *Lancet* **2002**, 360, 1477–1478.
- [8] R. G. Hollingsworth, J. W. Armstrong, E. Campbell, *Nature* **2002**, 417, 915–916.
- [9] C. Frauendorf, A. Jäschke, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2521–2524.
- [10] F. A. Villamena, A. A. De La Cruz, *J. Appl. Polym. Sci.* **2001**, 82, 195–205; S. R. Carter, S. Rimmer, *Adv. Mater.* **2002**, 14, 667–670.
- [11] T. Kobayashi, Y. Murawaki, P. S. Reddy, M. Abbe, N. Fujii, *Anal. Chim. Acta* **2001**, 435, 141–149.
- [12] S. R. Waldvogel, C. A. Schalley, R. Fröhlich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2580–2583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2472–2475; P. Ballester, M. A. Barcelo, A. Costa, P. M. Deya, J. Morey, M. Orell, C. A. Hunter, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3849–3853; S. Goswami, A. K. Mahapatra, R. Mukherjee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2717–2726.