

*Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Mainz*

## Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen mit Kaffee und Tee

Von G. CZOK, B. SCHMIDT und K. LANG

Mit 4 Abbildungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 2. Januar 1968)

Es wird über die Ergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen berichtet, durch welche die folgenden Fragen geklärt werden sollten:

1. Welche Verteilung ergibt sich im Organismus der Ratte für  $^{14}\text{C}$ -Coffein, wenn man dieses als Bestandteil eines Kaffee- bzw. Tee-Infuses anbietet?
2. In welcher Weise wird die zentrale Erregbarkeit von Mäusen beeinflusst, wenn gleiche Coffeinemengen mit diesen Getränken zugeführt werden?

### Methodik

#### 1. Versuchstiere

Die Versuche zur Feststellung der  $^{14}\text{C}$ -Verteilung im Organismus wurden an Albinoratten (Sprague Dawley) männlichen Geschlechts im Gewicht von 200 bis 250 g durchgeführt. Die Ratten erhielten Altrominfutter und Wasser ad libitum. 14–16 h vor Versuchsbeginn wurde ihnen das Futter entzogen.

Für die Motilitätsversuche wurden männliche weiße Mäuse (Stamm NMRI) mit einem Gewicht von 18–20 g verwendet. Die Tiere wurden mit Altromin gefüttert und erhielten Wasser ad libitum.

#### 2. Testlösungen

8- $^{14}\text{C}$ -Coffein, 1–2  $\mu\text{C}$   $^{14}\text{C}$ /kg Ratte. 8- $^{14}\text{C}$ -Coffein wurde durch Methylierung aus 8- $^{14}\text{C}$ -Xanthin hergestellt\*).

Coffeinelösung, Kaffee-, Tee-Infus, jeweils 15 mg Coffein/kg Ratte bzw. 20 mg Coffein/kg Maus. Die Testlösungen wurden mit der Schlundsonde verabreicht und in folgenden Konzentrationen hergestellt: 8- $^{14}\text{C}$ -Coffein = 5  $\mu\text{C}$   $^{14}\text{C}$ /ml; Coffeinelösung, Kaffee- und Tee-Infus = 1,5 mg Coffein/ml bei den Rattenversuchen bzw. 2,0 mg Coffein/ml bei den Mäuseversuchen. Die maximale Versuchsdauer betrug bei den Rattenversuchen 5 h, bei den Mäuseversuchen 4 h.

\*) Herrn Prof. W. WALTER, Chemisches Staatsinstitut der Universität Hamburg, danken wir an dieser Stelle für die Methylierung von 8- $^{14}\text{C}$ -Xanthin.

### 3. Meßmethoden

#### a) Bestimmung der $^{14}\text{C}$ -Aktivität

Nach Verflüssigung des organischen Materials mit konzentrierter NaOH wurden aliquote Anteile getrocknet und verascht. Das dabei entstandene gasförmige  $^{14}\text{CO}_2$  wurde dann in der von FINGERHUT, SCHMIDT und LANG (1962) angegebenen Meßanordnung bestimmt.

#### b) Coffeinbestimmung

Im Rattenserum wurden die Coffeinbestimmungen nach der spektrometrischen Methode von AXELROD und REICHENTHAL (1953) durchgeführt.

#### c) Messung der Spontanaktivität

Zur Messung der Spontanaktivität von Mäusen wurde die von SCHULER (1963) angegebene Apparatur verwendet. Zur Untersuchung kamen 4 Tiergruppen von je 40 Mäusen, die wie folgt vorbehandelt wurden: Tiergruppe 1 erhielt Wasser (= Kontrolle), Tiergruppe 2 Coffeinelösung, Tiergruppe 3 Kaffee-Infus und Tiergruppe 4 Tee-Infus.

### 4. Statistische Methoden

Die Auswertung der Motilitätsversuche erfolgte nach dem t-Test von STUDENT (FISCHER, 1956).

## Ergebnisse und Diskussion

### 1. Verteilung der $^{14}\text{C}$ -Aktivität im Körper der Ratte

Die Verteilung der  $^{14}\text{C}$ -Aktivität im Magen-Darm-Kanal, Carcass, Gesamts Serum und Harn von Ratten, die  $^{14}\text{C}$ -Coffein als Coffeinelösung, als Kaffee- oder Tee-Infus angeboten erhielten, ist in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tab. 1. Verteilung der  $^{14}\text{C}$ -Aktivität in der Ratte (Mittelwerte von je 3–5 Tieren)

Test- lösung	Versuchs- dauer h	$^{14}\text{C}$ -Aktivität in % der Dosis			
		Magen- Darm-Kanal	Carcass	Gesamt- serum	Harn
Coffein	1	6–9	75	3	5–10
	3	5–7	45	2	45–50
	5	5–6	10	0–0,5	76–81
Kaffee	1	8–10	72	3	5–10
	3	8–9	43	2	45–50
	5	5–6	14	0,5–1,0	65–70
Tee	1	13–16	61	8	4–5
	3	7–8	54	5–6	18–24
	5	5–6	42	4–5	28–38

Aus den vorstehenden Meßwerten ist folgendes zu entnehmen:

#### Resorption

Die Resorption der als Coffein zugeführten  $^{14}\text{C}$ -Aktivität erfolgt zum größten Teil bereits innerhalb der 1. Stunde. Wird die  $^{14}\text{C}$ -Aktivität als Coffeinelösung, als Kaffee- oder Tee-Infus zugeführt, so findet man in der angegebenen

Reihenfolge eine gewisse Verzögerung der Coffeinresorption. Mit fortschreiten der Versuchsdauer verwischen sich dann die Unterschiede in der  $^{14}\text{C}$ -Aktivität des Darminhalts und nach 5 h sind in etwa gleiche Werte festzustellen. Zu diesem Zeitpunkt werden noch 5–6% der verabreichten  $^{14}\text{C}$ -Aktivität gefunden, und es hat daher den Anschein, als ob die als Coffein zugeführte  $^{14}\text{C}$ -Aktivität auch nach 5 h noch nicht vollständig aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert worden wäre. Diese Annahme trifft aber nicht zu. Es handelt sich dabei nämlich um aktives Material, das via Galle in den Darmkanal ausgeschieden wurde. Durch Versuche an Gallefistel-Ratten konnte dieser Ausscheidungsmechanismus sichergestellt werden. Gleichzeitig war in diesen Untersuchungen nachzuweisen, daß die durch die Galle ausgeschiedene  $^{14}\text{C}$ -Aktivität zum größten Teil aus Coffeinmetaboliten bestand.

### *Retention*

Für die im Rattenkörper retinierte  $^{14}\text{C}$ -Aktivität ergeben sich etwa die gleichen Werte, wenn  $^{14}\text{C}$ -Coffein in einer Coffeinelösung oder als Bestandteil eines Kaffee-Infuses angeboten wurde. Die Retentionswerte erreichen nach einer Versuchsdauer von 30–45 min ihr Maximum und fallen dann verhältnismäßig rasch ab. Die Halbwertszeiten dieses Abfalls, die also ein Maß darstellen für die Eliminierung der  $^{14}\text{C}$ -Aktivität aus dem Organismus, betragen nach Coffeingabe 190–200 min und nach Gabe von Kaffee-Infus 200–210 min. Das mit einem Tee-Infus zugeführte  $^{14}\text{C}$ -Coffein wird zunächst wegen der etwas langsameren Resorption in der ersten Versuchsstunde im Carcass weniger retiniert als nach Verabreichung von Coffeinelösung oder Kaffee-Infus. Die  $^{14}\text{C}$ -Retentionswerte erreichen daher erst später ihr Maximum und fallen mit fortschreitender Versuchsdauer nur sehr langsam ab. Es werden daher in der 3. und 5. Versuchsstunde wesentlich höhere Retentionswerte für die  $^{14}\text{C}$ -Aktivität gefunden, als wenn Coffeinelösung oder Kaffee-Infus gegeben wurde. Die Halbwertszeit der Elimination für die  $^{14}\text{C}$ -Aktivität war nach Verabreichung von Tee-Infus erheblich verlängert, wobei Werte von 320–340 min gemessen wurden.

Die  $^{14}\text{C}$ -Aktivitätswerte im Gesamtserum, die nach Gabe von Coffein, Kaffee und Tee bestimmt wurden, sind aus den Abb. 1, 2 und 3 zu entnehmen. Außer den  $^{14}\text{C}$ -Aktivitätswerten wurden auf diesen Abbildungen auch die Coffeinkonzentrationen des Serums eingezeichnet. Die Gegenüberstellung dieser beiden Meßwerte ist vor allem deshalb von Interesse, weil dadurch der Anteil von Coffeinmetaboliten an der im Serum gefundenen  $^{14}\text{C}$ -Aktivität abschätzbar ist. Nach Verabreichung von Coffein und Kaffee zeigen die  $^{14}\text{C}$ -Aktivitätswerte und Coffeinkonzentrationen im Serum das gleiche Verhalten. Beide Meßwerte steigen zunächst mit gleicher Geschwindigkeit an und erreichen im Verlauf der ersten Versuchsstunde die gleichen Maxima. Anschließend erfolgt ein rascher Abfall, der dadurch gekennzeichnet ist, daß die  $^{14}\text{C}$ -Aktivitätswerte nur wenig über den Coffeinspiegeln verlaufen. Nach diesen Befunden liegt die in der 1. Stunde gemessene  $^{14}\text{C}$ -Aktivität ausschließlich als Coffein vor, während später neben dem Coffein auch noch geringe Mengen an Coffeinmetaboliten gefunden werden. Ein anderes Bild sieht man nach Verabreichung von Tee-Infus. Hier erreichen die  $^{14}\text{C}$ -Aktivitätswerte des Serums bereits in der 1. Versuchsstunde erheblich höhere Werte als die Coffeinspiegel und bleiben auch später den

Coffein-Serumwerten gegenüber stark erhöht. Hiernach ist also festzustellen, daß nach Verabreichung von Tee-Infus der Anteil an Coffeinmetaboliten im Serum ein wesentlich größeres Ausmaß erreicht als nach Gabe von Kaffee oder Coffein.

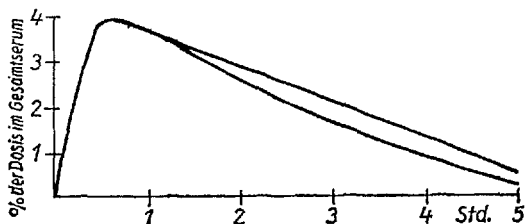


Abb. 1. <sup>14</sup>C-Aktivität und Coffeingehalt im Serum von Ratten nach oraler Gabe von Coffein. <sup>14</sup>C-Aktivität: obere Kurve; Coffeingehalt: untere Kurve

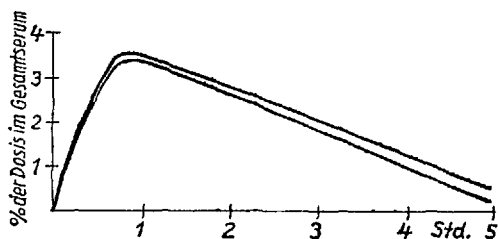


Abb. 2. <sup>14</sup>C-Aktivität und Coffeingehalt im Serum von Ratten nach oraler Gabe von Kaffee. <sup>14</sup>C-Aktivität: obere Kurve; Coffeingehalt: untere Kurve

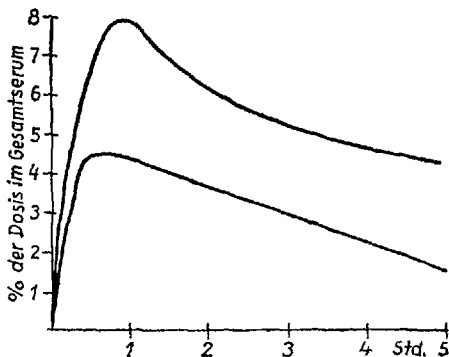


Abb. 3. <sup>14</sup>C-Aktivität und Coffeingehalt im Serum von Ratten nach oraler Gabe von Tee. <sup>14</sup>C-Aktivität: obere Kurve; Coffeingehalt: untere Kurve

### Ausscheidung

Die Ausscheidung der <sup>14</sup>C-Aktivität im Harn erfolgt nach Verabreichung von Kaffee oder Coffein verhältnismäßig schnell, nach Verabreichung von Tee dagegen nur sehr langsam. So wurden nach Ablauf der 5. Versuchsstunde bei Verabreichung von Kaffee und Coffein  $\frac{2}{3}$  bis  $\frac{3}{4}$ , nach Verabreichung von Tee aber nur  $\frac{1}{3}$  der zugeführten <sup>14</sup>C-Aktivität mit dem Harn ausgeschieden.

## 2. Spontanaktivität von Mäusen nach Verabreichung von Coffein, Kaffee und Tee

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind auf der Abb. 4 zusammengestellt. Im einzelnen ist daraus folgendes zu entnehmen: Nach Verabreichung von Coffein kommt es in der ersten Versuchsstunde zu einer deutlichen Zunahme der Aktivitätswerte gegenüber den Kontrollen, die nur Wasser in entsprechender Menge erhielten. Anschließend fallen die Aktivitätswerte mit fortschreitender Versuchsdauer in zunehmendem Umfang ab und zeigen nach Ablauf von 4 h keinen Unterschied mehr gegenüber den Kontrollen. Ein anderes Verhalten in der Spontanaktivität ist bei den Tieren festzustellen, die Kaffee oder Tee erhalten hatten. Hier entsprechen die Aktivitätswerte in der 1. und 2. Versuchsstunde zunächst denen, die nach Coffeingabe erhalten wurden. In der 3. und 4. Versuchsstunde fallen aber die Aktivitätswerte gegenüber der Coffeigruppe erheblich langsamer ab. Man findet daher zu diesen Zeiten noch Aktivitätswerte, die deutlich über denen der Coffeigruppe liegen. Die festgestellten Unterschiede erwiesen sich beim Mittelwertsvergleich nach dem t-Test von STUDENT mit einem  $p < 0,01$  als signifikant. Nach diesen Befunden wirken Kaffee und Tee offenbar stärker zentralstimulierend als eine Coffeinelösung mit entsprechendem Coffeingehalt. Zwischen der Wirkung von Kaffee einerseits und Tee andererseits konnte dagegen kein sicherer Unterschied nachgewiesen werden.

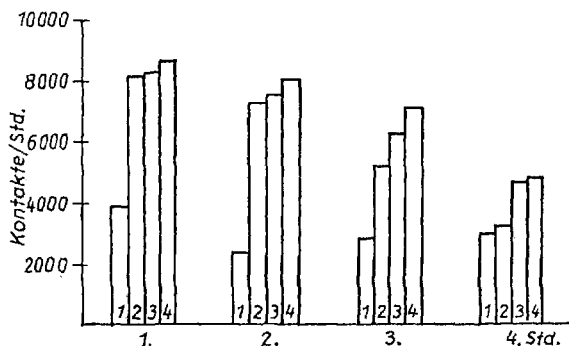


Abb. 4. Spontanaktivität von Mäusen nach oraler Gabe von Wasser (1. Kontrolle), Coffein (2), Kaffee (3) und Tee (4)

Auf Grund der an Ratten durchgeführten Coffein-Serumspiegelbestimmungen sind noch weitere Aussagen darüber möglich, wie die stärkere zentral-erregende Wirkung eines Kaffee- oder Tee-Infuses zustande kommt. Da nach Verabreichung von Coffein und Kaffee keine Unterschiede in den Coffein-Serumspiegeln bestehen, ist zu schließen, daß die verstärkte zentralerregende Wirkung des Kaffees nicht dem Coffein, sondern anderen Kaffee-Inhaltsstoffen zuzuschreiben ist. Bei diesen fraglichen Kaffee-Inhaltsstoffen könnten die Chlorogensäure und die Röststoffe eine Rolle spielen, deren zentrale Wirksamkeit von verschiedenen Autoren (HEYL, 1963; CZOK, 1966; KAROSCHA, 1967) nachgewiesen werden konnte.

Anders liegen die Verhältnisse beim Tee. Hier findet man eine gesteigerte zentrale Erregbarkeit gegenüber einer alleinigen Coffeingabe, die aber gleich-

zeitig mit einer Erhöhung des Coffein-Serumspiegels einhergeht. Es ist daher zu vermuten, daß unter diesen Bedingungen auch erhöhte Coffeinkonzentrationen im Gehirn vorliegen, welche die gesteigerte zentrale Erregbarkeit hervorrufen. Darüber hinaus könnten auch noch andere Tee-Inhaltsstoffe, wie z. B. das Theophyllin, an diesem Effekt beteiligt sein. Theophyllin entfaltet ebenfalls eine zentralerregende Wirkung, die nur wenig schwächer ist als die des Coffeins.

Nach den Ergebnissen der Motilitätsversuche ergibt sich kein Anhalt für eine antagonistische Beeinflussung der Coffeinwirkung durch das im Tee enthaltene Adenin, wie es früher von MACHT und SCHRÖDER (1930) vermutet wurde. Ein solcher Effekt dürfte auch kaum zu erwarten sein, da im Tee Adenin und Coffein nur in einem Verhältnis von 1:100 vorkommen. Der von MACHT und SCHRÖDER beobachtete antagonistische Effekt des Adenins wurde dagegen nur dann erzielt, wenn Adenin und Coffein in einem Verhältnis von 1:1 vorlagen. Nach eigenen unveröffentlichten Untersuchungen (Czok, 1966) konnte in Motilitätsversuchen an Mäusen ebenfalls eine gewisse Abschwächung der Coffeinwirkung festgestellt werden, wenn Coffein und Adenin im Verhältnis 1:1 gegeben wurden. Eine Beeinflussung der Coffeinwirkung war dagegen nicht mehr nachzuweisen, wenn Adenin und Coffein in einem Verhältnis von 1:10, 1:100 oder 1:1000 verabreicht wurden. Adenin allein hatte in der gewählten Dosierung (20 mg/kg) keinen Einfluß auf die Spontanaktivität von Mäusen.

### *Zusammenfassung*

$^{14}\text{C}$ -Coffein wurde an Ratten als Coffeinlösung bzw. als Bestandteil eines Kaffee- oder Tee-Infuses per os verabreicht. Die Resorption von Coffein erfolgte nach Verabreichung von Coffeinlösung und Kaffee-Infus verhältnismäßig schnell, nach Verabreichung von Tee-Infus dagegen mit einer gewissen Verzögerung. Die  $^{14}\text{C}$ -Aktivitätswerte im Serum und im Rattenkörper fielen nach Erreichung ihres Maximums nach Gabe von Coffein und Kaffee sehr schnell, nach Gabe von Tee dagegen sehr langsam ab. Die  $^{14}\text{C}$ -Ausscheidung im Harn war nach Verabreichung von Tee deutlich geringer als nach Coffein oder Kaffee.

Die Spontanaktivität von Mäusen wurde durch Kaffee und Tee etwa in gleichem Maße angeregt. Diese Wirkung war deutlich stärker als die von Coffein in entsprechender Dosierung.

### *Literatur*

- AXELROD, J. und J. REICHENTHAL, J. Pharmakol. Exper. Therap. **107**, 519 (1953). — CZOK, G., Unveröffentlichte Versuche (1966). — CZOK, G., Z. Ernährungswiss. Suppl. **5**, (1966). — FINGERHUT, M., B. SCHMIDT und K. LANG, Biochem. Z. **336**, 118 (1962). — FISHER, A. R., Statistische Methoden für die Wissenschaft (Edinburgh 1956). — HEYL, H., Dissertation (Hamburg 1963). — KARGOSCHA, R., Dissertation (Hamburg 1967). — MACHT, D. I. und H. SCHRÖDER, Klin. Wschr. **9**, 2429 (1930). — SCHULER, E., Arzneimittelforsch. **10**, 965 (1963).

### *Anschriften der Verfasser:*

Priv.-Doz. Dr. G. CZOK, Pharmakologisches Institut der Universität, 2000 Hamburg 20, Martinstr. 52  
 Dr. B. SCHMIDT, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, 6500 Mainz  
 Prof. Dr. Dr. K. LANG, 7812 Bad Krozingen, Schwarzwaldstr. 71