

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg

Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Methylxanthinen in Kakaoprodukten*)

G. Czok

Mit 1 Abbildung und 4 Tabellen

(Eingegangen am 27. Mai 1974)

Die Methylxanthine Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin), Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) und Theobromin (3,7-Dimethylxanthin) sind in bestimmten Drogen enthalten und werden wegen ihrer anregenden und belebenden Wirkung seit langem als Getränke bzw. Genußmittel vom Menschen verwendet. Tab. 1 gibt eine Übersicht über die bekanntesten methylxanthinhaltigen Drogen und deren Gehalt an Coffein, Theophyllin und Theobromin.

Tab. 1. Methylxanthinhaltige Drogen und deren Gehalt an Coffein, Theophyllin und Theobromin

Droge	Stammpflanze	Coffein	Theoph.	Theobr.
Kaffee	<i>Coffea arabica</i>	1,2–2,56 %		
Tee	<i>Camelia sinensis</i>	0,9–5,0 %	0,13 %	0,17 %
Maté	<i>Ilex paraguariensis</i>	0,3–1,5 %	0,05 %	
Appalachentee	<i>Ilex cassine</i>	0,1–0,3 %		
Kolanuß	<i>Cola vera</i>	1,5–3,5 %		
Kakao (fettfrei)	<i>Theobroma cacao</i>	0,1–1,4 %		1,7–3,3 %
Pasta Guaraná	<i>Paullinia sorbilis</i>	4,0–8,0 %		

Nach dieser Übersicht finden sich verhältnismäßig hohe Coffeingehalte in Kaffee, Tee, Kolanuß und Pasta Guaraná. Im Tee sind neben Coffein noch kleinere Mengen an Theophyllin und Theobromin enthalten und im Kakao neben kleinen Coffeingehalten größere Mengen an Theobromin vorhanden. Von den in den Kakaoprodukten enthaltenen Methylxanthinen entfallen rd. 80–90 % auf Theobromin und 10–20 % auf Coffein.

Um Näheres über die biologische Wirksamkeit, der in Kakaoprodukten enthaltenen Methylxanthine sagen zu können, ist es notwendig, von einigen bekannten Kakaoprodukten zunächst deren Gehalt an Methylxanthinen kennenzulernen und daraus die aufgenommenen Mengen dieser Substanzen in den Organismus zu ermitteln. Darüber hinaus ist auch die

*) Nach einem Vortrag, gehalten auf dem 1. Internat. Kongreß über Kakao- und Schokoladeforschung, München 1974.

Konzentration von Gerbstoffen in den betreffenden Kakaoprodukten und deren Aufnahme von besonderem Interesse, da diese Substanzen wahrscheinlich auch die Wirkungen der Methylxanthine in den Kakaoprodukten beeinflussen.

Tab. 2. Gehalt an Methylxanthinen und Gerbstoffen in einigen Kakaoprodukten (nach Fincke 1965)

Kakaoprodukt	Methylxanthine (Theobromin + Coffein)	Gerbstoffe
Kakaopulver (21 % Fett)	2,50 %	11,0 %
Bitterschokolade	0,80 %	3,7 %
Milkschokolade	0,20 %	0,7 %

Der Gehalt einiger Kakaoprodukte an Methylxanthinen und Gerbstoffen ist in der Tab. 2 zusammengestellt. Der Gehalt an Methylxanthinen ist danach im Kakaopulver am höchsten, in Bitterschokolade deutlich niedriger und am niedrigsten in Milkschokolade. Anhand der vorstehenden Daten wurde die Aufnahme von Methylxanthinen und von Gerbstoffen in den Organismus errechnet unter der Annahme, daß 100 g Schokolade bzw. ein Kakaogetränk, aus 5 g Kakaopulver hergestellt, genossen werden. Es ergeben sich dann die in Tab. 3 aufgeführten Werte.

Tab. 3. Aufnahme von Methylxanthinen und Gerbstoffen in den Organismus mit verschiedenen Kakaoprodukten

Kakaoprodukt	Methylxanthine (Theobromin + Coffein)	Gerbstoffe
Kakaogetränk	0,125 g	0,55 g
Bitterschokolade	0,800 g	3,70 g
Milkschokolade	0,200 g	0,70 g

Nach vorstehender Tabelle werden beim Verzehr von Bitterschokolade verhältnismäßig große Mengen an Methylxanthinen und an Gerbstoffen aufgenommen. Deutlich geringer ist die Aufnahme dieser Stoffgruppen nach Verzehr von Milkschokolade oder eines Kakaogetränks.

Wenn man davon ausgeht, daß die therapeutisch verwendeten Dosen von Methylxanthinen ca. 0,1 bis 0,2 g und die von Gerbstoffen etwa in Form von tanninhaltigen Substanzen ca. 0,5 bis 2,0 g betragen, so liegen somit die mit den verschiedenen Kakaoprodukten aufgenommenen Mengen dieser Substanzen durchaus in einer Größenordnung, die eine biologische Wirkung erwarten lassen.

Die Methylxanthine entfalten sehr vielfältige Wirkungen im Organismus, die sich vornehmlich auf das Gehirn, das Herz-Kreislaufsystem, die Bronchien, die Skelettmuskulatur und die Niere erstrecken.

Am Gehirn bewirken die Methylxanthine eine mehr oder minder starke Anregung und Verbesserung der geistigen Tätigkeit, sie vermögen allerdings nicht, wie es Eichler 1971 treffend formulierte, eine nicht vor-

handene Intelligenz zu ersetzen. Darüber hinaus kommt es unter dem Einfluß dieser Substanzen zu einer Verminderung der Ermüdungserscheinungen und des Schlafbedürfnisses. Am Herzen findet man eine Verstärkung der Herzmuskelleistung sowie eine Erweiterung der Herzkranzgefäße; die Gefäße der Körperperipherie werden im allgemeinen durch unmittelbare Beeinflussung der glatten Muskulatur erweitert, sie können aber auch durch die zentralerregende Wirkung der Methylxanthine verengt werden. Der Blutdruck kann somit unter der Einwirkung der Methylxanthine geringfügig absinken, leicht ansteigen oder unverändert bleiben.

An den Bronchien führen die Methylxanthine zu einer deutlichen Erschlaffung der glatten Muskulatur. Es kommt dadurch zu einer Erweiterung der Bronchien und der Bronchiolen und somit zu einer Erleichterung und Verbesserung der Atemfunktion insbesondere dann, wenn Verkrampfungen im Bereich der Atemwege wie etwa beim Asthma bronchiale vorliegen.

An der Skelettmuskulatur kommt es zu einer verstärkten Arbeitsleistung und gleichzeitig zu einer Beseitigung von Ermüdungserscheinungen. Dieser Effekt ist zum überwiegenden Teil auf die zentralerregende Wirkung der Methylxanthine zurückzuführen und nur zu einem kleinen Teil durch eine unmittelbare Beeinflussung der Muskelzellen zurückzuführen.

An der Niere bewirken die Methylxanthine eine vermehrte Harnausscheidung. Diese Wirkung beruht einmal auf einer gesteigerten Durchblutung und Filtration in den Nierenglomeruli, zum anderen aber auf einer Hemmung der Kochsalzresorption in den Nierentubuli.

Die einzelnen Methylxanthine vermögen zwar die soeben aufgeführten Organwirkungen hervorzurufen, sie zeigen aber an den einzelnen Organen eine sehr unterschiedliche Wirkungsstärke, was die Tab. 4 klar zum Ausdruck bringt.

Tab. 4. Wirkungsstärke von Coffein, Theophyllin und Theobromin an verschiedenen Organen

Organ	Wirkung der Methylxanthine		
	schwach	mittelstark	stark
Gehirn	Theobromin	Theophyllin	Coffein
Herz	Coffein	Theobromin	Theophyllin
Bronchien	Coffein	Theobromin	Theophyllin
Skelettmuskulatur	Theobromin	Theophyllin	Coffein
Niere	Coffein	Theobromin	Theophyllin

Coffein zeigt hiernach eine starke Wirkung auf Gehirn und Skelettmuskulatur; Theophyllin eine starke Wirkung auf Herz, Bronchien und Niere. Theobromin erweist sich demgegenüber nur als schwach bzw. mittelstark wirksam. Besonders sei hier darauf verwiesen, daß Theobromin praktisch keine ins Gewicht fallende zentralerregende Wirkung besitzt.

Da die Kakaoprodukte neben Theobromin regelmäßig gewisse Mengen an Coffein enthalten und diese beiden Methylxanthine sich an den einzelnen Organen mitunter erheblich in ihrer Wirkungsstärke unterscheiden,

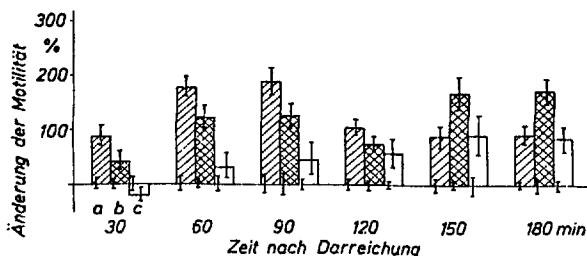


Abb. 1. Änderung der Mäusemotilität in % gegenüber unbehandelten Kontrollen nach Darreichung von Coffein (20 µg/g) = a, Coffein (20 µg/g) + Theobromin (80 µg/g) = b, Theobromin (80 µg/g) = c in Abhängigkeit von der Zeit nach erfolgter Aufnahme (nach Heim et al. 1971).

ist die Frage auftretender Kombinationseffekte dieser Verbindungen von besonderem Interesse. Heim et al. 1971 haben diese Frage bezüglich der zentralerregenden Wirksamkeit in Mäuseversuchen geprüft, die hier kurz erwähnt werden sollen. Abb. 1 zeigt die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen.

Zu Versuchsbeginn, 30 min nach Verabreichung der Substanzen, bewirkt Coffein eine deutliche Zunahme der Tiermotilität, während Theobromin keinen erkennbaren Einfluß auf die Motilität hat, ja diese sogar in gewissem Umfang vermindert. Werden Coffein und Theobromin gleichzeitig verabreicht, so wird die durch Coffein hervorgerufene Motilitätssteigerung um etwa die Hälfte herabgesetzt. Dieser Effekt läßt sich wohl in der Weise erklären, daß Theobromin wegen seiner nahen chemischen Verwandtschaft zu Coffein sich im Gehirn mit den gleichen Rezeptoren verbindet, daher bei entsprechend hoher Konzentration das Coffein von seinen Rezeptoren verdrängt und auf diese Weise dessen zentralerregende Wirksamkeit aufhebt. Im weiteren Verlauf zeigen die Tierversuche noch zwei bemerkenswerte Befunde. Man beobachtet einmal, daß auch nach Verabreichung von Theobromin im weiteren Verlauf des Versuches eine deutliche Motilitätszunahme auftritt, die gegen Versuchsende etwa das gleiche Ausmaß erreicht wie nach Gabe von Coffein. Betrachtet man die Wirkungen nach gleichzeitiger Gabe von Coffein und Theobromin im weiteren Versuchsverlauf, so ergibt sich zunächst ein zunehmend schwächer werdender Hemmeffekt auf die Coffeinwirkung, dann aber sogar eine Verstärkung des Coffeineffektes um etwa das Doppelte. Nach diesen Befunden ist zu vermuten, daß Theobromin, das selbst keine nennenswerte zentrale Wirksamkeit aufweist, im Organismus in bestimmte Substanzen übergehen kann, die dann eine deutliche zentralerregende Wirkung entfalten. Die fraglichen Theobrominmetabolite wurden chromatographisch aufgetrennt, ihre chemische Konstitution konnte aber noch nicht aufgeklärt werden.

Die Versuchsergebnisse von Heim et al. 1971 sind noch insofern von besonderem Interesse, weil Coffein und Theobromin in einem Mengenverhältnis verabreicht wurden, wie es in etwa auch in den Kakaoprodukten vorkommt. Möglicherweise könnten auch beim Menschen nach Genuß

von Kakaoprodukten ähnliche Effekte auftreten und somit deren anregende Wirkung erklären. Gegen eine solche Auffassung sprechen auch nicht die Untersuchungsbefunde von *Dorfman* und *Jarvik* 1971, die am Menschen nach Verabreichung von Theobromin weder eine Verstärkung noch eine Abschwächung des Coffeineffektes gemessen an der Beeinflussung der Einschlafzeit und der Schlafqualität feststellen konnten.

Neben einer Anregung zentraler Funktionen, die sich beim Menschen in einer Zunahme der geistigen Spannkraft äußern kann, sollen die Kakaoprodukte auch einen fördernden Einfluß auf die Muskelleistung und eine schwache diuretische Wirkung entfalten, die gleichfalls durch die darin enthaltenen Methylxanthine ausgelöst sein dürften. Vergleicht man allerdings diese Wirkung mit denen, die nach Verabreichung der reinen Alkaloide auftreten, so findet man eine deutliche Wirkungsabschwächung der Methylxanthine in den Kakaoprodukten. Man bezieht diesen Effekt auf eine verschlechterte Resorption der Methylxanthine und vermutet, daß dabei entweder die in den Kakaoprodukten enthaltenen Gerbstoffe und/oder deren größerer Fettgehalt von Bedeutung seien. Daß tatsächlich in Anwesenheit von Fettsubstanzen eine verschlechterte Resorption von Methylxanthinen auftritt, konnten *Czok et al.* 1968 in Rattenversuchen nachweisen. So betrug die Coffeinresorption 91–96 % nach alleiniger Darreichung dieser Substanz, sie erniedrigte sich jedoch auf 55–65 %, wenn die Tiere 2 Stunden vor der Coffeingabe eine kleine Menge Olivenöl erhalten hatten.

Was die in den Kakaoprodukten enthaltenen Gerbstoffe angeht, so ist gleichfalls zu vermuten, daß sie die Resorption der Methylxanthine in gewissem Umfang beeinträchtigen. Im allgemeinen scheint aber dieser Effekt, der mit der adstringierenden Wirkung der Gerbstoffe in Zusammenhang gebracht wird, nur wenig ausgesprochen zu sein. Daher sind auch die Angaben über das mögliche Auftreten einer stopfenden Wirkung nach Aufnahme von Kakaoprodukten sehr uneinheitlich und teils widersprechend. So hätten nach *Kaden* 1968 die Azteken täglich bis zu 40 Tassen eines Kakaogetränks zu sich genommen, ohne daß es zu einer Obstipation gekommen sei. Das Auftreten einer obstipierenden Wirkung wird außerdem ganz wesentlich bestimmt durch den Gehalt der Kakaoprodukte an löslichen Polyhydroxyphenolen (*Lange* 1965). Da Milch- und Sahneschokolade sowie Milchkakaogetränke nur sehr geringe Mengen an löslichen Polyhydroxyphenolen ausweisen, kommt es nach deren Genuß kaum zu einer Verstopfung. Eine unter Umständen nach Genuß von Bitterschokolade oder von Wasserkakao auftretende Obstipation kann außerdem leicht durch Zugabe von Pantothensäure oder von Calcium- und Magnesiumsalzen der Inositolphosphorsäure verhindert werden (*Fischler* 1933, *Trendtel* 1953).

Nach Aufnahme extrem großer Mengen an Kakaoprodukten können gewisse Nebenwirkungen auftreten, die wohl auf die erhöhte Zufuhr von Methylxanthinen zu beziehen sind. So beobachtete *Neumann* 1906 Schweißausbrüche, Zittern und starke Kopfschmerzen in einem Fall, bei dem täglich 100 g Kakaopulver über längere Zeit aufgenommen wurden, was somit einer täglichen Zufuhr von etwa 1,5 g Methylxanthinen entsprechen würde.

Nach Lickint 1945 und Bricker et al. 1949 klagten empfindliche Frauen des öfteren dann über Kopfschmerzen nach Kakaogenuß, wenn die täglich verbrauchte Kakaomenge 50 g und mehr betrug. Beccari 1936 berichtete schließlich über mehrere Vergiftungsfälle mit Theobromin, die auf eine etwas ungewöhnliche Art und Weise zustande kamen. Eine Frau hatte eine Torte gebacken, dabei aber versehentlich anstelle von Backpulver Theobromin verwendet, das ihr der Arzt in Pulverform wegen ihrer Arteriosklerose verordnet hatte. Von dieser Torte hatten drei Frauen gegessen und dabei Theobrominmengen bis zu maximal 2 g aufgenommen. Es kam danach zu folgenden Vergiftungserscheinungen: Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Ein 18 kg schwerer Hund, der den Rest der Torte mit insgesamt 11 g Theobromin gefressen hatte, starb innerhalb weniger Tage.

Zusammenfassung

In Kakaoprodukten werden regelmäßig größere Mengen an Methylxanthinen gefunden, von denen etwa 80–90 % auf Theobromin und 10–20 % auf Coffein entfallen. Diese Substanzen haben bei Aufnahme mit den Kakaoprodukten einen fördernden Einfluß auf das Zentralnervensystem, auf die Muskelleistung und die Nierenfunktion. Die Methylxanthine wirken allerdings, in Form der Kakaoprodukte gegeben, erheblich schwächer als die Reinalkaloide, was auf die gleichzeitige Anwesenheit von Gerbstoffen und/oder Fettsubstanzen zurückgeführt wird. Durch gleichzeitige Gabe von Coffein und Theobromin in einem den Kakaoprodukten entsprechenden Verhältnis war im Tierversuch eine Beeinflussung der zentralerregenden Wirkung von Coffein nachweisbar in dem Sinne, daß zunächst eine Abschwächung, später aber eine Verstärkung des Coffeineffektes auftrat. Die Coffeinwirkung soll dabei durch Theobromin in hemmendem Sinne, durch später entstehende Theobrominmetaboliten in förderndem Sinne beeinflußt werden. Kakaoprodukte führen erst in extrem hohen Dosierungen (50 bis 100 g Kakaopulver täglich) zu Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen, Zittern und Schweißausbrüchen, die im wesentlichen dem Theobromin zugeschrieben werden.

Summary

Cocoa products generally contain considerable amounts of methylxanthines, 80–90 % being theobromine and 10–20 % being caffeine. These substances may stimulate the central nervous system, the performance of the striated muscles and the renal function. When giving the methylxanthines in form of cocoa products, the mentioned effects are less pronounced than after application of equally dosed pure alkaloids. This difference may be explained by an impaired absorption of the substances due to the presence of polyhydroxyphenols and/or lipids in the cocoa products. When giving 20 mg/kg caffeine and 80 mg/kg theobromine to the mouse, i. e. in the naturally occurring relation, the stimulating effects of caffeine are enhanced after a transitory decrease when compared with those after caffeine alone. It is assumed that at first the stimulation after caffeine is inhibited by theobromine, but subsequently is enhanced by the later formed theobromine metabolites. Side effects of cocoa products have been observed in man in form to headache, trembling and sweating only after consumption of extremely high doses, e. g. 50–100 g cocoa poudre per day; they are essentially referred to the action of theobromine.

Literatur

Beccari, E., Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen 7, 77 (1936). – Bricker, M. L., J. M. Smith, T. S. Hamilton and H. H. Mitchell, J. Nutrit. 39, 445 (1949). – Czok, G., B. Schmidt und K. Lang, Klin. Wschr. 46, 1055 (1968). – Eichler, O., Kaffee- und Tee-Markt 21, 4 (1971). – Dorfman, L. J. and M. E. Jarvik, Clin. Pharmacol. Ther. 11, 869 (1971). – Fincke, H., Handb. d. Kakaoerzeugnisse 2. Aufl. (Berlin-Heidelberg-New York 1965). – Fischler, F., Münchn. Med. Wschr. 80, 534 (1933). – Heim, F., B. Hach, P. Mitznegg, H. P. T. Ammon und C. J. Estler, Arzneim. Forsch. 21, 1039 (1971). – Lange, H., in Fincke Handb. Kakaoerzeugnisse 2. Aufl. (Berlin-Heidelberg-New York 1965). – Lickint, F., Dtsch. Med. Wschr. 64, 1545 (1938). – Neumann, R. O., Die Bewertung des Kakaos als Nahrungs- und Genußmittel, S. 42 (München, Berlin 1906). – Trendtel, W., Zucker- und Süßwarenwirtschaft 22, 953 (1953).

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med. Georg Czok, Pharmakologisches Institut der
Universität Hamburg, 2000 Hamburg 20, Martinistraße 52