

Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg

## Stoffwechselbeeinflussung durch Kaffee und Coffein\*)

G. Czok

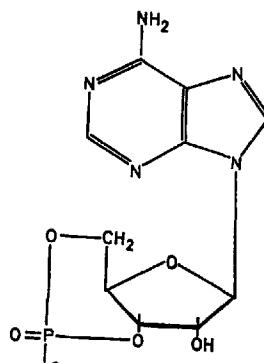
Mit 9 Abbildungen

(Eingegangen am 30. Juni 1975)

Das Kaffeetrinken bzw. das darin enthaltene Coffein vermögen sehr vielfältige Wirkungen im Organismus zu entfalten. So sind sie beispielsweise in der Lage, die Herz- und Kreislauftfunktion anzuregen, die Magen- und Gallesekretion zu steigern, die Darmmotorik zu beschleunigen, die Harnausscheidung zu fördern und vor allem das Zentralnervensystem zu stimulieren, ein Effekt, der im Tierexperiment leicht durch eine Zunahme der Bewegungsaktivität nachgewiesen werden kann (Eichler, 1938; Czok, 1966; Goodman and Gilman, 1970; Drill, 1971). Da alle diese Wirkungen mit einem erhöhten Energiebedarf einhergehen, führt der Genuss von Kaffee bzw. von Coffein zwangsläufig zu einer Steigerung des äußeren Stoffwechsels, was sowohl bei wachen Versuchspersonen als auch bei nichtnarkotisierten Versuchstieren beschrieben worden ist (Womack and Cole, 1934; Horst et al., 1936; Meyer, 1935; Starr et al., 1937; Hindemith, 1938; Haldi et al., 1941; Fowle et al., 1949; Heim und Haas, 1955). Diese Stoffwechselsteigerung ist aber nicht allein auf eine Zunahme der Bewegungsaktivität zurückzuführen; vielmehr bewirkt das Coffein darüber hinaus eine echte Erhöhung des Basalstoffwechsels, wie mehrere neuere Tieruntersuchungen beweisen, bei denen die Spontanbewegungen durch Narkose unterbunden wurden (Cockburn et al., 1967; Poyart and Nahes, 1967; Strubelt und Siegers, 1968). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche Wege der Organismus beschreitet, um den erhöhten Energiebedarf zu decken, der nach der Zufuhr von Kaffee bzw. von Coffein zu verzeichnen ist.

Dies geschieht im wesentlichen auf dreierlei Art und Weise: einmal durch die im Blut vorhandenen Substrate wie Glukose, freie Fettsäuren und Triglyceride, die unter Energiegewinnung bis zu den Endprodukten Kohlendioxid und Wasser abgebaut werden. Da diese Substrate jedoch nur in geringen Mengen vorliegen, reicht die dabei freigesetzte Energie gerade aus, um den Energiebedarf des Organismus für 10 Minuten zu decken. Eine zweite wichtigere Energiequelle für den Organismus ist das in der Leber und der Muskulatur gespeicherte Glykogen. Der Körper verfügt über etwa 500 g Glykogen. Das entspricht rund 2000 kcal und somit einer Energiemenge, die der Körper etwa für einen Tag benötigt. Die Energiegewinnung aus Glykogen erfordert den vorangehenden Abbau zu Glukose in der Leber- bzw. Muskelzelle, ein Vorgang, den wir auch als Glykogenolyse bezeichnen. Die dritte und wichtigste Energiequelle für den Organismus ist zweifellos das Fettgewebe. So besitzt eine 70 kg schwere

\*) Vortrag auf dem VII. Internationalen Wissenschaftlichen Colloquium über Kaffee. ASIC: Hamburg, Juni 1975.



cycl. 3',5'-AMP

Abb. 1. Cycl. 3,5-AMP (Adenosinmonophosphat)

Person etwa 15 kg Fettgewebe, was einer Energiemenge von rund 141 000 kcal entspricht. Diese Energiemenge würde ausreichen, um den Energiebedarf des Organismus bei völligem Nahrungsentzug für etwa 5 bis 6 Wochen zu decken. Die Energiegewinnung aus Fett, d. h. aus Triglyceriden, erfordert den vorherigen Abbau dieser Verbindungen zu freien Fettsäuren und Glycerin, ein Vorgang, den wir als Lipolyse bezeichnen.

Die Energiespeicherung in Form von Fett, die im Organismus eine wichtige Rolle spielt, ist aus folgenden zwei Gründen sehr zweckmäßig: einmal ist der Energiegehalt des Fettes mit 9,3 kcal/g doppelt so hoch wie der des Glykogens mit 4,1 kcal/g, zum anderen aber wird das Fett praktisch unverdünnt im Körper gelagert. Das Fettgewebe hat nämlich eine Energiedichte von etwa 8 kcal/g, während gespeicherte Glykogen durch Lösung auf 1 bis 2 kcal/g verdünnt wird, das heißt aber, es besitzt eine 4- bis 8fach geringere Energiedichte als gespeichertes Fett (Dole, 1964; 1965; Weinges, 1968).

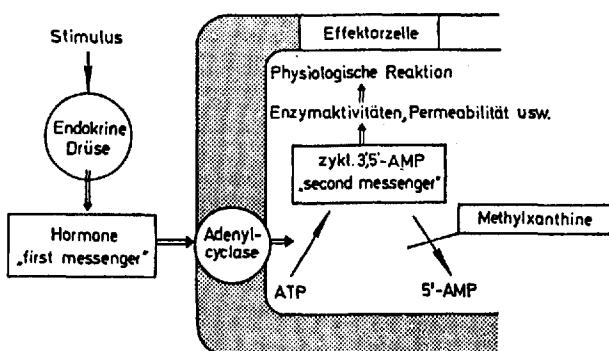


Abb. 2. Schematische Darstellung des „second messenger“-Systems nach Sutherland et al. 1965 (Erklärungen im Text)

Es sei in diesem Zusammenhang auf die wenig bekannte Tatsache verwiesen, daß vor allem stark beanspruchte Organe wie z. B. das Herz und die quergestreifte Muskulatur ihren Energiebedarf bis zu maximal 80 % durch die Oxidation von Fettsäuren decken können (Fritz, 1961). Es stellt sich nun die Frage, auf welche Art der Kaffee bzw. das darin enthaltene Coffein die beiden wichtigsten Arten der Energiemobilisierung, nämlich die Glykogenolyse und vor allem die Lipolyse, zu beschleunigen vermögen.

Sutherland et al. (1965, 1968), Sutherland and Rall (1960) haben sehr eingehend die bei einer Glykogenolyse bzw. Lipolyse ablaufenden zellulären Vorgänge untersucht und sind dabei zu folgender wichtigen Feststellung gelangt: Weder die Glykogenolyse noch die Lipolyse wird durch bestimmte Hormone wie z. B. Adrenalin, Glukagon oder ACTH unmittelbar ausgelöst; vielmehr bewirken diese Hormone als erste Botenstoffe oder „first messengers“ in der entsprechenden Rezeptorzelle die Bildung eines zweiten Botenstoffes („second messenger“), der dann erst die entsprechenden Stoffwechselwirkungen hervorruft. Dieser zweite Botenstoff ist das cycl. 3,5-AMP, das nach der sog. „second messenger“-Theorie in folgender Weise gebildet wird (Abb. 2): Unter dem Einfluß des Zentralnervensystems oder anderer Stimuli werden aus bestimmten endokrinen Drüsen gewisse Hormone wie etwa Adrenalin, Glukagon, ACTH abgegeben, oder es werden lokale Gewebshormone wie Histamin, Serotonin, Kinine bzw. Überträgerstoffe des vegetativen Nervensystems wie Acetylcholin, Noradrenalin freigesetzt. Diese Hormone, die man als „first messengers“ bezeichnet, gelangen auf dem Blutweg zu den Effektorzellen, also beispielsweise zu den Leber-, Muskel- oder Fettzellen. Hier kommt es zu

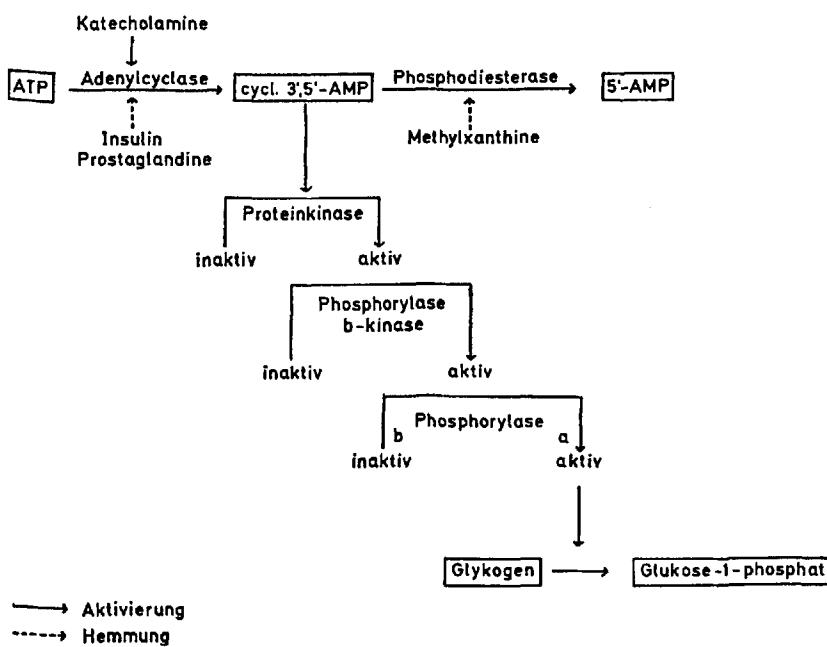


Abb. 3. Vereinfachte Darstellung der Glykogenolyse

einer Wechselwirkung zwischen dem Hormon und bestimmten in der Zellmembran befindlichen Rezeptoren, wobei wie beispielsweise im Falle des Adrenalins eine membranständige Adenylycyclase stimuliert wird. Möglicherweise wird dabei das Hormon an ein nach außen gerichtetes allosterisches Zentrum gebunden und dann über eine Konformationsänderung des Enzymproteins ein nach innen gerichtetes katalytisches Zentrum beeinflußt. Hiernach brauchten also die „first messengers“ nicht in die Zelle einzudringen, um ihre Wirkung zu entfalten. Nach Stimulierung der Adenylycyclase wird aus ATP in Anwesenheit von  $Mg^{+2}$  Pyrophosphat abgespalten und dann unter Cyclisierung des Spaltproduktes das cycl. 3,5-AMP als „second messenger“ gebildet. Cycl. 3,5-AMP vermag dann durch Aktivierung entsprechender Enzyme eine Glykogenolyse oder Lipolyse auszulösen und wird schließlich durch das Enzym Phosphodiesterase zu 5'-AMP abgebaut und damit inaktiviert.

In diese soeben geschilderten Vorgänge können nun das Coffein und andere Methylxanthine wie z. B. das Theophyllin an verschiedenen Stellen eingreifen. Die Methylxanthine vermögen einmal, das Enzym Phosphodiesterase in seiner Aktivität zu hemmen (Butcher and Sutherland, 1959) und werden somit über einen langsameren Abbau von cycl. 3,5-AMP eine länger anhaltende Wirkung dieses „second messenger“ auslösen (Hynie et al., 1966). Zum anderen können die Methylxanthine auch Katecholamine im Körper freisetzen (Atuk et al., 1967; de Schaepperdryver, 1959; Levi, 1967). Hierbei wäre gleichfalls eine Erhöhung von cycl. 3,5-AMP in der Zelle zu erwarten, die aber jetzt auf eine Stimulierung der Adenylycyclase zurückzuführen wäre.

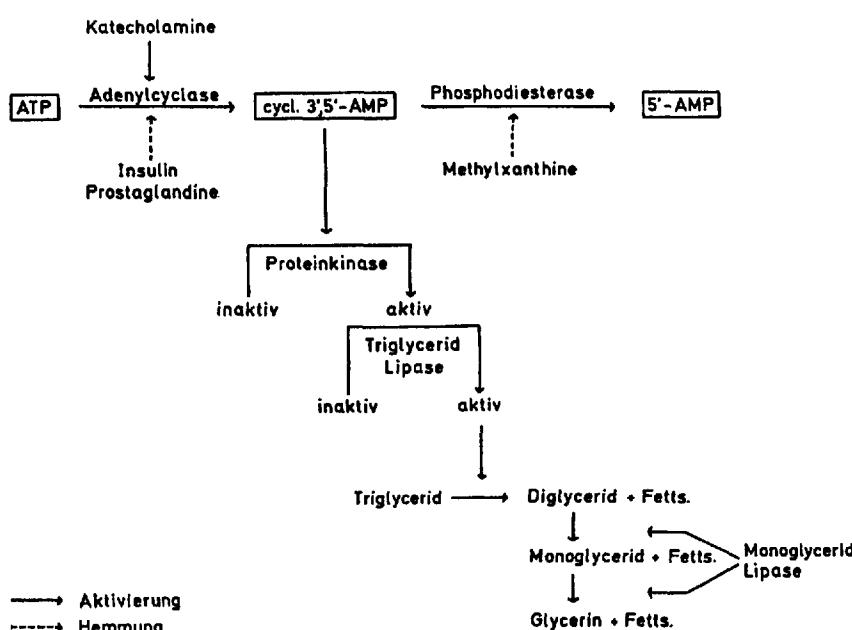


Abb. 4. Vereinfachte Darstellung der Lipolyse

Auf einen weiteren auf die Lipolyse beschränkten Angriffspunkt der Methylxanthine, der erst in neuester Zeit entdeckt wurde, wird später eingegangen werden.

Die Methylxanthine vermögen also teils direkt über eine Hemmung der Phosphodiesterase, teils indirekt über eine Freisetzung von Katecholaminen cycl. 3,5-AMP zu erhöhen und auf diese Weise in der Muskel- oder Leberzelle eine verstärkte Glykogenolyse hervorzurufen. Die bei der Glykogenolyse ablaufenden intrazellulären Vorgänge sind in Abb. 3 schematisch dargestellt. Ein erhöhter Gehalt der Zelle an cycl. 3,5-AMP führt dabei zuerst zu einer Stimulierung einer Proteinkinase. Dabei soll cycl. 3,5-AMP sich an dieses Enzym, und zwar an dessen regulatorische Untereinheit, binden. Hierdurch wird eine katalytische Untereinheit dieses Enzyms freigesetzt und auf diese Weise die Proteinkinase aktiviert (Gill and Garren, 1971; Brostrom et al., 1971). Durch die Proteinkinase wird anschließend eine inaktive Phosphorylase- $\beta$ -Kinase in Anwesenheit von  $\text{Ca}^{++}$  aktiviert. Die aktive Phosphorylase- $\beta$ -Kinase führt dann unter Mitwirkung von ATP und  $\text{Mg}^{++}$ -Ionen zu einer Umwandlung von Phosphorylase  $\beta$  in Phosphorylase  $\alpha$ . Durch die Phosphorylase  $\alpha$  wird schließlich Glykogen bis zu Glykose-1-phosphat abgebaut, das dann als leicht oxidabiles Substrat für die Energiegewinnung zur Verfügung steht. Die Glykogenolyse wird darüber hinaus auch noch durch die Proteinkinase in der Weise gefördert, daß dieses Enzym die Glykogensynthetase hemmt und somit die Rückreaktion in Richtung Glykogenbildung erschwert.

Die bei der Lipolyse sich abspielenden intrazellulären Prozesse sind in Abb. 4 schematisch dargestellt. Auch hier bewirkt die Erhöhung von cycl. 3,5-AMP zunächst eine Stimulierung einer Proteinkinase in der bereits beschriebenen Weise. Die Proteinkinase führt dann zur Aktivierung einer hormonabhängigen Lipase, der sog. Triglyceridlipase, unter deren Einfluß Triglyceride unter Abspaltung je einer Fettsäure in Diglyceride

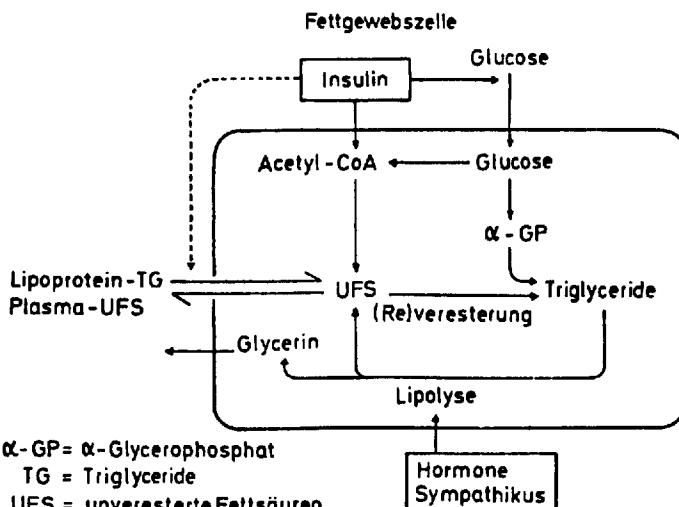


Abb. 5. Vereinfachtes Schema der Mobilisation und Speicherung von Fettsäuren im Fettgewebe (Erklärung im Text)

übergeführt werden. Der weitere Abbau von Diglyceriden zu Monoglyceriden und schließlich zu Glycerin und Fettsäuren erfolgt durch eine hormonunabhängige Lipase, auch als Monoglyceridlipase bezeichnet. Da dieses Enzym stets in ausreichender Menge in der Zelle vorhanden ist, stellt die Triglyceridlipase den begrenzenden Faktor für die Lipolyse dar. Die Endprodukte der Lipolyse sind Fettsäuren und Glycerin. Das Glycerin wird insgesamt ans Blut abgegeben, da es nicht mehr zur Reveresterung und damit zur Fettneubildung verwendet werden kann, weil der Fettzelle die dafür erforderliche Glycerokinase fehlt. Die freien Fettsäuren können nach Bindung an Albumin gleichfalls an das Blut abgegeben werden. Sie können aber auch in der Zelle verbleiben und zur Reveresterung und Fettneubildung verwendet werden. Dazu ist allerdings  $\alpha$ -Glycerophosphat erforderlich, das beim Abbau von Glukose gebildet wird. Die Glukoseaufnahme in die Fettzelle und die weitere Verwertung dieses Substrates wird bekanntlich durch das Insulin gesteuert. So findet man nach Nahrungsaufnahme in der Regel hohe Glukose- und Insulinspiegel im Blut. Unter diesen Bedingungen ist aber die Reveresterungsrate in der Fettzelle gesteigert, die Abgabe von freien Fettsäuren ins Blut aber entsprechend vermindert. Demgegenüber werden im Hungerzustand niedrige Insulin- und Glukosespiegel im Blut gefunden, dabei ist die Reveresterungsrate in der Fettzelle erniedrigt, die Abgabe von freien Fettsäuren ins Blut dagegen gesteigert (Froesch, 1967).

Insulin bewirkt somit im Organismus in der Regel eine Energiespeicherung und Energiefixation, d. h. also eine Fettneubildung in den Fettzellen bzw. eine Glykogensynthese in der Leber- und Muskelzelle, und hat somit einen Effekt, der im Gegensatz zu der Wirkung der Methylxanthine steht. Damit im Einklang steht auch der für das Insulin nachgewiesene zelluläre Wirkungsmechanismus, wonach es den Gehalt der Zelle an cycl. 3,5-AMP vermindert und somit den Aufbau von Glukose zu Glykogen bzw. von freien Fettsäuren zu Triglyceriden begünstigt (Butcher et al., 1966).

Es wird vermutet, daß Insulin an der Adenylycyclase angreift und deren Aktivität herabsetzt, da es in einem zellfreien System keine Wirkung zeigte (Jungas and Ball, 1963). Im Hinblick auf die Methylxanthine bietet das Insulin aber noch einige weitere interessante Aspekte, die hier kurz erwähnt werden sollen. Insulin wird bekanntlich in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gebildet. Da die Bildung dieses Hormons durch cycl. 3,5-AMP stimuliert werden kann, ist zu erwarten, daß auch durch Kaffee oder Coffein eine verstärkte Insulinsekretion ausgelöst werden kann. Dies haben tatsächlich Siedek et al. (1971) sowie Studlar (1973) in Untersuchungen am Menschen nachweisen können. Eine Freisetzung von Insulin nach Kaffee bzw. Coffeinzufuhr vermag auch zu erklären, warum die zu erwartenden Anstiege der Blutglukose- oder auch Blutfettsäurekonzentrationen vielfach erheblich abgeschwächt sind und gelegentlich sogar überhaupt nicht in Erscheinung treten. So konnte beispielsweise bei normalen Versuchspersonen nach Verabreichung von Kaffee oder Coffein in üblicher Dosierung in der Regel kein oder allenfalls nur ein nicht signifikanter Anstieg der Blutzuckerwerte festgestellt werden (Hammerl et al., 1971; Bellet et al., 1969; Giordano and Pompei, 1967; Hammerl et al., 1969.)

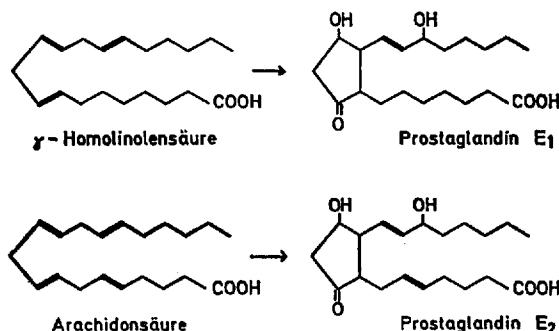


Abb. 6. Prostaglandin E<sub>1</sub> und Prostaglandin E<sub>2</sub> und deren physiologische Muttersubstanzen ( $\gamma$ -Linolsäure und Arachidonsäure)

Auch die Blutzuckerkurven nach einer Glukosebelastung konnten durch die gleichzeitige Gabe von Kaffee nicht geändert werden (Trautmann, 1970). Unmittelbar nach einer i.v. Injektion von Coffein beobachteten Siedek et al. (1971) ferner einen deutlichen Abfall der freien Fettsäuren im Blut, den sie gleichfalls auf eine durch Coffein ausgelöste Insulinssekretion zurückführen. Der nach Kaffee oder Coffein auftretende Anstieg der freien Fettsäuren im Blut kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Saccharose oder Glukose verhindert werden (Zeller, 1969; Bellet and Roman, 1969). Auch dieser Effekt wird durch eine Insulinfreisetzung hervorgerufen.

Ähnliche Wirkungen wie die des Insulins zeigen die Prostaglandine, die daher auch im Zusammenhang mit der durch cycl. 3,5-AMP ausgelösten Stoffwechselwirkung größeres Interesse gefunden haben (Bergström et al., 1968). Unter den Prostaglandinen sind vor allem die Prostaglandine E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>) näher untersucht worden, die bekanntlich im Organismus aus  $\gamma$ -Homolinolen- bzw. Arachidonsäure unter Cycli-

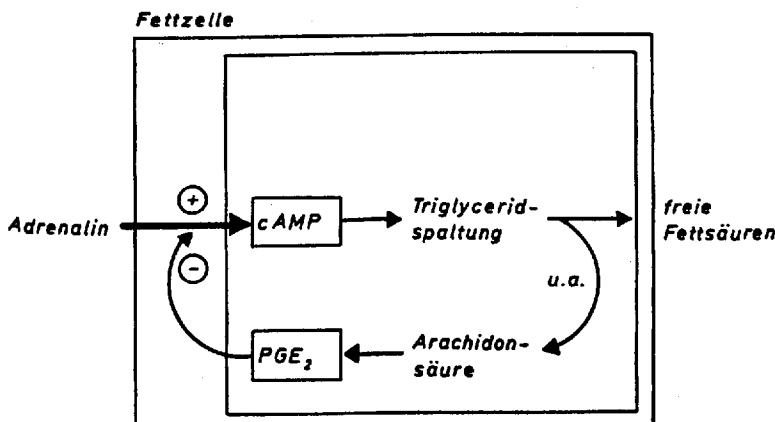


Abb. 7. Modulation der hormonabhängigen Lipolyse durch Prostaglandin E<sub>2</sub> (nach Losert 1973)

sierung und gleichzeitiger Oxidation gebildet werden. Diese Verbindungen vermögen beispielsweise die Spontanlipolyse von isolierten Fettzellen (Steinberg et al., 1963), aber auch eine durch Katecholamine, ACTH oder Glukagon ausgelöste Lipolyse zu deutlich zu hemmen (Butcher and Baird, 1968). Die Prostaglandine hemmen wahrscheinlich ebenso wie das Insulin die Adenylcyclase und bewirken dadurch eine verminderte Synthese von cycl. 3,5-AMP (Butcher and Baird, 1968; Bergström, 1967; Bergström et al., 1968). Da bei der Lipolyse in den Fettzellen nachweislich Arachidonsäure freigesetzt und daraus auch Prostaglandin E<sub>2</sub> gebildet werden kann, wurde vermutet, daß möglicherweise die Prostaglandine über einen „feedback“-Mechanismus die Aktivität der Adenylcyclase und somit über die Synthese von cycl. 3,5-AMP auch die Lipolyse steuern könnten (Shaw and Ramwell, 1968). Hierfür spricht auch die Beobachtung, wonach Ratten bei einer Ernährung ohne essentielle Fettsäuren eine gesteigerte Basallipolyse (Bergström and Carlson, 1965) sowie erhöhte Blutspiegel an freien Fettsäuren aufwiesen (DePury and Collins, 1965). Diese Auffassung wird allerdings von anderen Autoren (Ho and Sutherland, 1971; Schwabe et al., 1973) angezweifelt mit dem Hinweis, daß in den Fettzellen die Prostaglandine in so geringen Mengen vorlägen, daß sie die ihnen unterstellten Wirkungen kaum entfalten dürften.

Die Frage, inwieweit bei einer Lipolyse noch andere natürliche Hemmstoffe gebildet werden und darüber hinaus auch in wirksamen Konzentrationen vorliegen, ist neuerdings von Ebert und Schwabe (1973), Schwabe et al. (1973) sowie Schwabe und Ebert (1974) eingehend geprüft worden. Diese Autoren fanden eine Hemmsubstanz, die bereits in sehr geringen Konzentrationen (0,01 bis 0,1 µM) den cycl. 3,5-AMP-Gehalt und die Lipolyse deutlich herabsetzt und die als Adenosin identifiziert werden konnte. Adenosin ist ein bekanntes Abbauprodukt der Adenin-Nukleotide und entsteht wahrscheinlich in der Fettzelle durch den Abbau von ATP. Wie Schwabe et al. (1973) nachweisen konnten, werden bei Inkubation von 10<sup>5</sup> Fettzellen innerhalb von 20 Minuten etwa 15 % des vorhandenen ATP zu Adenosin dephosphoryliert. Adenosin soll die Aktivität der Adenylcyclase vermindern und dadurch sowohl die basale als auch eine durch Hormone stimulierte Lipolyse zu hemmen vermögen. Da Adenosin zumindest in der Fettzelle auch nachweislich in größeren Mengen entsteht, wird in ihr die physiologische Substanz vermutet, die wahrscheinlich die Lipolyse über einen „feedback“-Mechanismus in der Fettzelle steuert (Fain et al., 1972; Fain, 1973; Schwabe et al., 1973).

Da Adenosin durch das Enzym Adenosindeaminase zu Inosin und Ammoniak abgebaut wird, diese Abbauprodukte aber nachweislich keinen Hemmeffekt auf die Lipolyse haben, sollte nach Zugabe dieses Enzyms die Hemmwirkung von Adenosin auf die Lipolyse beseitigt, gleichzeitig aber eine Lipolysesteigerung erwartet werden. Diese Vermutung konnte durch Schwabe und Ebert (1974) experimentell bestätigt werden. Die Autoren beobachteten, daß die unter Kontrollbedingungen infolge der Adenosinfreisetzung nur sehr schwach ausgeprägte Lipolyse durch die Hinzugabe von Adenosindeaminase erheblich verstärkt wurde und dabei annähernd das gleiche Ausmaß erreichte, wie es nach Zusatz von Noradrenalin (1 µM) zu erzielen war. Im Zusammenhang mit dem erwähnten

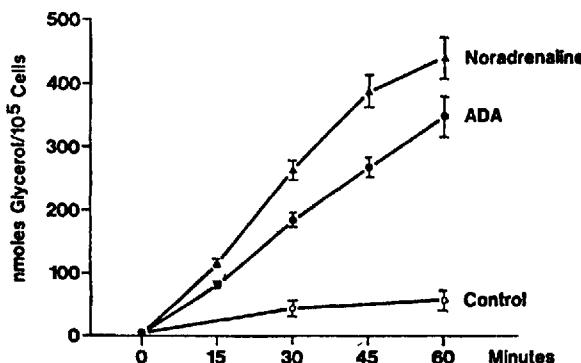


Abb. 8. Lipolyse in Fettzellen unter Kontrollbedingungen, nach Zusatz von (0,25 µg/ml) Adenosindeaminase (ADA) und von (1 µM) Noradrenalin (nach Schwabe und Ebert 1974)

Hemmefekt des Adenosins konnten Schwabe und Ebert (1974) auch eine bemerkenswerte Interaktion mit Methylxanthinen nachweisen, die auf Abb. 9 veranschaulicht wird. Das cycl. 3,5-AMP steigt hiernach nach alleiniger Noradrenalinzugabe nur mäßig an. Es erhöht sich dagegen ganz beträchtlich, wenn Noradrenalin zusammen mit Adenosindeaminase zugesetzt wurde. Interessanterweise bekommt man eine entsprechend starke Erhöhung des cycl. AMP-Gehalts, wenn Noradrenalin zusammen mit Theophyllin der Zellsuspension zugesetzt wird.

Aus diesen Befunden können wir entnehmen, daß offenbar Theophyllin ebenso wie Adenosindeaminase die Hemmwirkung von Adenosin auf die Bildung von cycl. 3,5-AMP zu beseitigen vermag. Offenbar besteht ein kompetitiver Antagonismus zwischen Adenosin und Theophyllin; kompetitiv bedeutet, daß beide Substanzen um Bindungsstellen am gleichen Re-

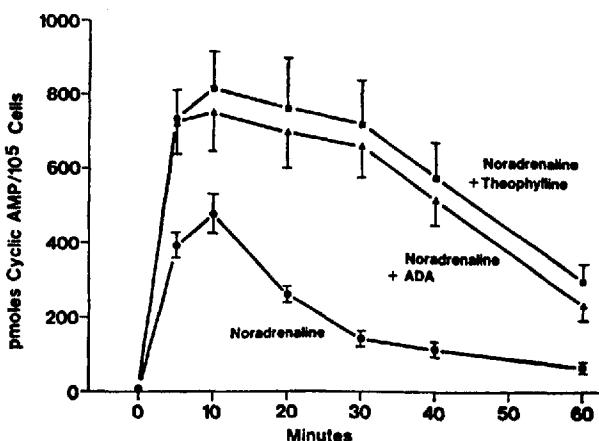
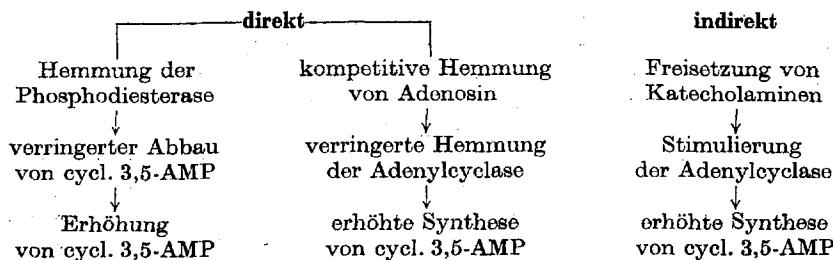


Abb. 9. Bildung von cycl. 3,5-AMP nach (1 µM) Noradrenalin, Noradrenalin + (1 µg/ml) Adenosindeaminase (ADA) und Noradrenalin + (1 mM) Theophyllin (nach Schwabe und Ebert 1974)

zeptor konkurrieren und daß sie sich gegenseitig aus der Bindung verdrängen können. Wird – wie in vorliegendem Falle – also beispielsweise die Theophyllinkonzentration stark erhöht, so wird das in geringerer Konzentration vorliegende Adenosin durch das Theophyllin aus der Rezeptorbinding verdrängt. Als Folge davon wird wegen des Wegfalls der Adenosinhemmung eine Lipolysesteigerung eintreten. Der hier angesprochene Antagonismus zwischen Adenosin und Methylxanthinen konnte auch an anderen Organen nachgewiesen werden. So blockieren beispielsweise die Methylxanthine die Wirkungen von Adenosin auf die Kontraktionskraft und das Aktionspotential des Meerschweinchenvorhofs (DeGubareff and Sleator, 1965); ferner vermögen sie die durch Adenosin bewirkte Gefäßerweiterung an den Koronarien zu verhindern (Afonso and O'Brien, 1970); und schließlich können Methylxanthine an Hirnschnitten eine durch Adenosin hervorgerufene gesteigerte Bildung von cycl. AMP deutlich verringern (Sattin and Rall, 1970).

Wie die vorgelegten Befunde zeigen, können die Methylxanthine offenbar über drei verschiedene Wirkungsmechanismen den Stoffwechsel beeinflussen, was das folgende Schema noch einmal veranschaulichen soll.

#### Wirkung der Methylxanthine auf den Stoffwechsel



In welchem Ausmaß jeder der erwähnten Mechanismen im intakten Organismus an einer Steigerung des Stoffwechsels beteiligt ist, läßt sich anhand der vorhandenen Literatur nur schwer entscheiden. Das liegt u. a. daran, daß einerseits die entscheidenden Parameter, wie etwa die Konzentration an cycl. 3,5-AMP und die Aktivitäten von Phosphodiesterase und Adenylycyclase, *in vivo* bisher nicht gemessen werden konnten und daß andererseits die Bestimmung dieser Größen *in vitro* nur bedingt Rückschlüsse auf die Verhältnisse im intakten Organismus zuläßt. Alle bisherigen In-vivo-Untersuchungen gehen davon aus, daß bei der Wirkung der Methylxanthine der Freisetzung von Katecholaminen eine bedeutende Rolle zukommt. Daher wurde entweder der Katecholaminspiegel im Blut, die Katecholaminausscheidung im Harn oder durch Katecholamine zu beeinflussende Parameter wie der Sauerstoffverbrauch bestimmt. Eine erhöhte Katecholaminkonzentration im Plasma nach i.v. Gabe von Coffein haben Satake (1931) und de Schaepperdryver (1959) am Hund beobachtet. Am Menschen sahen Fröberg et al. (1969) nach Kaffeeverabreichung entsprechend 225 bzw. 750 mg Coffein eine deutliche Zunahme der Katecholaminausscheidung im Harn. Entsprechende Befunde hatten vorher schon Leanderson and Levi (1966) sowie Levi (1967) am Menschen erheben können. Hingegen fanden Siedek et al. (1971) nach

i.v. Gabe von 200 mg Coffein.natr.benzoic., d. h. also nach einer Coffeimenge, wie sie etwa mit 1-2 Tassen Kaffee aufgenommen wird, beim Menschen nur einen geringfügigen Anstieg der Adrenalin-Konzentrationen im Plasma, der nach Meinung der Autoren für die beobachteten Stoffwechselwirkungen nicht ausreichen dürfte. Diese Autoren vermuten daher, daß die metabolischen Wirkungen des Coffeins und auch der anderen Methylxanthine vorwiegend auf direktem Wege zustande kommen und durch Hemmung der Phosphodiesterase bedingt seien. Eine solche direkte durch Phosphodiesterasehemmung bedingte Wirkung postulieren auch Kukovetz und Pöch (1969) im Hinblick auf die nach Methylxanthinen beobachtete Stoffwechselwirkung am Herzen. Für eine direkte Wirkung sprechen auch die Beobachtungen von Malorný (1950/51), Rall and West (1963), Daweke und Becker (1959), wonach Methylxanthine und Katecholamine sich bei gleichzeitiger Verabreichung in ihrer Wirkung verstärken.

Auf eine andere Weise haben Strubelt und Siegers (1969) die Bedeutung der Katecholaminfreisetzung für die stoffwechselsteigernde Wirkung der Methylxanthine zu klären versucht. Sie bestimmten nach Coffein- bzw. Theophyllingabe den Sauerstoffverbrauch narkotisierter Ratten, die entweder einen normalen Katecholamingehalt aufwiesen oder deren Katecholamine infolge Vorbehandlung mit Reserpin und gleichzeitiger Entfernung des Nebennierenmarks stark reduziert waren. Die an Katecholaminen verarmten Ratten reagierten im Vergleich zu den Normaltieren auf hohe Dosen von Coffein bzw. Theophyllin (60 mg/kg) mit einer deutlich geringeren Erhöhung des Stoffwechsels; nach kleineren Mengen dieser Methylxanthine (6,6 mg/kg) wurde bei den katecholaminverarmten Tieren überhaupt keine Wirkung beobachtet.

Die Verfasser schließen aus diesen Befunden, daß die Stoffwechselwirkungen kleiner Methylxanthindosen ausschließlich durch Katecholamine hervorgerufen werden, während bei größeren Dosen zusätzlich eine direkte Wirkung durch Hemmung der Phosphodiesterase zu vermuten ist.

Nach diesen *in vivo* erhaltenen Untersuchungsbefunden ist also noch nicht eindeutig zu sagen, welcher der nachgewiesenen Wirkungsmechanismen bei der Stoffwechselwirkung der Methylxanthine von maßgeblicher Bedeutung ist. Im übrigen dürfen die im Tierexperiment erhobenen Befunde nur mit größter Vorsicht auf den Menschen übertragen werden. Abgesehen von speziesbedingten Unterschieden im Stoffwechsel, nimmt der Mensch im Gegensatz zum Tier gewöhnlich sehr häufig Kaffee oder Coffein zu sich. Der daraus zu erwartende Gewöhnungseffekt wird in den meisten Fällen zusätzlich durch den gleichzeitigen Konsum anderer Genussmittel beeinflußt, die ihrerseits wie z. B. Alkohol oder Nikotin den Stoffwechsel zu beeinflussen vermögen. Insofern lassen die wenigen Versuche, die bisher zur Stoffwechselwirkung der Methylxanthine am Menschen gemacht worden sind, mehr oder weniger wahrscheinliche Vermutungen zu, für die aber endgültige Beweise noch ausstehen.

#### Zusammenfassung

Kaffee bzw. das darin enthaltene Coffein vermögen, abgesehen von ihren vielfältigen Organwirkungen, auch den Stoffwechsel des Organismus zu stei-

gern. Der damit einhergehende erhöhte Energiumsatz erfordert den vorherigen Abbau des in der Leber und im Muskel gespeicherten Glykogens zu Glukose bzw. den Abbau von Neutralfetten aus dem Fettgewebe in Fettsäuren und Glycerin, Vorgänge, die als Glykogenolyse bzw. Lipolyse bezeichnet werden. Nach *Sutherland* and *Butcher* (1960) werden Glykogenolyse und Lipolyse letztlich durch eine Erhöhung von intrazellulärem cycl. 3,5-AMP verursacht. Im Falle einer Zufuhr von Coffein oder anderer Methylxanthine kann eine Erhöhung von cycl. 3,5-AMP auf verschieden Art hervorgerufen werden. Sie kann einmal auf einer Hemmung der Phosphodiesterase beruhen, so daß durch langameren Abbau ein höherer Gehalt an cycl. 3,5-AMP resultiert; ferner kann die Erhöhung von cycl. 3,5-AMP auch durch eine für Methylxanthine nachgewiesene Freisetzung von Katecholaminen zustande kommen. In diesem Fall wird über eine Stimulierung der Adenylcyclase vermehrt cycl. 3,5-AMP synthetisiert. Was die Lipolyse angeht, so wird neuerdings von *Schwabe* und *Ebert* (1973) eine durch Methylxanthine bedingte Erhöhung von cycl. 3,5-AMP diskutiert, die durch eine kompetitive Hemmung von Adenosin zustande kommen soll. – In welchem Umfange diese Wirkungsmechanismen in vivo von Bedeutung sind, läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden, da in den bisherigen Untersuchungen am Menschen bzw. am Tier nur das Verhalten der Katecholamine selbst im Blut bzw. Harn oder bestimmte davon abhängige Wirkungen, wie z. B. der Sauerstoffverbrauch, ermittelt wurden.

### Summary

Coffee and its most important constituent, caffeine, may not only stimulate the function of many organs but also increase the metabolism in the body. These effects require a higher energy production which is mainly obtained from striated muscles by glycogenolysis and from fat tissue by lipolysis. *Sutherland* and *Butcher* were able to demonstrate that these degradation processes are primarily caused by an increase of cyclic 3,5-AMP. – In this connection caffeine and other methylxanthines are of special interest because these compounds also increase the intracellular amount of cyclic 3,5-AMP. This effect may be caused by an inhibition of phosphodiesterase, a release of catecholamines with resulting stimulation of adenylycyclase or by competitive inhibition of adenosine. At the present time it cannot be said which of these mechanisms primarily is involved in the in vivo effects of caffeine and other methylxanthines.

### Literatur

- Afonso, S., S. G. O'Brien, Amer. J. Physiol. **219**, 1672 (1970). – Atuk, N. O., M. C. Blaydes, F. B. Westervelt, J. E. Wood, Circulation **35**, 745 (1967). – Bellet, S., L. Roman, Coffein und andere Methylxanthine. S. 165 (Stuttgart 1969). – Bellet, S., H. Sandberg, L. Feinberg, O. Decastro, Coffein und andere Methylxanthine. S. 181 (Stuttgart 1969). – Bergström, S., Science **157**, 382 (1967). – Bergström, S., L. A. Carlson, Acta physiol. scand. **64**, 479 (1965). – Bergström, S., L. A. Carlson, J. R. Weeks, Pharmacol. Rev. **20**, 1 (1968). – Butcher, R. W., C. E. Baird, J. biol. Chem. **243**, 1713 (1968). – Butcher, R. W., J. G. T. Sneyd, C. R. Park, E. W. Sutherland, J. biol. Chem. **241**, 1652 (1966). – Butcher, R. W. Jr., E. W. Sutherland, Pharmacologist **1**, 63 (1959). – Brostrom, C. O., J. D. Corbin, C. A. King, E. G. Krebs, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **68**, 2444 (1971). – Cockburn, F., D. Hull, I. Walton, Brit. J. Pharmacol. **31**, 568 (1967). – Czok, G., Z. Ernährungswiss. Supp. **5** (1966). – DeGubareff, T., W. Sleator, J. Pharmacol. exp. Ther. **148**, 202 (1965). – de Schaeppdryver, A. F., Arch. int. Pharmacodyn. **119**, 517 (1959). – Daweke, H., G. Becker, Arch. int. Pharmacodyn. **122**, 357 (1959). – Drill, V. A., Pharmacology in Medicine. Ed. J. R. Di Palma (New York 1971). – Dole, V. P., Energy storage, Handbook of Physiology, Sect. Adipose tissue, eds. A. E. Renold,

- G. F. Cahill, 13–18. Amer. Physiol. Soc. (Washington D.C. 1965). – Dole, V. P., Fat as an energy source. Fat as a tissue, eds. K. Rodahl, B. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 278, 247 (1973). – Eichler, O., Kaffee und Coffein (Berlin 1938). – Fain, J. N., Pharmacol. Rev. 25, 67 (1973). – Fain, J. N., R. H. Pointer, W. F. Ward, J. biol. Chem. 247, 6866 (1972). – Fowle, D. M., J. A. Winslow, V. P. Sydenstricker, N. C. Wheeler, Arch. int. Med. 83, 150 (1949). – Fritz, I. B., D. G. Davis, R. H. Holtrop, H. Dundee, Amer. J. Physiol. 194, 379–386 (1958). – Fröberg, J., L. A. Carlson, C. G. Karlsson, L. Levi, K. Seeman, Coffein und andere Methylxanthine. S. 65 (Stuttgart 1969). – Froesch, E. R., Diabetologia 3, 475 (1967). – Gill, G. N., L. D. Garren, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 786 (1971). – Giordano, G., A. Pompei, Arch. „E. Maragliano“ Path. Clin. 23, 311 (1967). – Goodman, L. S., A. Gilman, The pharmacological basis of therapeutics (New York 1970). Haldi, J., G. Bachmann, C. Ensor, W. Wynn, J. Nutr. 21, 307 (1941). – Hammerl, H., W. Henk, H. Köhn, Ch. Kränzl, O. Pichler, M. Studlar, Verhandl. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 37, 387 (1971). – Hammerl, H., Ch. Kränzl, G. Nebosis, O. Pichler, M. Studlar, IV. Int. Kaffee Kolloquium, Amsterdam 1969, ASIC, S. 226 (Paris 1970). – Heim, F., B. Haas, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 226, 395 (1955). – Hindemith, H., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 190, 202 (1938). – Ho, R. J., E. W. Sutherland, J. biol. Chem. 246, 6822 (1971). – Horst, K., R. J. Wilson, R. G. Smith, J. Pharmacol. exp. Ther. 58, 294 (1936). – Hynie, S., G. Krishna, B. B. Brodie, J. Pharmacol. exp. Ther. 153, 90 (1966). – Jungas, R. L., E. G. Ball, Biochemistry 2, 383 (1963). – Kukovetz, W. R., G. Pöch, Coffein und andere Methylxanthine. S. 91 (Stuttgart 1969). – Leanderson, R., L. Levi, Excerpta med. Internat. Congress Series No. 12, 75 (1966). – Levi, L., Acta med. scand. 181, 431 (1967). – Losert, W., Arzneim.-Forsch. 25, 135 (1975). – Meyer, E., Z. Untersuch. Lebensmitt. 69, 563 (1935). – Malorny, G., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 212, 147 (1950/51). – Poyart, C., G. G. Nahas, Amer. J. Physiol. 212, 1247 (1967). – DePury, G. G., F. D. Collins, Biochim. biophys. Acta 106, 213 (1965). – Rall, T. W., T. C. West, J. Pharmacol. exp. Ther. 139, 269 (1963). – Satake, Y., Tohoku J. exp. Med. 17, 333 (1931). – Sattin, A., T. W. Rall, Molec. Pharmacol. 6, 13 (1970). – Schwabe, U., R. Ebert, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 282, 33 (1974). – Schwabe, U., R. Ebert, H. C. Erbler, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 133 (1973). – Shaw, J. E., P. W. Ramwell, J. biol. Chem. 243, 1498 (1968). – Siedek, H., H. Hammerl, W. Henk, H. D. Köhn, Ch. Kränzl, G. Nebosis, O. Pichler, M. Studlar, Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 606 (1971). – Sutherland, E. W., I. Oye, R. W. Butcher, Rec. Progr. Horm. Res. 21, 623 (1965). – Sutherland, E. W., T. W. Rall, Pharmacol. Rev. 12, 265 (1960). – Sutherland, E. W., G. A. Robinson, R. W. Butcher, Circulation 37, 279 (1968). – Starr, J., C. J. Gamble, A. Margolies, J. S. Donal, N. Joseph, E. Eagle, J. clin. Invest. 16, 799 (1937). – Steinberg, D., M. Vaughan, P. J. Nestel, S. Bergström, Biochem. Pharmacol. 12, 764 (1963). – Studlar, M., Z. Ernährungswiss. 12, 109 (1973). – Strubelt, O., C. P. Siegers, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 260, 209 (1968). – Strubelt, O., C. P. Siegers, Biochem. Pharmacol. 18, 1207 (1969). – Trautmann, A., Über den Einfluß von Kaffee auf den Blutzucker von Diabetikern und Gesunden. Dissertation (Hamburg 1970). – Weinges, K. F., Glucagon (Stuttgart 1968). – Womack, N. A., W. H. Cole, Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 31, 1248 (1934). – Zeller, W., Coffein und andere Methylxanthine. S. 163 (Stuttgart 1969).

#### Anschrift des Verfassers:

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