

Beratungsgesellschaft für Nestlé Produkte A.G.,
Physiologisches Laboratorium, CH-1350 Orbe/VD (Schweiz)

Der Effekt von Kaffee und Kaffeebestandteilen auf den Magenmuskel*)

J. Atkinson

Mit 2 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 17. Oktober 1975)

Einführung

Es wurde schon von verschiedenen deutschen Autoren die Möglichkeit erwogen, daß Kaffee neben dem Coffein noch andere, den Magen reizende Substanzen enthält (Behrens und Malorny, 1940; Brühl, 1967; Czok et al., 1962; Harms und Wurziger, 1969, u. a.). Auf Grund dieser und anderer Arbeiten wurden verschiedene Methoden zur Herstellung von sogenanntem bekömmlichen Kaffee, d. h. Kaffee, welcher weniger Magenreizungen bewirken soll, entwickelt (Thum, 1907; Lendrich et al., 1927; Bach, 1960 und Schelle et al., 1971).

Die Beschreibung und Definition des Begriffes Magenreizung („stomach irritation“) ist bis heute unklar geblieben, und offensichtlich bleibt auf diesem Gebiet noch viel Forschungsarbeit zu tun. Es scheint uns, daß es in dieser Hinsicht vor allem zwei Möglichkeiten gibt:

- a) Die Idee eines bekömmlichen Kaffees hat nur eine schwache oder überhaupt keine wissenschaftliche Grundlage und entspricht einem Teil der heutigen sozialen Forderungen in Deutschland (in anderen Ländern wurden bis jetzt noch keine Klagen registriert).
- b) Es gibt eine physiologische Grundlage, wonach gewisse Kaffeebestandteile indirekt Magenverstimmungen hervorrufen können (Geruch, Geschmack) oder den Magen direkt zu reizen vermögen (Beeinflussung der Magenwand).

In der Absicht, mehr über Punkt b zu erfahren, untersuchten wir die Effekte verschiedener Kaffees und Kaffeebestandteile auf den isolierten Magenmuskel.

Methode

Isolierter Magenstreifen

In Abb. 1 ist die Versuchsanordnung dargestellt. Die dabei angewandte Methode wurde von Atkinson und Ladinsky (1972) beschrieben und basiert auf der Original-Methode von Vane (1957). – In allen Versuchen wurden weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 200 ± 10 g verwendet.

Experimentelles Vorgehen

Jede Präparation wurde zweimal auf die Reaktion sich kumulierender Einspritzungen von Carbamylcholinchlorid (Carcbachol, Sigma) getestet, bevor Kaffee oder andere Substanzen verabreicht wurden. Wenn die Reaktion in ir-

*) Vortrag auf dem VII. Internat. Wissenschaftl. Kolloquium über Kaffee, Hamburg 1975.

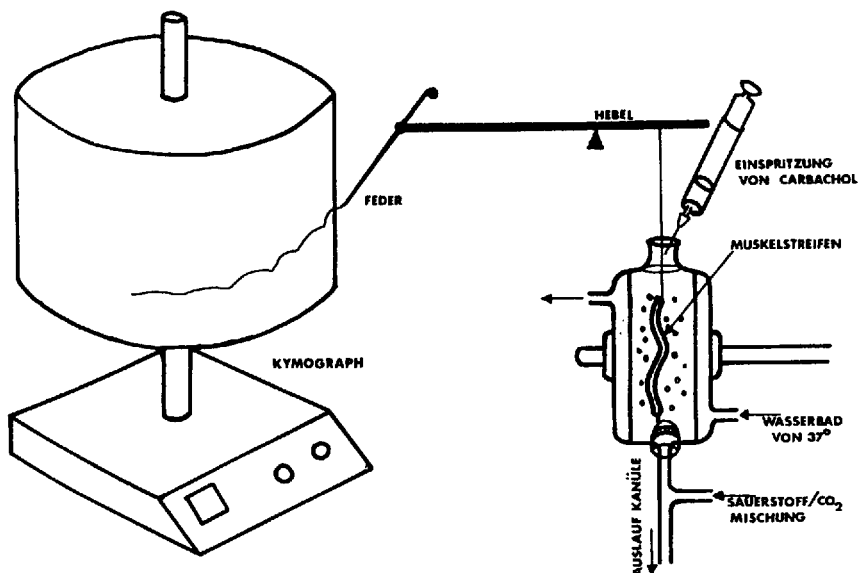


Abb. 1. Präparation eines isolierten Muskelstreifens aus dem Magen. Die Kymographenspur zeigt den typischen, stufenweise wirksamen Effekt von kumulativen Carbacholdosierungen.

gendeiner Weise als abnormal beurteilt wurde, so wurde das betreffende Präparat nicht verwendet; im anderen Falle wurde die beobachtete Reaktion als Grundlage mit derjenigen Reaktion verglichen, welche durch Carbachol nach der Einspritzung der Testlösung erfolgte. Wenn das Präparat normal zu reagieren schien, so wurde die Testsubstanz in vier oder fünf logarithmischen Dosen verabreicht. Die Testsubstanzen sind im Abschnitt „Resultate“ beschrieben.

Resultate

1. Carbachol

Die mittlere ED₅₀ für Carbachol beträgt $(2,13 \pm 0,17) \times 10^{-7}$ M, was in Übereinstimmung mit kürzlich veröffentlichten Resultaten steht.

2. Reaktionen auf Kaffeelösungen

Die Resultate, welche mit einem Standardkaffee beobachtet wurden, sind in Tab. 1 zusammengestellt. Im allgemeinen wurde eine dosisabhängige Kontraktion festgestellt (für Dosierungen von 1–30 mg/Kaffee/ml Badlösung), welche von einer ebenfalls dosisabhängigen Relaxation gefolgt war. „Bekömmliche“ Kaffees, welche nach dem Lendrich-Hag- und Kofrosta-Verfahren hergestellt waren, ergaben mehr oder weniger die gleichen Resultate. Die größte Veränderung im gesamten Reaktionsverlauf wurde mit einer entcoffinierten Kaffeelösung beobachtet, wobei die Kontraktion viel stärker und die Relaxation viel schwächer waren als beim Standardkaffee (Tab. 1).

Tab. 1. Effekt eines gefriergetrockneten, löslichen Standardkaffees auf den isolierten Magenstreifen *in vitro*.

Kaffeedosis mg/ml Badlösung	Kontraktionsstärke in % des Maximums ¹⁾	Zeit zur Erhöhung der Kontraktion (Sekunden)	Zeit zur Rückkehr auf die Basislinie (Sekunden)
1	9 ± 3 ²⁾ (26 ± 9) ³⁾	119 ± 33 (105 ± 23)	keine Rückkehr bis zum Waschen
3	14 ± 2 (31 ± 7)	93 ± 22 (111 ± 26)	787 ± 230 (keine Rückkehr)
10	18 ± 3 (41 ± 6)	44 ± 3 (58 ± 6)	472 ± 107 (keine Rückkehr)
30	22 ± 3 (44 ± 5)	41 ± 5 (41 ± 5)	209 ± 28 (3000 ± 55)

Anmerkung:

¹⁾ Maximum nach den kumulativen Dosierungen von Carbachol²⁾ Es sind Durchschnittswerte ± der Standardabweichungen³⁾ Die Werte für den decoffinierten Kaffee sind in Klammern angegeben

Alle Kaffeeelösungen ergaben eine Senkung der Wirksamkeit des Carbachols um einen Faktor von 10, wenn sie nachträglich zugegeben wurden.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß im Kaffee zwei Arten von Bestandteilen existieren, solche, welche die Kontraktion, und andere, welche die Relaxation des Magenmuskels fördern. Deshalb wurden die Effekte verschiedener Kaffeebestandteile auf den isolierten Magenstreifen untersucht.

3. Effekte verschiedener Kaffeebestandteile

A. Kaffeebestandteile mit Einfluß auf die Kontrahierbarkeit des Muskels

Es gibt verschiedene organische Verbindungen in den Röstprodukten, welche für Magenreizungen verantwortlich sein sollen. Einige dieser Substanzen wurden von uns getestet. *Pyrogallol* ergab bei Dosierungen von 0,3–30 mg/ml keine Veränderungen der Muskelstreifenlänge. Der Magen wurde zu einer tiefbraunen Färbung gegerbt, was in Anwesenheit einer sauerstoffreichen Lösung auf eine rasche Oxidation hinweist. Mit dieser Art von Testsubstanz ergab sich allgemein das Problem, daß die Verbindungen chemisch verändert wurden.

Brenzcatechin erzeugte in schwachen Dosen (0,3–3 mg/ml) eine Relaxation, während mit hohen Dosierungen (10–30 mg/ml) keine Wirkung beobachtet wurde. Nach der Zugabe von *Brenzcatechin* bewirkte *Carbachol* überhaupt keine Reaktion mehr, was darauf hindeutet, daß *Brenzcatechin* in hohen Dosen das Gewebe ungünstig beeinflussen kann. Mit relativ robusten Präparationen wurde festgestellt, daß einige der Bestandteile keinen Effekt erzeugten, indem sie das Gewebe „fixierten“. Aus diesem Grunde war es absolut notwendig, den *Carbachol*-Test nach der zu prüfenden Substanz durchzuführen.

Gleichfalls wurde Kaffeeöl von normalem und entcoffeiniertem Kaffee getestet. Die beiden Lösungen erzeugten leichte Kontraktionen in der Größenordnung von 5 %.

B. Kaffeebestandteile mit starken Wirkungen auf den Muskelstreifen – kontrahierende Effekte

Vincent (1952) stellte die Theorie auf, daß im Kaffee Cholin für die kontrahierende Reaktion verantwortlich sein könnte. Um diese Hypothese zu testen, wurden zwei Arten von Experimenten durchgeführt:

a) Effekt des Cholins auf den Magenstreifen

Mit Cholin und neutralisierten Cholinlösungen wurden ähnliche Ergebnisse gefunden, und deshalb wurden die Resultate gemeinsam behandelt. Wie aus Tab. 2 ersichtlich ist, erzeugte Cholin sehr starke Kontraktionen, welche für Dosierungen von 0,001 bis 0,3 mg/ml im positiven Sinne dosisabhängig waren, während für Dosierungen von 0,3 bis 30 mg/ml eine negative Dosisabhängigkeit festgestellt wurde. Diese Effekte waren sehr langfristig, und das Gewebe zeigte keine spontane Relaxation vor dem Waschen, welches kurz vor der nächstfolgenden Dosis erfolgte. Nach der Zugabe von höheren Cholidosierungen wurde eine zehnfache Verminderung der *Carbachol*-Wirksamkeit beobachtet.

Tab. 2. Effekt der Kaffeebestandteile auf den isolierten Magenstreifen.

Konzentration in der Badlösung mg/ml	Cholin	Kaffee- asche	Kalium	Chlorogen- säure	Coffein
0,001	15 ¹⁾	—	—	—	—
0,01	52	—	13 (0,04) ²⁾	—	—
0,3	76	2	26 (0,4)	8	— 5
1	63	4	44 (1,2)	13	—16
3	57	8	—	35	—21
10	35	47	—	62	—
30	13	26	—	55	—

Anmerkung:

¹⁾ Effekt in Prozent des Maximalwertes nach der Carbacholzugabe²⁾ Genaue Kaliumkonzentration

b) Effekte zweier Kaffeelösungen in Gegenwart von Atropin

In Gegenwart des cholinergischen Blockers Atropin wurden zwei Kaffeelösungen getestet: entcoffeinierter Kaffee und Standardkaffee (gefriergetrockneter löslicher Kaffee). Der Standardkaffee erzeugte eine Relaxation in der Größenordnung von 10%, welcher in vielen Fällen eine leichte und kurzlebige Kontraktion vorausging. Der Effekt war sehr ähnlich, wie er im Falle von reinem Coffein beobachtet wurde. Der entcoffeinierter Kaffee ergab mehr oder weniger keine Wirkung. Bei beiden Kaffees wurde festgestellt, daß die kontrahierende Reaktion, welche ohne Atropin beobachtet wurde, in dessen Gegenwart völlig ausblieb (Abb. 2).

Kaffeeasche (Herstellung durch Verbrennen von Kaffee) wurde in Wasser gelöst und mit Salzsäure neutralisiert und dann gefiltert. Diese Lösung bewirkte bei Dosierungen von 0,3–10 mg/ml eine dosisabhängige Kontraktion. Dosierungen von 30 mg/ml wiederum erzeugten eine Verminderung der kontrahierenden Reaktion (Tab. 2). Mit Kaliumchlorid wurde mit Dosierungen von 0,07–2,3 mg/ml eine dosisabhängige Kontraktion beobachtet (Tab. 2). Gleichwertige Dosierungen von Kalium in der Asche oder im Kaliumchlorid waren in der Asche weniger aktiv als im Kaliumchlorid.

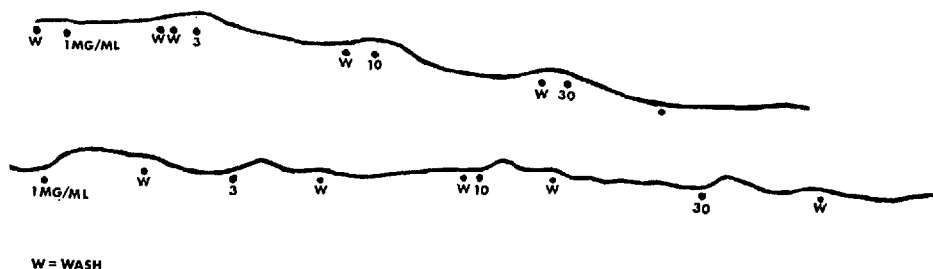


Abb. 2. Effekte eines löslichen Standardkaffees (obere Spur) und eines entcoffeinierter, löslichen Kaffees (untere Spur) in Anwesenheit von Atropin.

Kaliumchlorogenat bewirkte bei Dosierungen von 0,3–15 mg/ml dosisabhängige Kontraktionen (Tab. 2).

Relaxierende Effekte

Coffein bei Dosierungen von 0,3–3 mg/ml ergab ursprünglich eine leichte Stimulierung, welcher eine langfristige Relaxation folgte (siehe Tab. 2). Trotz mehrmaligen Waschens kehrten die Streifen nicht zu ihrer ursprünglichen Länge zurück, sondern blieben relaxiert. Wurde Carbachol nach dem Coffein verabreicht, so war es zwei- bis viermal weniger aktiv als vorher. Die Möglichkeit, daß Coffein für den Relaxationseffekt des Kaffees verantwortlich sein könnte, wird durch die Beobachtung mit entcoffiniertem Kaffee unterstützt (siehe vorhergehenden Abschnitt).

Der pH der getesteten Kaffeelösungen sank mit steigender Konzentration: 1 mg/ml = 7,4, 3 mg/ml = 6,9, 10 mg/ml = 6,4 und 30 mg/ml = 5,8 (alle anderen Testlösungen hatten einen neutralen pH oder waren vor der Einspritzung neutralisiert worden). Die Senkung des pH der Krebsbadlösung auf pH 5 zeigte per se keinen sichtbaren Effekt, reduzierte aber die maximale Reaktionshöhe von Carbachol auf die Hälfte, ohne jedoch dessen ED₅₀ zu verändern (nichtkompetitive Hemmung).

Diskussion

In Tab. 3 ist eine Liste der Kaffeeinhaltsstoffe zusammengestellt, welche sich bei dieser Untersuchung als aktiv erwiesen haben; ihre Konzentrationen und Effekte auf den Magenmuskel, welche mit diesen Konzentrationen zu erwarten sind, wurden ebenfalls in Tab. 3 zusammengefaßt. Daraus ist ersichtlich, daß Chlorogensäure im Kaffee wahrscheinlich keine genügend hohe Konzentration erreicht, welche derartige Kontraktionen bewirken könnte. Diese Hypothese wird durch die Tatsache bestätigt, daß Kaffee, welcher sehr niedrige Konzentrationen an Chlorogensäure enthält, mehr oder weniger die gleichen Kontraktionen hervorruft wie ein Standardkaffee.

Auf Grund der Resultate mit Kaliumchlorid könnte die Hypothese aufgestellt werden, daß im Kaffee das Kalium für die beobachteten Kon-

Tab. 3. Einwirkung verschiedener Kaffeebestandteile auf den isolierten Magenstreifen.

Kaffeebestandteil	Konzentration im Kaffee (%)	Prozentuale Veränderung der Streifenlänge, welche von der Kaffeebestandteilkonzentration zu erwarten war, bei Kaffeekonzentrationen von:			
		1 mg/ml	3 mg/ml	10 mg/ml	30 mg/ml
Cholin	0,1	+15	+33	+51	+66
Kalium	4,0	+14	+15	+26	+44
Kaffeeasche	10,0	0	+3	+4	+8
Chlorogensäure	6,5	0	+7	+10	+20
Coffein	3,8	0	0	-6	-10
Kaffee	100	+9	+14	+18	+22

traktionen verantwortlich sei. Die Beobachtungen, die mit Kaffeeasche gemacht wurden, scheinen allerdings nicht darauf hinzuweisen, daß Kalium in diesem Prozeß der Hauptfaktor sein könnte. Dies wird bestätigt durch die Tatsache, daß Atropin die kaffeeinduzierten Kontraktionen blockiert.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß sehr wahrscheinlich Cholin für die *Induktion von Kontraktionen* verantwortlich gemacht werden kann, da diejenigen Cholinkonzentrationen, die im Kaffee gefunden wurden, größere Kontraktionen bewirken als gleichwertige Kaffeemengen. Ein weiterer Hinweis dafür ergibt sich aus den Experimenten mit Atropin, welches die durch cholinergische Verbindungen indizierten Kontraktionen blockiert und tatsächlich auch diejenigen Kontraktionen blockierte, welche durch Kaffeelösungen hervorgerufen waren. Eine ähnliche Schlußfolgerung wurde auch von Vincent (1952) gemacht, welcher mit Kaffeelösungen arbeitete. Er fand ebenfalls, daß die Acetylierung von Kaffee dessen kontrahierende Aktivität erhöhte.

Zieht man *potentielle „relaxierende“* Elemente in Betracht, so würde man bei Versuchen mit Coffein und dem pH genau die gleichen Ergebnisse erwarten wie bei den Kaffeelösungen; d. h. eine Verminderung der maximalen Kontraktion, welche bei Dosierungen von 10 und 30 mg/ml beobachtet wurde, und eine schnellere Relaxation, da erstens der pH in signifikanter Weise von pH 7 abzuweichen beginnt und so die Kontraktionen vermindert und zweitens bei diesen Kaffeekonzentrationen eine coffein-induzierte Relaxation erst dann auftritt, wenn letztere ein aktives Niveau erreicht. Eine ähnliche Theorie wurde von Pfaffmann et al. (1971) aufgestellt, wobei sich diese Autoren auf ihre Arbeit über die Senkung des verfügbaren Kalziums durch Coffein stützen.

Es gibt noch viele Fragen über die Möglichkeit einer Extrapolation dieser Ergebnisse auf den Menschen:

Wie reagieren zwei völlig verschiedene Spezies auf die gleiche, chemische Verbindung; wie sind die verwendeten Konzentrationen mit denjenigen zu vergleichen, welche im menschlichen Magen nach einer Tasse Kaffee gefunden werden; kann Kaffee die Muskelschicht als solcher erreichen; welchen Veränderungen unterliegt der Kaffee im Lumen und in der Mucosa, usw.?

Jedenfalls besitzen wir zumindest jetzt ausführlichere, wissenschaftliche Hinweise über die im Kaffee enthaltenen Stoffe, welche den Magenmuskel beeinflussen.

Danksagung

Den Herren Dr. R. Viani und M. A. Sumi wird für ausgezeichnete, technische Mitarbeit, den Herren Dr. J. A. Antonioli und Dr. H. P. Würzner für ihren wertvollen Diskussionsbeitrag gedankt.

Zusammenfassung

Isolierte Magenwandpräparate sind gut geeignet zur Untersuchung von reinen, stabilen und nicht-toxischen Verbindungen, ergeben jedoch unterschiedliche Resultate, wenn Kaffeeprobe getestet werden. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß komplexe Gemische (z. B. Kaffee) unspezifische Effekte verursachen wie z. B. pH-Änderungen des Mediums. Trotzdem waren

Unterschiede zwischen entcoffeiiniertem und normalem Kaffee leicht festzustellen. „Magenfreundlicher“ Kaffee zeigte keine Unterschiede zu gewöhnlichem sofortlöslichem Kaffee.

Kaffee verursacht eine Kontraktion der Magenpräparate, gefolgt von einer Relaxation. Weitere Experimente zeigten, daß wahrscheinlich das Cholin und Kalium des Kaffees verantwortlich sind für die Kontraktion und das Coffein für die Relaxation.

Summary

The isolated stomach muscle strip preparation works well when given pure compounds which are stable and non-toxic. When complex test mixtures such as coffee are used, however, the results are more difficult to interpret. This is probably due to non-specific effects of such mixtures, e.g. induction of changes in organ bath pH, etc. In spite of the above remark, differences in the effects of decaffeinated and normal instant coffees were clearly seen. The so-called "wholesome" coffees gave results identical to those obtained with normal instant coffee.

In general, coffee induced muscle contraction followed by relaxation. Choline (possibly together with potassium) would appear to be responsible for the contractions observed, and caffeine for the relaxation.

Literatur

- Atkinson, J., H. Ladinsky, Brit. J. Pharm. **45**, 519 (1972). – Bach, H., D. B. Pat. 1064789 (1960). – Behrens, B., G. Malorny, Arch. exp. Path. u. Pharm. **194**, 369 (1940). – Brühl, W., ABC f. Leberkranke, 6. Aufl. (Stuttgart 1967). – Czok, G., K. Lang, W. Kiekebusch, Arzneim.-Forschung **12**, 1195 (1962). – Harms, U., J. Wurziger, K.T.M. **19** (1969). – Lendrich, P., E. Wemmering, O. Lendrich, BRD Pat. 575615 (1927). – Pfaffmann, M. A., S. A. MacFarland, J. W. Crow, Arch. int. Pharmacodyn. **191**, 5 (1971). – Scheele, E., G. Kurz, H. O. Vahland, BRD Pat. 1960694 (1971). – Thum, J., Schweiz. Pat. 42507 (1907). – Vane, J. R., Brit. J. Pharm. **12**, 344 (1957). – Vincent, D., Ann. Pharm. France **10**, 291 (1952). – Wurziger, J., K.T.M. **19**, (1969).

Anschrift des Verfassers:

Dr. J. Atkinson, Leiter des Physiologischen Laboratoriums, c/o Société d'Assistance Technique pour Produits Nestlé, CH-1350 Orbe/Vaud (Suisse)