

# Coffein

## Inhalt

<a href="#">1 Geschicht</a>	1
<a href="#">2 Vorkommen</a>	1
<a href="#">3 Charakterisierung</a>	2
<a href="#">4 Physiologische Eigenschaften</a>	2
<a href="#">4.1 Aufnahme</a>	4
<a href="#">4.2 Abbau, Elimination</a>	4
<a href="#">4.3 Wirkungen</a>	5
<a href="#">5 Toxizität</a>	5
<a href="#">6 Synergismus mit Alkohol</a>	6
<a href="#">7 Doping</a>	6
<a href="#">8 Coffein als Insektizid</a>	11
<a href="#">9 Literatur</a>	11
<a href="#">10 Aufgaben</a>	12

## 1 Geschicht

Die ersten, die den Kaffeestrauch anbauten, um aus dessen Bohnen einen heissen, belebenden Aufguss zu bereiten, waren wahrscheinlich die jemenitischen Araber. Das Getränk nannten sie qahwa, das „Berauschende“. Im Jahre 1511 veranstaltete der Statthalter in Mekka, Khair-Beg, eine Anhörung, um zu klären, ob der Kaffeegenuss, der sehr um sich gegriffen hatte, mit dem Koran vereinbar sei. Die Gelehrten fanden, dass der Kaffee nicht trunken mache, wie der Wein, sondern den Verstand verdopple. Khair-Beg liess die Kaffehäuser dennoch schliessen, weil sie Stätten der Aufruhr seien. Seit 1558 wird Kaffee in Europa in medizinischen und botanischen Werken erwähnt. Im 17. Jahrhundert hat der Kaffee in Europa Fuss gefasst. Wortgewaltig haben die Reformatoren gegen den „Saufteufel“ gepredigt. Der Protestant Jean du Mont konterte: „Da der Schlaf dem Menschen mindestens einen Viertel seiner Lebenszeit wegzieht, kann man die Mittel, die uns von dieser Knechtschaft befreien können und uns helfen, eine so kostbare Sache wie die Zeit zurückzugewinnen, gar nicht genügend hoch einschätzen.“

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts war der Kaffee in weiten Teilen Europas zum Volksgetränk geworden.



## 2 Vorkommen

Coffein, Theophyllin und andere sogenannte Methylxanthine findet man vor allem in den Beeren, Samen und Blättern des Teestrauchs, der Matepflanze sowie des Kakao- und Kolabaumes. Gewonnen wird es vorwiegend aus Teeblättern (1,5 - 3,5% Coffeingehalt) und als Nebenprodukt bei der Herstellung von coffeinfreiem Kaffee. Mate (südamerikanische Teeart): bis zu 3,5%; Kolanuss: bis 6%.

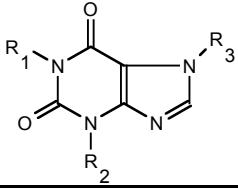
Für die Kaffeepflanze (*Coffea arabica*) gibt es heute recht gute Hinweise, dass die Purinalkaloide genau in jenen Zeiträumen besonders hohe Konzentrationen aufweisen, in denen die Pflanze den Angriffen durch Herbivoren am stärksten ausgesetzt ist<sup>1</sup>.

Seit alters verwendet man Extrakte verschiedener Pflanzen als Tees wegen ihrer Eigenschaften. Die physiologische Wirkung ist in vielen Fällen auf den Gehalt an Alkaloiden zurückzuführen. Alkalioide sind basische Pflanzenstoffe mit Stickstoffen. Eine Pflanzenart enthält selten nur ein einzelnes Alkaloid, doch stehen die verschiedenen basischen Bestandteile gewöhnlich in enger Beziehung zueinander. So ist Coffein im Tee (*Camellia sinensis*) von einer Anzahl nahe verwandter Alkalioide begleitet.

<sup>1</sup> COFFEIN.DOC, Bz ©

<sup>1</sup> Harborne J.B., Ökologische Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin/Oxford, 1995, 234

**Tabelle 1: Xanthinderivate und physiologische Wirkungen (Xanthin: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H)**

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	ZNS-stimulierend	Herzwirkung	Diurese
Coffein	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++	+	+
Theophyllin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	++	+++	+++
Theobromin	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	++	++

ZNS: Zentralnervensystem

Coffein gehört chemisch zur Gruppe der Purine und Alkaloide.

Vergiftungen mit Theobromin von etwa 0.5 - 1 g aufwärts verlaufen ähnlich wie beim Coffein. Theophyllin ist toxischer als die beiden anderen Substanzen.

Trimethylxanthine, wie Coffein, blockieren bestimmte Adenosin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Nervenzellen, die daher nicht auf das beruhigend wirkende Adenosin ansprechen.

**Tabelle 2: Dosis Coffein in einer Tasse oder einem Glas mit 150 ml Inhalt (Normalgehalte)**

Getränk	Gehalt (mg/150 ml)	übliche Einzeldosis (mg/150 ml)
Kaffee gemahlen	60 - 150	85
Espresso ca. 2/3		
Kaffee löslich	40 - 100	60
Kaffee entcoffeiniert	1 - 8	3
Maté	25 - 50	15
Tee (Schwarztee)	25 - 100	40
Kakao (je nach Zubereitung)	2 - 50	4
Energy - Drinks	30-50	48
Cola- Getränke	10 - 25	15

*Coffein-haltige Erfrischungsgetränke* sind Limonaden (z.B. Cola), die mindestens 65 mg/L und höchstens 250 mg/L Coffein enthalten. Die Verwendung von Coffein ist deutlich zu kennzeichnen. Energy Drinks dürfen bis zu 320 mg/L Coffein enthalten.

Nach Baltes (Lebensmittelchemie) werden folgende Werte gefunden: Kaffee geröstet: 1.3 - 2%, Tee: 3 - 3.5%. (Coffein wird beim Rösten von Kaffee nur wenig abgebaut; durch den allgemeinen Röstverlust steigt der relative Gehalt im Röstkaffee sogar etwas an.)

### 3 Charakterisierung

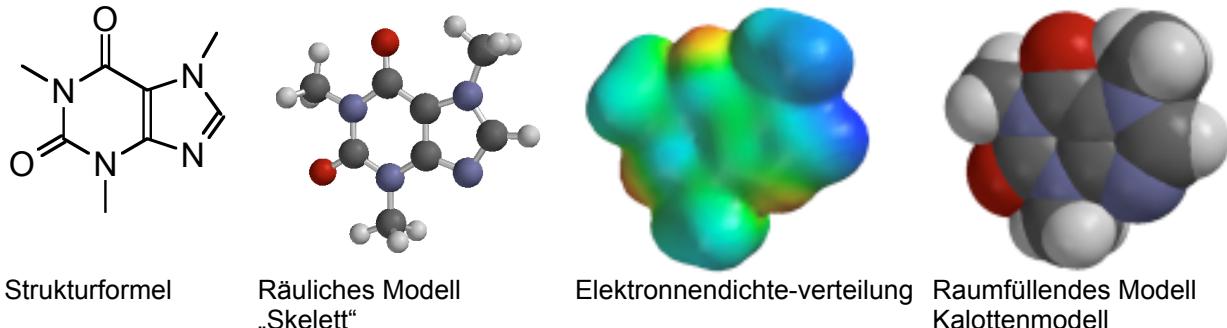
- 1,3,7-Trimethylxanthine, 3,7-Dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6-dione, Methyltheobromine, Methyltheophylline
- CAS Nr. 58-08-2
- Aufbau: 1,3,7- Trimethylxanthin, ein Purinderivat, Coffein gehört chemisch zur Klasse der Alkaloide.
- nicht völlig flach, keine chiralen Zentren
- C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, MG. 194,19 g/mol
- Smp.: 235-237°C, beginnt bei 178°C zu sublimieren
- d = 1.23 g/cm<sup>3</sup>
- pH: 6.9 (1% wässrige Lösung)
- schwache Base (Stickstoffe)
- leicht löslich in heissem Wasser (1g in 46 ml, 2.17 g/100 ml); Wasser : 10-50 mg/mL, 23 C
  - 95% Ethanol : 1 in 130,23 C
  - Methanol : Soluble
  - Aceton : 5-10 mg/mL, 23 C
  - Andere Lösungsmittel:
    - Tetrahydrofuran: Soluble
    - Ether: 1 g/530 mL
    - Ethyl acetate: Soluble
    - Petroleum ether: Slightly soluble
    - Acetic acid: Soluble
- Verteilungskoeffizient Kow (Octanol/Wasser) = 0.85, log(Kow) = -0.07 (siehe Tabelle 3).
- farb- und geruchlos, leicht bitter schmeckend.

- E 268, Lebensmittelzusatzstoff
- LD(50) oral Ratte: 192 mg/kg



, R: 22, S: (2-)

- EU Classification: Symbol: Xn
- UN Classification: UN Hazard Class: 6.1



**Abbildung 1: Molekülmodelle von Coffein**

**Tabelle 3: LogKow; Log P Calculation (Verteilungskoefizient Octanol-Wasser)(<http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>): SMILES : CN(c2c1n(C)cn2)C(=O)(N(C)C1(=O))**

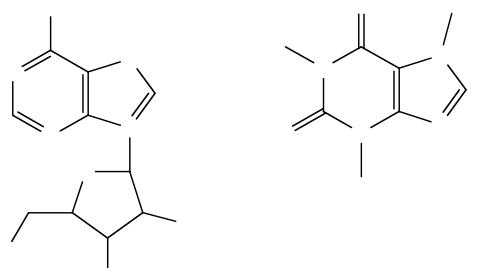
NUM	FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
3	-CH <sub>3</sub> [aliphatic carbon]	0.5473	1.6419
1	-N< [aliphatic attach]	-1.8323	-1.8323
3	Aromatic Carbon	0.2940	0.8820
1	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0.9170	-0.9170
1	-C(=O)N [aromatic attach]	0.1599	0.1599
1	-NC(=O)N- [urea]	1.0453	1.0453
2	Aromatic Nitrogen [5-member ring]	-0.5262	-1.0524
Equation Constant			0.2290
			Log Kow = 0.1564 →
			LogKow Estimated Log P: 0.16

Experimental Database Structure Match:  
Name: Caffeine; CAS Registry Number : 000058-08-2  
Experimental Log Kow: -0.07 → Caffein ist lipophil, unpolar  
Experim. Reference : Hansch,C et al. (1995)

Der hohe Kaffekonsum in der Schweiz kann dazu verwendet werden, die Belastung von Oberflächen-gewässern durch Haushalte zu quantifizieren, und zwar aufgrund des Coffeingehalts. Das Coffein wird, wie auch andere organische Stoffe durch die Kläranlagen abgebaut, solange deren Fassungsvermögen nicht überschritten ist<sup>2</sup>.

#### 4 Physiologische Eigenschaften

Coffein wirkt in erster Linie auf die Grosshirnrinde. Die Wirkung des Coffein beruht im wesentlichen auf der Hemmung der Phosphodiesterase, die cyclo-AMP zu AMP abbaut (Adenosin-3',5'-monophosphat). Dadurch bleibt die über cyclo-AMP als second messenger ausgelöste Adrenalinwirkung länger erhalten. Im Gegensatz zu den Aufputschmitteln, wie Amphetamin, wirkt Coffein nicht euphorisierend. Die müdigkeitsverzögende Wirkung von Coffein erklärt unter anderem auch die erhöhte Kapazität für intensive körperliche Arbeit und Ausdauersport. Die Feinmotorik kann durch Coffein hingegen gestört sein. Eine andere Theorie sagt, dass Coffein als Konkurrent zu Adenosin um dessen Bindungsstellen kämpft und damit die Aktivität dieser Nervenzellen hemmt. Wird Adenosin durch Coffein verdrängt, wird das Nervensystem angeregt. Da das cyclo-AMP in der Lage ist, Transportsysteme in den Membranen zu



**Abbildung 2: Adenosin und Coffein**

<sup>2</sup> Ulmer S., Koffein in Seen und Flüssen, NZZ, Mittwoch 19. März 2003, Nr. 65, 70, nach Environ. Sci and Technol., 37, 2003, 691

beeinflussen, kommt die Wirkung von Histamin auf die HCl-Sekretion im Magen zustande (Magensaureausscheidung). Durch den Genuss grosser Mengen Kaffees kann eine Überproduktion von HCl zu Sodbrennen oder Gastritis führen.

Coffein kann neben der Magensaureproduktion auch die Produktion von Gallenflüssigkeit anregen, was sich positiv auf die Fettverbrennung auswirkt. Auf diesem Wege kann der Körper mehr Energie bereitstellen, wodurch die sportliche Leistungsfähigkeit erhöht wird.

Bereits in geringen Mengen stimuliert Coffein die Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse. Coffein fördert die Freisetzung von Fettsäuren aus den Fettdepots. Aber erst ihr vermehrter Umsatz (Fettverbrennung zur ATP-Bereitstellung) bringt Resultate beim Körperfettgehalt und dazu gehören nachgeschaltete Belastungsumfänge und -intensitäten.

Anwendung in der Medizin als wirksames Kreislaufmittel (Analeptikum). 2-3 Tassen Kaffee erhöhen den Grundumsatz um 10-12%<sup>3</sup>. Die coronare Durchblutung wird verbessert, was zu einer verminderten Herzarbeit führt. Die therapeutische Dosis beträgt 0,1 g. Dosen über 1 g führen zu Unruhe, Herzklopfen manchmal Kopfschmerzen und erhöhter Reflexerregbarkeit. Coffein verlängert dosisabhängig die Schlaflatenz, verschlechtert subjektiv die Schlafqualität und verkürzt die Gesamtschlafdauer. Die ersten Tiefschlafphasen werden verkürzt und die Leichtschlafphasen verlängert. Ausnahmen können ältere Leute und Personen mit Bluthochdruck sein, bei welchen das Einschlafen durch Coffein gefördert werden kann!

Coffein kann nicht nur den Wachzustand aufrechterhalten, sondern auch helfen, die innere Uhr zu verstehen, um sie etwa an eine andere Zeitzone anzupassen<sup>4</sup> – vermindert Jet-lag.

Bei gewohnheitsmässigen Kaffeetrinkern (5 Tassen pro Tag) kann es nach 18 stündigem Coffeinentzug zu leichten Kopfschmerzen führen - diese reagieren auf den Morgenkaffee mit positivem subjektivem Empfinden, jedoch nicht auf Placebo.

In der Medizin findet Coffein Anwendung bei Herzschwächen, Neuralgien, Kopfschmerz, asthmatischen Anfällen, Heufieber, Nicotin-, und Morphin- Vergiftungen.

Es wäre falsch, die anregende Wirkung von Kaffee nur dem Coffein zuzuschreiben, denn man hat in coffeinhaltigem und coffeeinfreiem Kaffee eine anregende Wirkung gefunden<sup>5,6</sup>.

## 4.1 Aufnahme

Coffein wird in der Regel rasch aus dem Magen und Zwölffingerdarm ins Blut aufgenommen. Die Bindung an Chlorogensäuren löst sich im Magen. Die Zeit, bis die maximale Konzentration im Blut erreicht wird beträgt  $30 \pm 8$  Min. Mit kohlesäurehaltigen Getränken wird Coffein rascher aufgenommen. Die Freisetzung des Coffeins kann durch Gerbstoffe verzögert werden<sup>7</sup>. Erst einmal in den Adern angelangt, erreicht das Coffein in weniger als fünf Minuten die Organe und das Nervensystem<sup>8</sup>. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften kann Coffein die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die Plazentaschranke passieren. Plasmakonzentration mit 140 mg Coffein bei Gesunden:  $1.5 \pm 0.8$  µmol/l. Die **Bioverfügbarkeit** ist 90 - 100% (praktisch alles Coffein geht in den Stoffwechsel)

Das Verteilvolumen beträgt im Mittel:

Für Erwachsene: 0.35 - 1.1 l/kg (Liter Blut/kg Körpergewicht)

Für Neugeborene: 0.78 l/kg

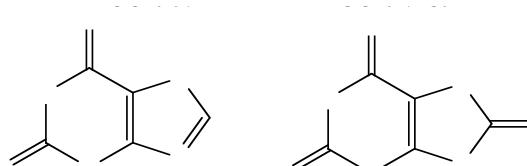
## 4.2 Abbau, Elimination

Eliminationshalbwertszeit im Mittel

3 - 5 Std. für Erwachsene,  
7.5 - 12.5 Std. bei Schwangeren,  
36 - 144 Std. beim Neugeborenen.

Frauen bauen Coffein im Durchschnitt 25% rascher ab, als Männer<sup>9</sup>.

Im Organismus wird Coffein partiell *demethyliert*



**Abbildung 3; Xanthin und Harnsäure**

<sup>3</sup> Williams M.H., Ernährung, Fitness und Sport, Ullstein Mosby, 1997, 76

<sup>4</sup> Sicard B., Die Alltagsdroge Koffein, Spektrum der Wissenschaft, Juni 2003, 70

<sup>5</sup> Boublk H.J. et al., Nature, 1983, 301, 195

<sup>6</sup> Corti R. et al., Circulation, 2002, 106, 2935 (zitiert in Burke M., You can't take the kick out of a decaff coffee, Chemistry in Britain, January 2003, 19)

<sup>7</sup> Koolman J., Moeller H., Röhmk H. (Hrsg.), Kaffee, Käse, Karies... Biochemie im Alltag, Wiley-VCH, Weinheim, 1998

<sup>8</sup> Sicard B., Die Alltagsdroge Koffein, Spektrum der Wissenschaft, Juni 2003, 67

<sup>9</sup> Weinberg B.A., Bealer B.K., The World of Caffeine, Routledge, London, 2001, 222

(zu Xanthinen und Harnsäurederivaten) und *oxidiert* (zu Harnsäurederivaten). Die Hauptausscheidungsprodukte im Urin sind Di- und Monomethylxanthin sowie Mono-, Di- und Trimethylharnsäure (nicht zu Harnsäure, daher keine Erzeugung von Gicht). Metabolisiert werden 90-92%, 8-10% werden unverändert ausgeschieden (im Urin mit 140 mg Coffein bei Gesunden: 0.23 +/- 0.04 h<sup>-1</sup>; 3.1 +/- 0.9 ml/min per kg)<sup>10</sup>. Medikamente, welche die Leberenzyme anregen beschleunigen den Abbau von Coffein. Ebenso verkürzt Rauchen den Abbau.

Verzögerungen (bis zu 6 Stunden) bewirken die Flavonoide im Tee, Zucker, Kaffeesatz (türkischer Kaffee) und die Guarana-Ballaststoffe. Kontrazeptiva oder Alkohol verlängern die Abbauphase ebenfalls<sup>11</sup>.

### 4.3 Wirkungen

Infolge der Bindung an Adenosin-Rezeptoren im Gehirn bewirkt es eine schwache Euphorie und dadurch evtl. Verminderung von Depressionen. Die überschüssende Adenosin-Wirkung nach Coffein-Entzug führt bei manchen Personen zu Unwohlsein und Kopfweh (meist nur etwa 24 Std. lang). Weitere Wirkungen (teils durch Antagonismus zu Adenosin, bei höheren Konzentrationen auch durch Blockierung der Phosphodiesterase) sind: Verstärkung der Ausschüttung von Adrenalin und anderer Hormone im Gehirn, Verbesserung mentaler Fähigkeiten (z.B. Rechnen), Erhöhung von Herzschlagfrequenz und Kontraktionsstärke, Erhöhung des Blutdrucks (wenig, nur nach jeweils etwa 24 Std. Abstinenz), Aktivierung der Triglyceridlipase im Fettgewebe (Fettabbau, ab etwa fünf Tassen Kaffee), Steigerung des Glykogenabbaus (Sättigungsgefühl), der Magensaftsekretion (Salzsäure, Pepsinogen, evtl. Gastrin), Verstärkung der Diurese (Zunahme von Blutfluss und Filtration in der Niere), aber zentral gehemmt, daher weitere Verstärkung durch Ethanol, Begünstigung von Muskelkontraktionen (z.B. Verbesserung des Maschinenschreibens, indirekte Wirkung), Stress-Syndrom bei hohen Dosen (ab 2-3 Tassen Kaffee: ACTH und Cortisol erhöht). Die genannten Effekte von Coffein als ergogenem Wirkstoff werden durch

G e w ö h n u n g a b g e s c h w ä c h t .

85 - 300 mg/60 kg : Erhöhung der geistigen Leistungsfähigkeit bei Additionsaufgaben um 15%.  
Bei grösseren Mengen nimmt die Fehlerzahl zu!

500 mg/60 kg : Händezittern, Erregung, Schlaflosigkeit

6 g/60 kg : Aufputschmittel bei einem Radrennen am Sechstagerennen (Moeschlin)

5 g/80 kg : Kaffeekonsum von Voltaire und Balzac.

Die geistige Leistungsfähigkeit durch Coffein wird dadurch gesteigert, dass sich die Blutgefäße im Hirn etwas erweitern, und somit das Grosshirn besser durchblutet wird.

### 5 Toxizität

Die orale **letale Dosis** liegt für einen Erwachsenen zwischen 5 und 30 g (Mittelwert 10 g). LD(50) oral Ratte: 192 mg/kg. (Weitere Tox-Daten: ORL-RAT LD50 192 mg kg<sup>-1</sup>; IPR-RAT LD50 260 mg kg<sup>-1</sup>; IVN-RAT LD50 105 mg kg<sup>-1</sup>; ORL-HMN LDLO 192 mg kg<sup>-1</sup>; SCU-RAT LD50 170 mg kg<sup>-1</sup>; IPR-GPG LDLO 220 mg kg<sup>-1</sup>)

Stärkere Vergiftungen von 0.5 g aufwärts äussern sich in Aufgeregtheit, Tremor der Hände, Schlaflosigkeit, Tachykardie evtl. Durchfall und Harndrang. Bei noch höheren Dosen treten starke Erregungszustände, evtl. bis zu Delirien und Krämpfe auf.

**Unerwünschte Reaktionen** können bei 8 bis 15 mg/kg KG auftreten.

Während der Einnahme von Kontrazeptiva, in der Schwangerschaft, und vor allem bei Neugeborenen (bis zu drei Monaten) sowie bei Leberschäden ist die Elimination verzögert. Coffein gelangt bei Schwangeren über die Plazenta-Schranke in den Embryo, bei Stillenden auch etwas in die Milch. Bei Schwangeren besteht bei Dosierungen über 600 mg pro Tag die Gefahr vermehrter Aborte und Früh-schwangerschaften. Könnte teratogen sein. Eine dänische Untersuchung an 18'000 Schwangeren hat gezwungen, dass bei acht und mehr Tassen Kaffee pro Tag die Zahl der Totgeburten (nach der 28. Schwangerschaftswoche) um einen Faktor 2.2, bei vier bis 7 Tassen pro Tag um einen Faktor 1.4 anstieg. Bei 1 bis drei Tassen Pro Tag konnte keine Erhöhung des Risikos festgestellt werden<sup>12</sup>. Bei diesen Studien ist berücksichtigt, dass Frauen mit einem hohen Kaffeekonsum oft auch rauchen und im Schnitt mehr Alkohol trinken.

<sup>10</sup> Wang T, Kleber G, Staelaard F, Paumgartner G., [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=4079279&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4079279&dopt=Abstract), 11.08.2003

<sup>11</sup> Sprier L.L, Howlett R.A., Caffeine. In: Maughan R.J. (Hrsg.) Nutrition in Sport, Blackwell Science, Oxford, 2000, 379-392, zitiert in: Kaffee: geschmackvoller Muntermacher, nutritio, 45-1/02, S.6

<sup>12</sup> ni, Zu viel Kaffee gefährlich fürs Ungeborene, NZZ, Mittwoch 2. April 2003, Nr. 77, 68

Die letale Dosis von reinem Coffein liegt bei etwa 10 g für den Menschen (Kinder 5 g) oder 125 Tassen Kaffee; bei rund 3,5 g (30–50 Tassen Kaffee innerhalb kurzer Zeit) treten Erbrechen, Bauchkrämpfe, Ruhelosigkeit und Muskelzuckungen auf. Eine chronische Toxizität (15–80 Tassen/Tag) kann sich in Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Herzklagen und andere Symptome äußern, doch bestehen grosse individuelle Unterschiede, so dass diese Dosen auch symptomlos vertragen werden können. Sehr schwache teratogene Wirkungen wurden bei Mäusen schon ab 2 mg/kg Körpergewicht/Tag (entsprechend zwei Tassen Kaffee/d für Menschen, während der ganzen Schwangerschaft) beobachtet, Missbildungen ab 50 mg/kg/d (entsprechend 50 Tassen Kaffee/d) oder ab 200 mg/kg Coffein einmalig. Obwohl Menschen vermutlich viel unempfindlicher sind, wird doch zur Mässigung während der Schwangerschaft geraten, zumal Coffein die teratogene Wirkung anderer Substanzen verstärken kann. Eine mutagene Wirkung (Verhinderung der DNA-Reparatur) dürfte erst bei Konzentrationen eintreten, die 40–4000 mal so gross sind wie bei starken Kaffeetrinkern. Coffein und das bei seiner Oxidation entstehende 8-Oxocoffein wirken in Modellsystemen als gute Radikalfänger und Antioxidanzien.

Coffein kann durch die Haut aufgenommen werden (Coffeinsalben) und kann bei lädiertem Haut gefährlich sein.

Die Coffeinkinetik ist bis zu toxischen Konzentrationen linear dosisabhängig.

## **6 Synergismus mit Alkohol**

Ethanol erhöht die Serumkonzentration von Coffein. Die gleichzeitige Gabe mit Coffein verschlechtert die Reaktionszeiten; entgegen den landläufigen Empfehlungen!! Die kinetischen Parameter von Alkohol verändern sich dabei nicht wesentlich, ausser, dass der Abbau verlangsamt wird.

## **7 Doping**

### **Nimm dir Zeit für die siegbringende Tasse Kaffee<sup>13</sup>**

Immer wieder kommen Dopingskandale ins Gerede. Nun gibt es aber neuere Erkenntnisse, dass selbst der übliche Kaffee ganz wirksam sein kann. Selbstverständlich ist es wissenschaftlich nicht neu, dass Coffein anregend wirkt. Im Roche Lexikon Medizin ist schon beschrieben: "Wirkt erregend auf die Grosshirnrinde, Atem- und Kreislaufzentrum, bewirkt Erweiterung der Blutgefäße und Diurese." Diese Erkenntnisse wurden nun praktisch bei Sportlern getestet - und in den Auswirkungen fast spektakulär bestätigt.

Athleten können ihre Leistungen beachtlich verbessern, wenn sie einige Tassen Kaffee vor den Wettkämpfen zu sich nehmen. Sportwissenschaftler am Christ Church College in Canterbury stellten fest, dass Athleten, welche einen Drittel des erlaubten Coffeins zu sich nehmen, schneller laufen und mehr Energie-reserven für den Schluss sprint haben.

Die Wissenschaftler, unter der Führung von Steve Bird, gaben 18 Athleten 3,5 Deziliter starken Kaffees (ca. 200 mg Coffein) vor einem 1500 m Lauf. Verglichen wurde mit derselben Menge von coffeinfreiem Kaffee.

Die Resultate waren verblüffend. Das Coffein verringerte die Laufzeit um durchschnittlich 4,2 Sekunden, die Laufgeschwindigkeit in der letzten Minute nahm um rund 0,6 km pro Stunde zu. Nach der Coffeineinnahme atmen die Athleten rascher und tiefer, womit sie den Muskeln mehr Sauerstoff zuführen. Sie sind auch weniger anfällig auf Ermüdung.

Die Überraschung durch diese Resultate war bei den Dopingfachleuten gross. So ist die Aussage eines Trainers nicht überraschend: Entweder wird in Zukunft die maximale Menge an Coffein noch weiter verringert, oder jeder Athlet wird sein Coffein einnehmen müssen damit er seine Chancen wahrt kann. Das Internationale Olympische Komitee (IOC) hat eine Limite für Coffein bei *12 Mikrogramm pro Milliliter Urin* festgelegt<sup>14</sup>. Der Dopingnachweis im Urin ist somit positiv ab der Einnahme von > 4-8 mg/KG. Das entspricht ca. 4-5 Tassen starken Kaffees (400 – 500 mg Coffein) oder 3-4 Liter Cola eine bis zwei Stunden vor dem Wettkampf.

Der Gehalt an Coffein in einer Kaffeebohne beträgt 1-2%. Teeblätter beinhalten 2-5% Coffein. Eine Tasse Kaffee enthält 50-200 mg Coffein. Eine Tasse Tee enthält 40-100 mg Coffein. Colagetränke nur etwa 25 mg/dL.

Die Kakaobohne enthält 1.5-3% Theobromin. Der Gehalt an Theobromin in verschiedenen Produkten ist wie folgt: Kakaopulver, 14-20 mg/g; Milchschokolade, 1.5-2 mg/g; dunkle Schokolade, 5 mg/g; Kochschokolade, 15 mg/g. Weisse Schokolade enthält praktisch kein Theobromin.

<sup>13</sup> Moore Thomas, Take time for a winning cup of coffee, New Scientist, 18. Juli 1992, S. 8

<sup>14</sup> Eine Probe gilt als nicht Coffein positiv, wenn der Athlet klar und eindeutig nachweisen kann, dass die anormale Konzentration auf physiologische Bedingungen zurückzuführen ist.

Abschätzung des Konzentrationsverlaufs mit einem einfachen Modell (Dynesys oder Stella):  
Konzentrationen bei Aufnahme von ca. 400 mg Coffein (Blutvolumen 5000 ml,  
Resorptionsrate:  $kr = \ln(2)/20 \text{ Min}^{-1}$ , Eliminationsrate:  $ke = \ln(2)/240 \text{ Min}^{-1}$ ):

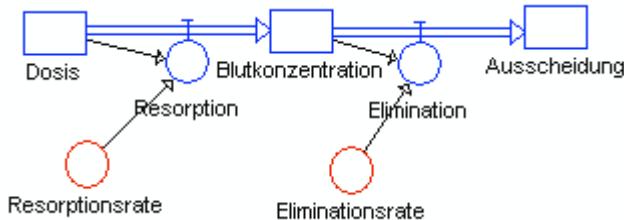


Abbildung 4: Simulationsdiagramm der Resorption und Elimination von Coffein

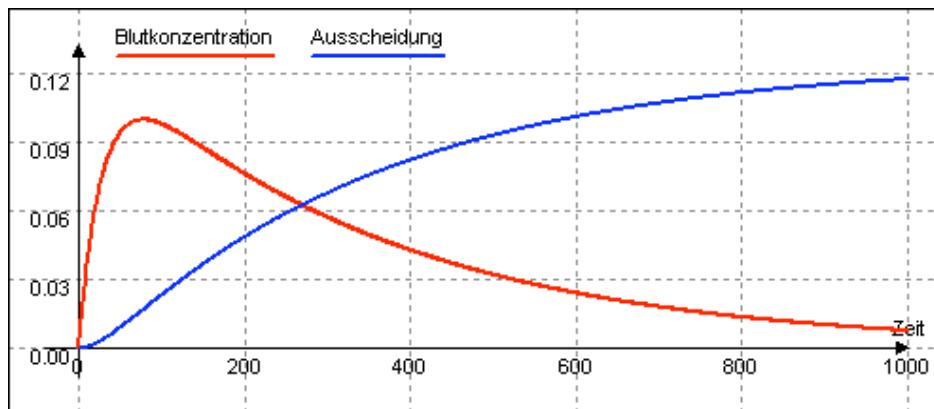


Abbildung 5: Zeitdiagramm der Resorption und Elimination von 400 mg Coffein. Ordinate: Konzentration in Milligramm pro Milliliter Blut, Abszisse: Zeit in Minuten (Dopinglimite von 12 µg Coffein im Urin gerade noch nicht erreicht)

Interpretation:

Die maximale Blutkonzentration wird nach ca. 30 Minuten erreicht.

Die Ausscheidung ist viel langsamer. *Im Urin wird ein noch 10 mal geringerer Wert als im Blut gemessen.*

Das lässt sich damit erklären, dass der Grossteil von Coffein metabolisiert wird und nur ein geringer Anteil, 3-10% unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird. Eine Person, bei der 12 µg Coffein oder mehr in 1ml Urin nachgewiesen wird, bezeichnet man als gedopt. Bei hoher Flüssigkeitszunahme nimmt die Konzentration von Coffein im Blut ab.

Falls man sich unter dem Anti-Doping-Kontrolle Limit befinden will, so gibt es eine legale Möglichkeit seine Leistungsfähigkeit zu verbessern, indem man jeden Tag 3-6mg Coffein per kg Körpergewicht einnimmt. Die Sportler, die sich über dem Limit befinden, nehmen meistens während des Trainings grosse Mengen ein, hören aber 48-72 Stunden vor dem Wettkampf auf.

Ein komplexeres Modell berücksichtigt die Tatsache, dass das Coffein nicht zeitverzugslos aufgenommen wird, und es trennt den metabolischen Abbau von der Ausscheidung. Die Aufnahme geschieht in 10 Minuten. Der Wert der Ausscheidung über den Urin wird mit ca. 9% angenommen.

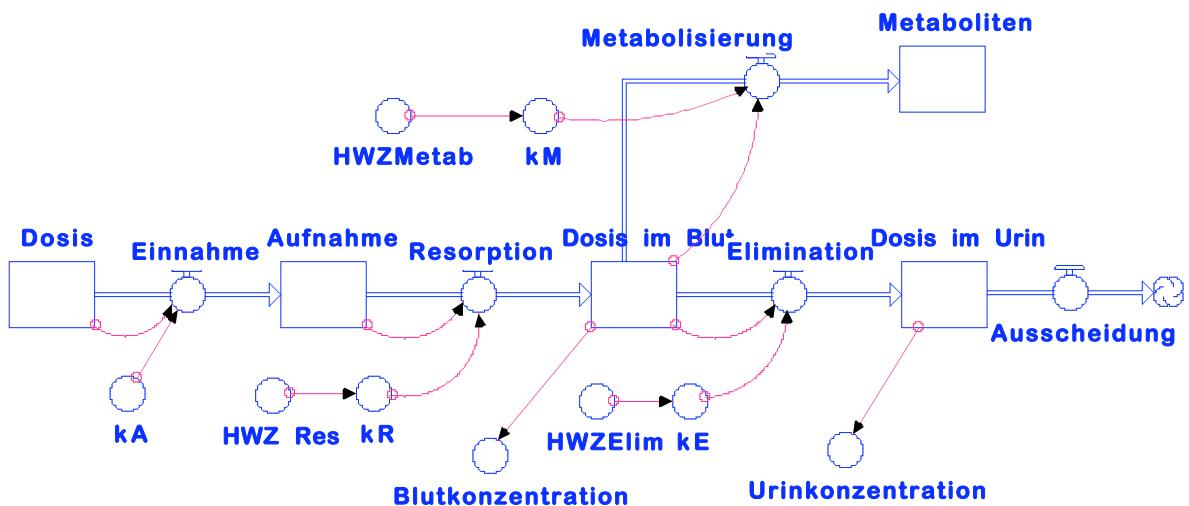


Abbildung 6: Simulationsdiagramm mit Einnahme, Resorption, Metabolismus und Ausscheidung von Coffein

#### Gleichungen von Stella (Modell-Eingaben Rot)

```
Aufnahme(t) = Aufnahme(t - dt) + (Einnahme - Resorption) * dt
INIT Aufnahme = 0
```

##### INFLOWS:

```
Einnahme = IF(Dosis=0) then 0 else kA
```

##### OUTFLOWS:

```
Resorption = kR*Aufnahme
```

```
Dosis(t) = Dosis(t - dt) + (- Einnahme) * dt
```

```
INIT Dosis = 285 (Dosis in mg)
```

##### OUTFLOWS:

```
Einnahme = IF(Dosis=0) then 0 else kA
```

```
Dosis_im_Blut(t) = Dosis_im_Blut(t - dt) + (Resorption - Elimination - Metabolisierung) * dt
```

```
INIT Dosis_im_Blut = 0
```

##### INFLOWS:

```
Resorption = kR*Aufnahme
```

##### OUTFLOWS:

```
Elimination = if(Dosis_im_Blut<1) then 0 else kE*Dosis_im_Blut*0.09 (9% gehen unverändert in den Urin)
```

```
Metabolisierung = if(Dosis_im_Blut<1) then 0 else KM*Dosis_im_Blut
```

```
Dosis_im_Urin(t) = Dosis_im_Urin(t - dt) + (Elimination - Ausscheidung) * dt
```

```
INIT Dosis_im_Urin = 0
```

##### INFLOWS:

```
Elimination = if(Dosis_im_Blut<1) then 0 else kE*Dosis_im_Blut*0.09 (9% gehen unverändert in den Urin)
```

##### OUTFLOWS:

```
Ausscheidung = PULSE(4,60,120) (Volumen, erste Ausscheidung nach 60 Min, dann alle 120 Min)
```

```
Metaboliten(t) = Metaboliten(t - dt) + (Metabolisierung) * dt
```

```
INIT Metaboliten = 0
```

##### INFLOWS:

```
Metabolisierung = if(Dosis_im_Blut<1) then 0 else KM*Dosis_im_Blut
```

```
Blutkonzentration = 1000*Dosis_im_Blut/5000 (Umrechnung in Mikrogramm pro ml, Blut total 5000 ml)
```

```
HWZ_Elim = 180
```

```
HWZ_Metab = 240
```

```
HWZ_Res = 10
```

```
kA = LOGN(2)/0.02
```

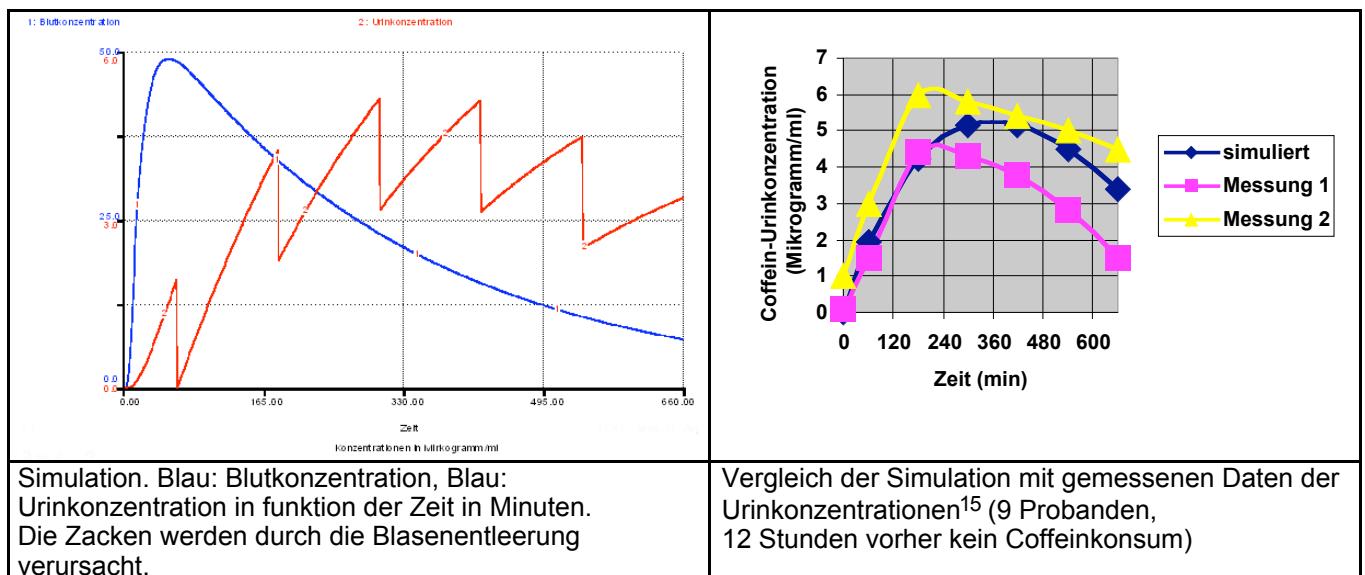
```
kE = logn(2)/HWZ_Elim
```

```
KM = logn(2)/HWZ_Metab
```

```
kR = logn(2)/HWZ_Res
```

```
Urinkonzentration = 1000*Dosis_im_Urin/2000 (Umrechnung in Mikrogramm pro ml, Harn total 2000 ml)
```

Die realen Daten zeigen eine grosse Variation der Urinkonzentrationen. So wurden die 12 \_g/ml Urin von einem Sportler mit 275 –300 mg Caffein überschritten, die normalerweise nur zu ca. 8 \_g/ml führen.



**Abbildung 7: Zeitdiagramm von 285 mg Coffein bei 5000 ml Blut im Urin**

Bei normalen Kaffeetrinkern schnellt der Coffeinspiegel im Blut rasant und sinkt dann fast ebenso rasch wieder ab. Dadurch ist er nur für rund zwei Stunden hoch genug, um die üblich beobachteten Wirkungen hervorzurufen<sup>16</sup>.

Und wie ist die Wirksamkeit des Dopings? Verschiedene weitere Auswertungen haben die Wirksamkeit von Coffein belegen können<sup>17,18</sup>:

**Tabelle 4: Leistungsdauer, Leistungsvermögen, Coffein-Konzentration im Urin und Urin-Ausscheidung für jede Gruppe Durchschnitt (+/-SA)**

	Placebo-Wasser	Pacebo-CES	CES-150mg	CES-225mg	CES-320mg
Leistungsdauer in min	62,5	61,5	60,4	58,9	58,9
Leistungsvermögen zu Placebo-CES	292	295	299	308	309
Arbeit Watt*Min	1825	1814	1806	1814	1820
Leistungssteigerung in %			1.3	1.8	1.9
Coffein-Konzentration im Urin µg/ml	0	0	1,3	1,9	2,5
Urinausscheidung (ml)	322	199	216	290	215

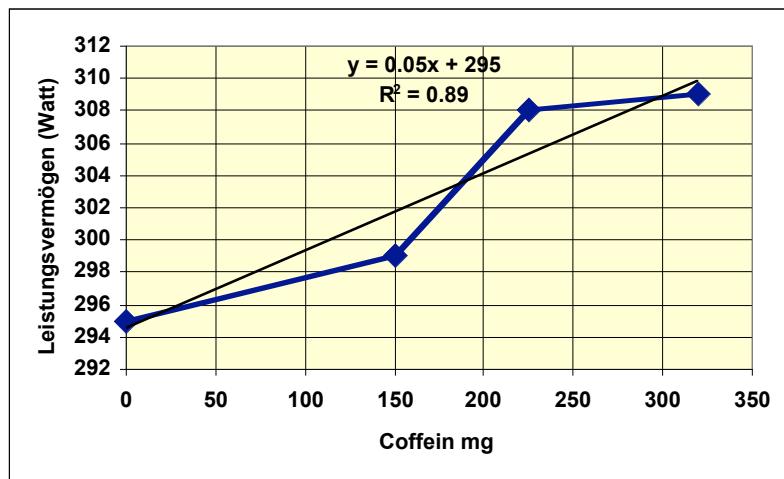
Obwohl Coffein eine diuretische Wirkung hat, trat diese wenig auf, wenn Coffein kurz vor und während der Leistung eingenommen wurde.

<sup>15</sup> Schänzer Wilhelm, [http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/10\\_main.html](http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/10_main.html), Coffein, 11.08.2003

<sup>16</sup> Sicard B., Die Alltagsdroge Koffein, Spektrum der Wissenschaft, Juni 2003, 69

<sup>17</sup> Kovacs, Stegen, Brouns, Effekt verschiedener Coffein-Dosierungen auf die Leistung beim Fahrrad-Zeitversuch, Inside-Abstracts 1.Mai 1999 Isostar Nutrition Foundation, Department of Human Biology, Maastricht University und Novartis Nutrition Research unit, The Netherlands, Coffein, Doping, <http://www.dopingnews.de/kaffe-Rad.html>, 03.08.01

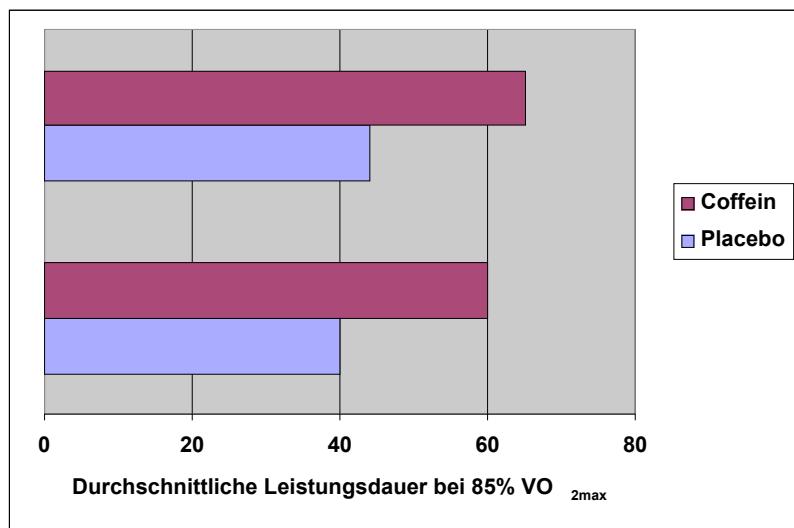
<sup>18</sup> Hilty L., Legales Doping, Maturaarbeit, Kantonsschule Heerbrugg, 2002



**Abbildung 8: Leistungsvermögen in Watt bei steigenden Coffeindosen (mit Kohlehydrat-Elektrolytlösung)**

Interpretation:

Die Aufnahme bei Sportlern beträgt 3 – 6 mg/kg Körpergewicht, bei 70 kg also 210 – 420 mg. Damit steigt das Leistungsvermögen von 295 Watt auf 304 – 316 Watt, was einer Leistungszunahme von 8 bis 18% entspricht.



**Abbildung 9: Einfluss der Coffeineinnahme bei Ausdauersportarten<sup>19</sup>**

Die Leistungsdauer nimmt beim Standfahrrad um 51%, beim Laufband um 44% zu.

An der Universität Birmingham wurde gezeigt, dass auf einem Rundkurs über 40 km das normale Training am effektivsten ist, es verbessert die Zeit um 1 bis 7 Minuten. Mit einer aerodynamisch günstigen Haltung lassen sich gleichfalls einige Minuten gewinnen. Coffein in mässigen Dosen bringt aber noch immerhin 55 bis 84 Sekunden, während bei einem längeren Aufenthalt in der Höhe als Vorbereitung nur rund 30 Sekunden möglich sind<sup>20</sup>.

Folgerungen:

Mit Coffein wird bei Ausdauersportarten die Leistung und die Leistungsdauer (eigentlich die Arbeit: Leistung mal Zeit) signifikant erhöht.

<sup>19</sup> Spriet L.L, Howlett R.A., Caffeine. In: Maughan R.J. (Hrsg.) Nutrition in sport, Blackwell Science, Oxford, 2000, 379-392, zitiert in: Kaffee: geschmackvoller Muntermacher, nutritio, 45-1/02, S.6

<sup>20</sup> Sicard B., Die Alltagsdroge Koffein, Spektrum der Wissenschaft, Juni 2003, 68

## **8 Coffein als Insektizid**

Über die Funktion von Coffein und Theophyllin in den sie synthetisierenden Pflanzen ist recht wenig bekannt.

Die Synthese von Coffein in der Pflanze könnte über Oxidation und Methylierung z.B. von Adenosin erfolgen.

An der Harvard Medical School durchgeführte Arbeiten ergaben nun, dass Methylxanthine den Insektenfrass verhindern und in den natürlich auftretenden Konzentrationen als Insektizide wirken. Zudem wirken sie synergetisch mit gewissen Insektiziden, so dass die Dosierung der letzteren stark reduziert werden könnte.

Für diese Untersuchungen wurden vor allem Larven des Tabakschwärmers *Manduca sexta* verwendet, die leicht im Laboratorium aufgezogen werden können. Gab man ihrer Nahrung pulverisierten Kaffee oder Tee zu, so beobachtete man im Konzentrationsbereich von 0,3 bis 10 % für Kaffee und 0,1 bis 3 % für Tee eine dosisabhängige Inhibition der Nahrungsaufnahme, die von Zittern, Hyperaktivität und verlangsamtem Wachstum begleitet war. Bei höheren Konzentrationen (mehr als 10 % für Kaffee, mehr 0,1 bis 3 % für Tee) starben die Larven innerhalb 24 Stunden. Dieselben Wirkungen erhält man mit reinem Coffein sowie ungetrockneten Teeblättern beziehungsweise Kaffeebohnen; letztere enthalten 0,8 % Coffein, während die Coffeinkonzentration in Teeblättern zwischen 0,7 und 2,1 % liegt. Diese Konzentrationsbereiche genügen, um die Larven abzutöten. Tomatenblätter, welche die Larven sonst gerne fressen, werden wirkungsvoll geschützt, wenn sie mit Coffeinlösungen der erwähnten Stärke besprüht werden. Dieselbe Wirkung haben Theophyllin sowie das synthetische Methylxanthin IBMX (Isobutylmethylxanthin) auch auf Mehlwürmer Reihe von Schmetterlingslarven.

Es ist bekannt, dass Methylxanthine im Gewebe von Wirbeltieren Enzyme des Phosphodiesterasetyps blockieren; diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel, da sie zyklisches Adenosinmonophosphat (AMP) hydrolyseren. Dieselbe Wirkung konnte nun bei den erwähnten Blattschädlingen nachgewiesen werden. Die Insektizide des Formamidin-Typs basieren auf einer starken Aktivierung der Synthese von zyklischem AMP. Kombiniert man diese Insektizide mit Methylxanthinen, wird deren Wirkung potenziert. So werden Blätter, die mit einer minimal toxischen Dosis des Insektizids behandelt wurden, ohne Schaden von den Larven gefressen. Gibt man jedoch Coffein hinzu, so wird die Nahrungsaufnahme deutlich reduziert, und nach sechs Tagen sterben die Schädlinge. Man erhält auf diese Weise eine dreissig- bis hundertfache Potenzierung der Insektizidwirkung. Dieser Synergismus tritt nur bei Insektiziden auf, die auf das zyklische AMP einwirken<sup>21</sup>. Eine antimikrobielle Wirkung von Coffein wurde im Zusammenhang mit der Allelopathie gefunden<sup>22</sup>.

## **9 Literatur**

- Gleiter Ch.H., Deckert J., Coffein, Klinische Pharmakologie und Anwendung als Pharmakon, Med.Mo.Pharm., 259, 1992, Heft 9
- Jakubke H.D., Jeschkeit H., Koffein, Lexikon Biochemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 1976
- Moeschlin S., Klinik und Therapie der Vergiftungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1980, 513
- Stephan U. et al., Koffein, Fachlexikon ABC Toxikologie, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main, 1985
- Sticher H. et al., Agrikulturchemisches Praktikum, ETH, Ausgabe Sommersemester 1987, S.43
- Tutsch D. (Hrsg.) Roche Lexikon Medizin, Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1984
- Spode H., Die grosse Ernüchterung, Kaffee - Europas Drogen der Vernunft, NZZ, Nr. 172, Mittwoch 28. Juli 1993, S.48
- Weinberg B.A., Bealer B.K., The world of caffeine, Routledge, London, 2001

<sup>21</sup> Science 226/4671, 184 (1984) (Autor nicht bekannt)

<sup>22</sup> Harborne J.B., Ökologische Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin/Oxford, 1995, 305

## 10 Aufgaben

1. Welche weiteren Eigenschaften hat Coffein, ausser den schon aufgeführten?
2. Zeichnen Sie die räumliche Struktur des Moleküls
3. Machen Sie eine Skizze des zeitlichen Verhaltens bei Aufnahme und Abbau. (Konz./Zeit- Diagramm)
4. In welchem Ausmass und warum unterscheiden sich die Toxizitäten bei unterschiedlichen Spezies und Aufnahmearten?
5. Zeichen Sie die Dosis- Effekt- Kurve für die erwünschten Reaktionen (Leistungssteigerung, Doping, 1.Kurve) unerwünschten Reaktionen (2.Kurve) und die Letalitäten (3.Kurve). Interpretieren Sie.
6. Wenn man Alkohol getrunken hat, kann man dann durch einen Kaffee etwas fahrtüchtiger werden?
7. Wie effektiv ist Coffein als Doping?
8. Was verstehen Sie unter Synergismus von Coffein als Insektizid?

