

Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. Wolfgang G. Locher, M.A.

**Theobromin –
Zur Geschichte und Gegenwart eines
Wirkstoffs**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Cordula Schaarschmidt

aus

Traunstein

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Locher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Eisenmenger

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2008

Inhaltsverzeichnis:

<u>Einleitung:</u>	9
<u>Hauptteil:</u>	10
<u>1 Überblick über die Geschichte des Theobromins</u>	10
1.1 Kakao als Urform des Theobromins.....	10
1.2 Fortschritte in der Chemie und die Entdeckung des Theobromins.....	13
1.3 Entwicklung und Werdegang des Medikaments Theobromin.....	14
1.4 Therapeutische Anwendungen.....	15
1.5 Theobromin in der Forschung.....	18
<u>2 Kakao – die Anfänge von Theobromin</u>	23
2.1 Die Kakaopflanze und ihre Verarbeitung im Überblick.....	23
2.2 Inhaltsstoffe, Verbreitung und Verbrauch von Kakao.....	27
2.3 Geschichte der Verbreitung und Verwendung von Kakao.....	29
2.3.1 Gebrauch bei den Urvölkern Mittel- und Südamerikas.....	29
2.3.2 Einbürgerung und Verwendung des Kakaos in Europa.....	33
2.4 Zusammenfassung zum Kakao.....	49
<u>3 Die Entdeckung des Wirkstoffs Theobromin</u>	50
3.1 Entwicklungen in der organischen Chemie und Entdeckung des Theobromins.....	50
3.2 Kurze Biographie von Alexander Woskresensky.....	52
3.3 Chemische Zusammenhänge.....	53
3.4 Erforschung der chemischen Konstitution von Theobromin.....	53
3.5 Herstellung von Theobromin.....	54
<u>4 Theobromin und seine Derivate</u>	55
4.1 Theobromin (C ₇ H ₈ N ₄ O ₂).....	57
4.2 Theobromin-Hydrochlorid	58
4.3 Theobromin-Calcium-Salze	58
4.3.1 Theobromin-Calcium	58

4.3.2	Theobromin-Calcium-Salicylat	59
4.3.3	Komplex aus Theobromin-Calcium und Calciumnitrit	59
4.3.4	Theobromin-Calcium-Gluconat	60
4.3.5	Mischungen aus Theobromin-Calcium-Salicylat und Theophyllin.....	60
4.4	Theobromin-Salicyl-Salze	60
4.4.1	Theobromin-Natrium-Salicylat	60
4.4.2	Theobromin-Salicylat.....	61
4.4.3	Jod-Calcium-Theobromin-Salicylat.....	61
4.4.4	Rhodan-Calcium-Theobromin-Salicylat.....	61
4.5	Theobromin-Essigsäure-Verbindungen.....	62
4.5.1	Theobromin-Essigsäure	62
4.5.2	Theobromin-Natrium-Natrium-Aceticum,	62
4.6	Theobromin-Natrium –Benzoikum.....	63
4.7	Anisat von Natrium-Theobromin.....	63
4.8	Barium-Theobromin-Natrium-Salicylat.....	63
4.9	Lactat-Natrium-Theobromin.....	63
4.10	Lithium-Theobromin-Verbindungen.....	63
4.10.1	Lithium-Theobromin.....	63
4.10.2	Theobromin-Lithium-Salicylat.....	64
4.11	Allyl-Theobromin.....	64
4.12	Theobromin-Natrium-Citrat.....	64
4.13	Theobromin-Natrium-Formicat-Salz.....	65
4.14	Theobromin-Magnesium-Oleat.....	65
4.15	1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin.....	65
4.16	1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin.....	65
4.17	1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin.....	66
4.18	1-(Diäthyl-Amino-Äthyl)-Theobromin.....	66
4.19	Polymethylen-Bis-Ethyl-Theobromin.....	66
4.20	1-Diäthylaminoäthyl-3.7-Dimethyl-Xanthin-Bromäthylat und 1-Diäthyl- aminoäthyl-3.7-Diäthyl-Xanthin-Bromäthylat.....	67
4.21	Nitro-Theobromin.....	67
4.22	Quecksilber-Theobromin-Salze.....	68
4.22.1	Calcium-N-(Beta-Methoxy-Gamma-Mercuri-Propyl)-2-Pyridone-5- Carboxylate- Calcium-Theobromin.....	68
4.22.2	Mersalylsäure-Theobromin-Calcium.....	68
4.23	Kombinationspräparat Rauwolfia-Digitalis-Theobromin.....	68
4.24	Kombinationspräparat Digoxin-Äthylcrotylbarbitursäure-Theophyllin-Theobromin	69
4.25	Kombinationspräparat Theobromin und Phenobarbital.....	69

5	Therapeutische Anwendung	70
5.1	Diuretikum	70
5.1.1	Theobromin in der Geschichte der Diuretika-Verbindungen	70
5.1.2	Wirkstärke und Abfolge der Diurese	72
5.1.3	Vergleich mit anderen Diuretika	73
5.2	Herzinsuffizienz	74
5.3	Herzrhythmusstörungen	75
5.4	Durchblutungsförderung/ Vasodilatation	75
5.4.1	Angina pectoris	75
5.4.2	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	76
5.5	Arteriosklerose	77
5.6	Bluthochdruck	78
5.7	Asthma-Therapie	79
5.8	Nierenerkrankungen	80
5.9	Cerebrale Anwendungsgebiete	81
5.9.1	Sedativum	81
5.9.2	Migräne und Krampfanfälle	81
5.9.3	Demenz/Cerebralsklerose	82
5.9.4	Akuter Schlaganfall	82
5.9.5	Hydrocephalus	82
5.10	Frauenheilkunde	83
5.11	Kinderheilkunde	83
5.12	Gastroenterologie	84
5.13	Steigerung der Arbeitsleistung	84
5.14	Urologie	85
5.15	Vergiftungen	86
5.16	Infektionen	86
5.17	Rheuma	86
5.18	Augenheilkunde	87
5.19	Tumorerkrankungen	87
5.20	Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung	87
6	Theobromin als Gegenstand klinischer Forschung	89
6.1	Chemische Eigenschaften von Theobromin und seinen Derivaten	89
6.1.1	Chemische und physikalische Eigenschaften	89
6.1.2	Pharmakokinetik	90
6.1.3	Einflussfaktoren für die Pharmakokinetik	92
6.1.4	Physiologie	93
6.2	Niere	93

6.2.1 Erforschung des Wirkmechanismus.....	93
6.3 Lunge und Atmung.....	96
6.3.1 Erforschung des Wirkungsmechanismus	96
6.3.2 Vergleich mit anderen Medikamenten und weitere Studienergebnisse.....	97
6.4 Herz.....	98
6.4.1 Physiologie und Wirkungsmechanismus.....	98
6.4.2 Cardiovasculäre Nebenwirkungen.....	99
6.4.3 Herzrhythmusstörungen.....	99
6.5 Muskel	99
6.5.1 Elektrolytgleichgewicht und Wirkung auf das synaptische Neuron.....	100
6.5.2 Sauerstoffverbrauch.....	101
6.5.3 Muskelermüdung.....	102
6.6 GefäÙe.....	102
6.6.1 Vasodilatierende Wirkung.....	102
6.6.2 Blutdruck.....	103
6.7 Magen / Darm.....	104
6.7.1 Reizwirkung.....	104
6.7.2 Muskulatur.....	104
6.7.3 Sekretion.....	104
6.7.4 Darmtätigkeit.....	105
6.8 Leber.....	105
6.8.1 Wirkung auf die Leberfunktion.....	105
6.8.2 Verstoffwechslung über die Leber.....	106
6.9 Blut und Lyphatisches System.....	106
6.9.1 Antimykotische/Antibakterielle und Immunologische Wirkung.....	106
6.9.2 Gerinnung.....	108
6.10 Wirkung von Theobromin an Rezeptoren /als hormoneller Modulator.....	109
6.10.1 Rezeptoren.....	109
6.10.2 Hormone.....	111
6.11 Tumorforschung.....	112
6.11.1 Mögliche carcinogene Wirkung von Methylxanthinen	112
6.11.2 Möglicher Einsatz in der Tumorthapie.....	112
6.12 Fettstoffwechsel.....	113
6.12.1 Lipotrophe Wirkung.....	113
6.12.2 Lipolyse.....	114
6.12.3 Wirkung auf den Cholesterinspiegel.....	114
6.12.4 Artherogenese/Arteriosklerose.....	114
6.13 Gicht.....	114
6.14 Wirkung auf die Schilddrüse.....	115
6.15 Speicheldrüsen und exokriner Pankreas.....	115
6.16 Endokriner Pankreas und Glucosetoleranz.....	116
6.17 Haut.....	117
6.18 Gehirn.....	117
6.19 Arbeitsleistung und Körperumsatz.....	117

6.20	Wachstum.....	118
6.21	Brust.....	119
6.22	Augen.....	119
6.23	Zähne.....	120
6.24	Einfluss von Malaria.....	120
6.25	Temperaturwirkung.....	121
6.26	Wechselwirkungen von Theobromin mit anderen Wirkstoffen.....	121
6.26.1	Andere Methylxanthine.....	121
6.26.2	Gold-Derivate.....	121
6.26.3	Digitalisglycoside.....	122
6.26.4	Orale Kontrazeptiva.....	122
6.26.5	Antibiotika.....	122
6.26.6	Vitaminpräparate.....	122
6.26.7	Allopurinol.....	122
6.26.8	Alkohol.....	122
6.26.9	Barbiturate.....	122
6.26.10	MAO-Hemmer.....	123
6.26.11	Verschiedene Zucker.....	123
6.26.12	Nicht-steroidale Antiphlogistika.....	123
6.27	Nachweismethoden für Theobromin.....	123
6.28	Toxizität.....	125
6.28.1	Vergiftungsfälle bei Tieren.....	125
6.28.2	Vergiftungen bei Menschen.....	126
6.28.3	Tierversuche zur Theobromin-Toxizität.....	126
6.28.4	Toxizität von Theobromin-Derivaten.....	127
6.28.5	Theobromin in Futtermitteln.....	128
6.28.6	Definition lethaler Dosen.....	129
6.29	Fertilität.....	129
6.30	Mutagenität.....	130
6.31	Teratogenität.....	132
7	<u>Theobromin in der Tiermedizin.....</u>	135
7.1	Relevanz durch Verfütterung von Cacao.....	135
7.2	Missbrauch als Doping-Mittel bei Pferden und Hunden.....	136
	<u>Diskussion.....</u>	139
	Theobromin im historischen Kontext.....	139
	Theobromin heute.....	141

Zusammenfassung:..... 142

Literaturverzeichnis:..... 147

Danksagung:..... 171

Lebenslauf:..... 172

Einleitung:

Theobromin heißt übersetzt „die Speise der Götter“. Es ist ein wesentlicher Inhaltsstoff der Kakaobohne. (Bekannter ist vielleicht sein chemisch ähnlicher Bruder Coffein aus der Kaffeebohne).

Theobromin fand in der Geschichte der Menschheit vielfältige Anwendungen. In Form von Kakao wurde es bereits bei den Indios als Arzneimittel z.B. bei Infektionen, Magen-Darm- oder Herzbeschwerden verwendet. In Europa galt Kakao und das daraus gekochte Schokoladengetränk bald nach der Entdeckung Amerikas als vorzügliches Stärkungs- und Arzneimittel für verschiedenste Erkrankungen.

Mitte des 19. Jahrhunderts revolutionierte die Extraktion von pflanzlichen Inhaltsstoffen wie dem Theobromin die Medizin. Nach der Entdeckung seiner stark wassertreibenden Wirkung entwickelte sich Theobromin als Diuretikum zu einem der ersten wichtigen Volksmedikamente der damaligen Zeit. Viele Menschen mit Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen konnten nun Besserung ihrer Krankheiten erfahren, für die es zuvor keine Behandlungsmöglichkeit gab.

Durch die Erfolge angespornt folgten Behandlungsversuche weiterer Erkrankungen, z.B. Asthma, Infektionen oder Gefäßkrankheiten.

Seit 150 Jahren steht Theobromin kontinuierlich im Blickpunkt der Forschung: Durch Versuche mit Wirkstoffen wie dem Theobromin lernte man die Physiologie des Körpers und deren Modulationsmöglichkeiten durch Medikamente genauer kennen.

Das Bild der Eigenschaften und Wirkungen wurden im Laufe der Jahre vielfältiger so daß immer neue Anwendungsgebiete für Theobromin vorgeschlagen wurden.

Bei weit verbreitetem Kakao- und Schokoladenkonsum interessieren uns heute vor allem die Auswirkungen von Theobromin in unserer Ernährung.

Als brisant gelten einzelne Berichte über eine mögliche genverändernde (mutagene) Wirkung von Theobromin im Zell- und Tierversuch.

Und nicht zuletzt benutzten einige Tierhalter Theobromin zum Doping ihrer Rennpferde.

Es soll nun Anliegen der folgenden Seiten sein, den Werdegang dieses, vor allem in seiner Funktion als Diuretikum revolutionären Wirkstoffes zu verfolgen. Das erste Kapitel gibt einen Überblick zur Geschichte des Wirkstoffes Theobromin, in den weiteren Kapiteln werden Details zu Kakao, Theobrominderivaten, Anwendungs- und Forschungsgebieten vertieft.

Hauptteil:

1 Überblick über die Geschichte des Theobromins

1.1 Kakao als Urform des Theobromins

Theobromin ist ein wesentlicher Inhaltsstoff des Kakaos, somit ist Theobromin in Form von Kakao tatsächlich schon seit mehreren tausend Jahren Bestandteil der Geschichte, ohne dass dies der Menschheit bewusst war.

Kakao war bei den Völkern Mittelamerikas eine der bedeutendsten Pflanzen, die nicht nur aufgrund ihrer Heilwirkungen, sondern auch spirituell und gesellschaftlich verehrt wurde.

Medizinisch wurde Kakao vor allem als Stärkungsmittel verwendet. Insbesondere existieren Berichte über die Gabe bei Magen-Darm-Erkrankungen und Erkältungen.¹ Einige Indio Stämme verwendeten Kakao auch als Herzmittel und wassertreibendes Mittel.² Diese Wirkung kann heute im Wesentlichen auf das Theobromin zurückgeführt werden.

Nach der Entdeckung Amerikas kam der Kakao Ende des 16. Jahrhunderts nach Europa. Zu dieser Zeit war es auf der Basis der in der Antike von Galen (129 n.Chr.-Anfang 3. Jahrh.) entwickelten Pharmakologie gängig, medizinisch interessante Stoffe nach ihren Eigenschaften (warm, kalt, feucht, trocken) zu klassifizieren. Der Kakao wurde meist als kühlend und befeuchtend, gelegentlich aber auch als neutral beschrieben. Er sollte bevorzugt bei Erkrankungen mit viel trockener Hitze verabreicht werden. Juan de Cárdenas (1563-1609) differenzierte die Wirkung des Kakao-Getränks (der Schokolade) 1591 in drei Anteile: 1. einen kalten, trockenen und erdigen Anteil, 2. einen öligen Anteil, der warm und feucht sei, und 3. einen heißen Anteil mit bitterem Geschmack. Den kalten Anteil hielt er für eine Hauptursache von Obstruktionen, Verstopfung und Hydropsien, den heißen Anteil für den Auslöser von Kopfschmerzen.³

Im 17. und 18. Jahrhundert entwickelte sich durch die zunehmende empirische Forschung der Renaissance ein anderer Krankheitsbegriff. Krankheit wurde nun reproduzierbar durch bestimmte Symptome definiert. Man versuchte zu jeder Krankheit zu erforschen, welche Körperfunktionen oder Organe beeinträchtigt waren. Arzneimittel wurden nach ihren Wirkungen auf Krankheiten und Körperfunktionen beschrieben und eingesetzt.

¹ Delzenne 2001, 120

² Graziano 1998, 133

³ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chokolata. 1686, 232-233

Die Schokolade hielt man für ein universales Stärkungsmittel, sie sei insgesamt der Gesundheit zuträglich.⁴ Dr. C.B.Behrens (1660-1736) schrieb in „Selecta diabetica“ 1710: „Täglicher Genuss von Schokolade führt zu Genesung von schwerer Krankheit und zu Verlängerung des Lebens“.⁵ Es fanden sich vielerlei Indikationen zur Ernährung mit „Gesundheitsschokolade“⁶: Schwäche, Invalidität, Kuhmilchersatz⁷ bei Kleinkindern oder als Reigestärkung. Im Speziellen galt die Schokolade als Therapeutikum bei akuten Infektionskrankheiten, z.B. bei Fieber, Catarrh, Pneumonie, Scharlach oder Typhus.⁸ Ebenso wurden chronische Erkrankungen wie Tuberkulose, Skorbut, Marasmus, Atrophien und Rachitis⁹ behandelt.¹⁰

Einer der Hauptwirkorgane der Schokolade war der Magen-Darm-Trakt. Einigen Befürwortern der Schokolade zufolge wärme und stärke sie den Magen, lindere Magenschmerzen, Koliken und Diarrhoe.¹¹ Sie helfe bei Blähungen und fördere den Appetit.¹² Sie könne sogar Gifte binden und bekämpfen.¹³ - Jedoch wurden die Wirkungen auf Magen und Darm meist als Nebenwirkungen angesehen. Kakao sei schlecht verdaulich, löse Appetitmangel aus,¹⁴ verursache Verstopfung, gehäuft Bauchrumoren, Flatulus und Sodbrennen.¹⁵ Übermäßiger Genuss von Schokolade führe zu Adipositas und man könne davon Hämorrhoiden aquirieren, warnt Professor Franck de Franckenau in Wittenberg (1643-1704).¹⁶

Der Schokolade wurde auch eine Herzwirkung zugesprochen. Sie könne das Herz beleben,¹⁷ aber auch unregelmäßigen Herzschlag auslösen.¹⁸ Schokolade bessere sogar „Herzschmerzen“. Diese Herzschmerzen waren wahrscheinlich unserer heutigen Angina pectoris gleichzusetzen.¹⁹

⁴ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 172

⁵ Zitiert nach: Mueller 1957, 70

⁶ Graziano 1998, 133; Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 8

⁷ Mielke 1988, 218

⁸ Graziano 1998, 136-137

⁹ Graziano 1998, 136-137

¹⁰ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 233

¹¹ Keiner 1969, 1116

¹² Graziano 1998, 135

¹³ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

¹⁴ Coe 1997, 249-251

¹⁵ Storey et al. 1998, 590

¹⁶ Mueller 1957, 70

¹⁷ Graziano 1998, 132

¹⁸ Heise, Neudruck von: Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

¹⁹ Keen 2001, 438S

Lungenerkrankungen wie Asthma wurden bereits von den spanischen Ärzten der neuen Welt mit Schokolade behandelt.²⁰ In Europa berichtete man über eine lindernde Wirkung bei Husten und Heiserkeit sowie über einen „verbesserten Atem“.²¹

Auch eine Wirkung auf Niere und Harnsystem wurde im 17. und 18. Jahrhundert empirisch festgestellt. Schokolade diente bei Nephrosen²² und bei Urinierschwächen zur Verbesserung der Ausscheidung. Hier deutet sich bereits die später im Tierversuch bewiesene diuretische Wirkung des Theobromins an.

Die unbekanntes Farbe und Konsistenz sowie die exotische Herkunft verleitet zu Spekulationen über eine mystische, unbekanntes Wirkung. So wurde die Schokolade als Wunderarznei angepriesen. Hartnäckig hielt sich über Jahrhunderte der Glaube an eine Wirkung der Schokolade als Aphrodisiakum, als Mittel, das die geschlechtliche Lust steigert. Eine solche Wirkung wurde vielfach in der Literatur erwähnt, konnte jedoch niemals bewiesen werden.²³

Allgemein anerkannt und auch heute noch gültig war der positive Effekt der Schokolade auf Geist und Psyche. Schokolade vertreibe die Melancholie, halte beim Studieren nachts wach²⁴ und mache Lebensgeister hurtig. Sie stärke das Haupt,²⁵ löse Wohlbefinden und gute Laune aus und fördere Aufgeschlossenheit, Freundschaft und Liebe.²⁶ Seit dem 17. Jahrhundert schrieb man dem Kakao eine milde Euphorie- und suchtauslösende Wirkung zu. Im englischen Sprachraum fand man einen Begriff für die Süchtigen: „Chocoholics“.²⁷

Im 19. Jahrhundert verschwand die Schokolade aus den Pharmakopöen, Kakao bzw. Schokolade galt nicht mehr als Arzneimittel. Jedoch verbreitete sich die Schokolade als Nahrungs- und Genussmittel bis heute stetig. Schokolade bzw. Kakao bildet bei einem jährlichen Pro-Kopf-Konsum von 7 kg Kakao einen wichtigen Anteil unserer Ernährung.

²⁰ Graziano 1998, 136-137

²¹ Zitiert nach: Graziano 1998, 134

²² Graziano 1998, 133

²³ Graziano 1998, 132; Müller 1957, 70; Shively 1984, 151, Menabuoni 1994, 11-12

²⁴ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

²⁵ Mueller 1957, 70

²⁶ Shively et al. 1984, 151

²⁷ Kiple 2000, 640

1.2 Fortschritte in der Chemie und die Entdeckung des Theobromins

Im Mittelalter glaubte man noch, basierend auf Theorien von Aristoteles (384-322 v.Chr.) und Paracelsus (1494-1541), dass alle Stoffe der unbelebten und belebten Natur aus sieben Elementen (Feuer, Erde, Wasser, Luft, Quecksilber, Schwefel und Salz) mischbar seien.²⁸

Im 15. und 16. Jahrhundert begann eine Renaissance der Wissenschaft. Die Destillation wurde entwickelt. In der Medizin setzte es sich langsam durch, Pflanzensud zu destillieren und das Destillat als Arznei zu geben.²⁹

Im 17. und 18. Jahrhundert begann dann die systematische Untersuchung von Mineralien, Pflanzen und Lebewesen.

Das Verständnis der Chemie wuchs, beispielsweise entwickelte Ernst Georg Stahl (1660-1734) eine Verbrennungstheorie und lernte erste Oxidations- und Reduktionsprozesse zu verstehen. Einen grossen Schritt voran machte die Chemie mit der Einführung des Elementbegriffs und des Periodensystems durch Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794).³⁰

Bis zum Anfang des 19. Jahrhunderts gab es den Animismus, den Glauben an Lebenskräfte von Pflanzen und Tieren. Diese Lebenskräfte sollten Zellen und Säfte zusammenhalten.³¹ Erst langsam entwickelte sich ein Verständnis chemischer Affinitäten.

Im 18. Jahrhundert gewann man die Erkenntnis, dass die Wirkungen von Kräutern und Arzneipflanzen auf bestimmte Inhaltsstoffe bzw. Moleküle zurückzuführen seien. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts isolierte Friedrich Sertürner (1783-1841)³² das Morphin aus der Opiumpflanze. Die Verwendung als schmerzstillendes und narkotisierendes Medikament spornte viele Wissenschaftler dazu an, weitere Pflanzen auf ihre Inhaltsstoffe zu untersuchen.

Zunächst war die Analyse der Wirkstoffe ein großes Problem. Die Stoffe waren meist unrein und die Apparaturen zu ungenau. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts waren genaue Analysemethoden und Apparate verfügbar und die Ergebnisse chemischer Untersuchungen wurden in ersten wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert. Beispielhaft sei die 1839 von Justus v. Liebig (1803-1873) veröffentlichte Anleitung zur Analyse organischer Körper erwähnt, die Entdeckungen auf dem Gebiet der organischen Chemie entscheidend voranbrachte.³³

²⁸ Maldener 1998, 16

²⁹ Schott 200, 83

³⁰ Maldener 1998, 16

³¹ Brock 1997, 132

³² Locher 1989, 31

³³ Brock 1997, 125

Auch Kakao wurde auf Wirkstoffe hin untersucht. 1842 konnte der russische Chemiker Alexander Woskresenky (1809-1880) ein Alkaloid in Reinform extrahieren, dem er den Namen Theobromin gab.³⁴

Die Konstitution des Theobromins wurde später von Emil Fischer (1852-1919) aufgeklärt.³⁵ Einen wichtigen Beitrag zur Einordnung von Theobromin in ein chemisches System lieferte Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) mit Untersuchungen über die Natur der Harnsäure, einem wesentlichen Vertreter der Purine und chemischer Grundkörper des Theobromins.³⁶ Adolph F.L. Strecker (1822-1871) gelang 1861 der Nachweis, dass Coffein (1,3,7-Tri-Methyl-Xanthin) aus dem Kaffee, Theobromin (3,7-Di-Methyl-Xanthin)³⁷ aus dem Kakao und Theophyllin (1,3-Di-Methyl-Xanthin) aus der Teepflanze mit ihrem Grundkörper, dem Xanthin, alle chemisch auf die Harnsäure zurückzuführen waren.³⁸

Emil Hermann Fischer (1852-1919) konnte als erster das Theobromin synthetisch herstellen.³⁹ 1900 fand Wilhelm Traube (1866-1942) eine Möglichkeit, Theobromin ausgehend von der Cyanessigsäure zu synthetisieren. Dieses Verfahren steht bis heute in den Lehrbüchern der Chemie.⁴⁰ Meist wurde Theobromin jedoch direkt aus Kakao oder aus Kakaoschalen extrahiert.

1.3 Entwicklung und Werdegang des Medikaments Theobromin

Die Wirkungen des neu entdeckten Stoffes wurden in vielen Tierversuchen erforscht. Zunächst fiel auf, dass Theobromin bei Versuchstieren zu einer verstärkten Urinausscheidung führte.⁴¹ Als sich die wassertreibende Wirkung auch beim Menschen nachweisen ließ, folgten kontrollierte Studien zum Einsatz von Theobromin bei Krankheiten, die mit Ödemen, Lungenstauung oder anderen Wassereinlagerungen verbunden waren.⁴² Abgesehen von geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde das Theobromin sehr gut vertragen.

Viele und vor allem häufige Erkrankungen wie die Herzschwäche waren jetzt durch intravenös injiziertes Theobromin behandelbar. Durch die geringen Nebenwirkungen war der Wirkstoff klinisch sehr erfolgreich und binnen weniger Jahre wurde das Theobromin in zahlreichen Krankenhäusern der westlichen Welt angewendet.

³⁴ Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil III 24

³⁵ Neufeldt 2003, 33

³⁶ Neufeldt 2003, 33

³⁷ Rau 2001, 49; Partington 1964, 110

³⁸ Rau 2001, 49

³⁹ Bock 1920, 509

⁴⁰ Rau 2001, 55

⁴¹ Rau 2001, 59

⁴² Gram 1890, 10-19

1887 entdeckte Dr. Christian Gram (1853-1938) eine neue Theobromin-Verbindung, das Theobromin-Natrium-Salicylicum. Es hatte eine ebenso starke Wirkung wie das intravenös verabreichte Theobromin, war ungiftig und konnte in Pulver- oder Tablettenform vom Darm gut resorbiert werden.⁴³ Innerhalb weniger Jahre wurde das unter dem Namen Diuretin hergestellte Theobromin-Natrium-Salicylat in ganz Europa und Amerika als Diuretikum eingesetzt. Die Ärzte Amerikas verschrieben es um die Jahrhundertwende 1900 16 mal auf 10000 Einwohner. Damit war es eines der am häufigsten angewandten Medikamente dieser Zeit.⁴⁴ Ein weiteres klinisch erfolgreiches Derivat war das Theobromin-Calcium-Salicylat.⁴⁵ Es wurde vor allem bei Herzerkrankungen eingesetzt.⁴⁶

Durch den hohen Bedarf an Diuretika angespornt, entstand ab 1890 ein wachsender Industriezweig, der sich mit der Herstellung von theobrominhaltigen Tabletten und der Erforschung neuer Derivate befasste. Fertig abgepackte Tabletten lösten die handgemachten Pillen der Apotheker ab. Durch die Entdeckung von Arzneimitteln wie dem Theobromin entstand langsam eine Pharmaindustrie, wie wir sie heute kennen.

Über 40 Jahre lang waren Theobromin und seine Derivate im Handel. Erst ab ca. 1930 wurden sie von den Quecksilberdiuretika abgelöst, durch die eine noch stärkere Diurese erreicht werden konnte.

Unter dem Aspekt, dass es vor 100 Jahren überhaupt nur wenige Medikamente gab und auch nur wenige Erkrankungen behandelt werden konnten, kann man die Bedeutung von Theobromin als sehr vielseitig eingesetztes, nebenwirkungsarmes Volksmedikament ermessen.

1.4 Therapeutische Anwendungen

Vor der Entdeckung des Theobromins als Diuretikum waren bereits harntreibende Pflanzen wie Fenchel, Goldrute und Hauhechel bekannt⁴⁷, jedoch übertraf Theobromin diese Pflanzen in seiner therapeutischen Wirkung um ein Vielfaches. Ab 1885 wurde Theobromin intravenös als Diuretikum gegeben.⁴⁸ Viele Krankheiten, die mit Wasseransammlungen verbunden waren, wurden behandelt, so z.B. Herzinsuffizienz, Herzfehler, Herzklappenerkrankungen, Nierenerkrankungen, Peritonitis oder chronischer Alkoholismus.⁴⁹ Auch bei entzündlichen Ödemen und Lymphödemen kam Theobromin

⁴³ Gram 1890, 16, 19

⁴⁴ Rau 2001, 65

⁴⁵ Fülgraff 1969, 597; List 1979, 111

⁴⁶ Graziano 1998, 144

⁴⁷ Rau 2001, 20

⁴⁸ Rau 2001, 59

⁴⁹ Gram 1890, 14

zum Einsatz.⁵⁰ Nach der Entwicklung von Theobromin-Natrium-Salicylat⁵¹ als oral applizierbares Theobromin-Derivat durch Dr. Christian Gram (1853-1938) waren auch leichtere Fälle ambulant behandelbar.

Bei Tierversuchen zur Herzphysiologie wurde eine Vermehrung der Ventrikelanfangsfüllung des Herzens sowie eine Erhöhung des Schlag- und Minutenvolumens festgestellt.⁵² Diese Wirkung wurde bei der Herzinsuffizienz zur Stärkung der Herzauswurfleistung eingesetzt. Den größten Erfolg hatte man mit Theobromin-Calcium-Verbindungen wie dem Calcium-Theobromin-Salicylat.⁵³

Klinisch wurde eine Besserung von Angina pectoris-Beschwerden durch Theobromin beobachtet. Der Einsatz von Theobromin-Natrium-Salicylat im akuten Angina-pectoris-Anfall wurde jedoch erst in den Jahren 1920-1950 populär.⁵⁴ Der schmerzlindernde Effekt liess sich durch eine gesteigerte Herzfähigkeit und eine erhöhte Füllung des peripheren und coronaren Gefässsystems erklären.⁵⁵ Ab 1950 lösten Nitrate und Theophyllin das Theobromin in der Behandlung der Angina pectoris ab.

Weniger erfolgreich wurde Theobromin im selben Zeitraum zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen,⁵⁶ arterieller Hypertonie⁵⁷ und Arteriosklerose⁵⁸ eingesetzt.

Erst spät wurde ein positiver Effekt auf die Atmung beobachtet. 1912 registrierte Jakob Pal (1863-1936) am decerebrierten Meerschweinchen unter Theobromin eine deutliche Erschlaffung der Bronchialmuskulatur. Paul Trendelenburg (1884-1931) beobachtete zeitgleich eine relaxierende Wirkung von Theophyllin und Theobromin am Rindermuskel.⁵⁹ Diese relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur wurde klinisch im Laufe der folgenden Jahre im Rahmen der Asthma-Therapie genutzt. Das Theophyllin, ein chemischer Verwandter des Theobromins, hatte jedoch eine stärkere bronchodilatierende Potenz. Theophyllin drängte somit das Theobromin bei der Asthma-Behandlung in den Hintergrund.⁶⁰

Seit der Jahrhundertwende 1900 wurde Theobromin zur Leistungssteigerung eingesetzt. Ergometrie-Tests bewiesen nach Einnahme von Theobromin eine Steigerung der Arbeitsleistung um bis zu 70%. Die Müdigkeit war dabei deutlich vermindert. Bei

⁵⁰ Le Gallen 1912, 40

⁵¹ Gram 1890, 18

⁵² Bock 1920, 531-532

⁵³ Tarka 1982, 293

⁵⁴ Hunnius 1966, 689

⁵⁵ Gönczy 1940, 1239

⁵⁶ Goodman 1965, 357

⁵⁷ Klein et al., 1960, 223-228, Goodman 1965, 361, Körtge et al. 1957, 553, Fredholm 1984, 320

⁵⁸ Bejdl 1956, 891-892

⁵⁹ Locher 1989, 96

⁶⁰ Goodman 1965, 358

längerdauernder Arbeit hatte Theobromin jedoch keinen Effekt.⁶¹ Heutzutage ist der leistungssteigernde Effekt von Theobromin in Zusammenhang mit Dopingfällen bei Rennpferden und Rennhunden (siehe Abschnitt Theobromin in der Tiermedizin) wieder aktuell.

Der Einsatz des Theobromins bei reinen Nierenerkrankungen wurde schon vor 1900 versucht, jedoch bewährte sich langfristig nur die Gabe bei chronischen Nephritiden.⁶²

Bereits im 18. und 19. Jahrhundert war bekannt, dass Schokolade die Psyche beruhigen konnte. Somit lag es nahe, das Theobromin als Sedativum bei Schlafstörungen und Unruhe zu verwenden.⁶³ Als weitere cerebrale Anwendungsgebiete fanden sich Migräne,⁶⁴ Demenz,⁶⁵ Schlaganfall⁶⁶ und Hydrocephalus.⁶⁷

Ähnlich der Schokolade konnten viele Patienten Theobromin im Magen-Darm-Trakt schlecht vertragen, jedoch empfahlen einige Mediziner trotzdem die Anwendung bei Magen-Darm-Erkrankungen.⁶⁸ Einzelne Autoren berichteten sogar über einen erfolgreichen Einsatz von Theobromin bei atonischer Gallenblase.⁶⁹

Ab 1930 gab es Anwendungsversuche im gynäkologischen und urologischen Bereich. Gynäkologisch wirkte Theobromin-Natrium-Salicylat auf die ausbleibende Menstruation blutungsfördernd und auf Menorrhoen mäßigend. Die Effekte seien folgendermassen erklärt: das Theobromin wirke auf den Hypophysenhinterlappen, setze dort ein Hypophysenhormon frei, das sich regulatorisch auf den Kreislauf und auch auf die gynäkologischen Blutungen auswirke.⁷⁰

Nach Berichten aus der Urologischen Abteilung der Poliklinik in Wien von 1930 führte das zur Blutdrucksenkung in hohen Dosen gegebene Diuretin (Theobromin-Natrium-Salicylikum) zu einer Verbesserung der Pollakisurie bei Prostatahypertrophie.⁷¹

Auch bei akute Vergiftungen wurde das Theobromin eingesetzt:

Theobromin diene als Analeptikum (Atemstimulans) bei Morphin-, Chlor-, und Bromvergiftungen.⁷² Bei akuten Quecksilbervergiftungen mit schweren Symptomen wie Enteritis, Albuminurie, Leberinsuffizienz und der cutanen Graufärbung (Hydrargyrose) wurde Theobromin ebenfalls erfolgreich zur schnelleren Entgiftung verwendet. Bei

⁶¹ Féré 1901, 593-596

⁶² Gram 1890, 16

⁶³ Le Gallen 1912, 45

⁶⁴ Roesler 1932, 484

⁶⁵ Schinko 1958, 175

⁶⁶ Roch 1921, 1009-1011

⁶⁷ Nesbit 1931, 1029-1030

⁶⁸ Keiner 1969, 1112-1113

⁶⁹ Keiner 1969, 1118-1122

⁷⁰ Hofstätter 1929, 1354-1355

⁷¹ Le Gallen 1912, 45

⁷² Ewald 1883, 239

Vergiftungen mit Digitalisglycosiden postulierte man, dass eine Verengung der Koronargefäße durch Theobromin wieder aufgehoben werden könne.⁷³

Die Begeisterung über das neu gefundene Medikament Theobromin schien nahezu grenzenlos zu sein, so dass man hier fast jede Erkrankung nennen könnte.

1.5 Theobromin in der Forschung

Die zunehmend empirische Forschung im 19. Jahrhundert schrieb vor, dass nicht nur Erfahrungswerte weitergegeben werden sollten, sondern gewonnene Erkenntnisse in Versuchen reproduzierbar sein mussten. Hunderte von Versuche mit Theobromin wurden durchgeführt. Diese lieferten wertvolle Beiträge zur Nieren-, Herz- und Lungenphysiologie.

An der Niere lernte man durch Erfahrungen mit Theobromin, dass die Urinmenge sowohl durch Nierendurchblutung und Filtrationswiderstand als auch durch Resorption und Transmission an den Nierenepithelien moduliert wird.

Wissenschaftler wie Alexander Ellinger (1870-1923), Karl Spiro (1867-1932), Wolfgang Heinrich Veil (1884-1946) und Arthur Robertson Cushny (1866-1926) postulierten eine prärenale Komponente der verstärkten Diurese auf Grund einer erhöhten Nierendurchblutung bei erhöhtem Kreislaufumsatz.

Alexander Langgaard (1847-1917)⁷⁴ und Woldemar von Schröder (1850-1898) erkannten bereits vor 1890 einen direkten Effekt auf die Niere.⁷⁵ Arthur Robertson Cushny (1866-1926) entdeckte 1917, dass der Filtrationswiderstand an der Glomeruluskapsel nach Gabe von Theobromin abnahm.⁷⁶ Waclav von Sobieranski (1860-1902) berichtete 1895 über eine tierexperimentelle Hemmung der tubulären Rückresorption.⁷⁷ Josef Barcroft (1872-1947), Hermann Straub (1862-1938) und Ernst Frey (geb. 1878) fanden eine erhöhte Salzausscheidung nach Gabe von Theobromin.⁷⁸ In den Folgejahren erkannte man, dass Theobromin über die Regulation von Nierenhormonen und spezielle Rezeptoren wie dem Adenosinrezeptor sehr differenziert die Nierenfunktion beeinflusst. So wurden mit Hilfe von Theobromin und anderen Wirkstoffen die verschiedenen Regulationsmechanismen an der Niere mehr und mehr verstanden und der Weg für die Entwicklung neuerer Diuretika-Generationen geebnet.

Um die Wende zum zwanzigsten Jahrhunderts erbrachten Versuche am isolierten Herzpräparaten erste Erkenntnisse über die Wirkung von Theobromin auf das Herz. Beispielsweise erhöhte Theobromin nach Versuchen von 1903 die Auswurfleistung des

⁷³ Bock 1920, 1393

⁷⁴ Rau 2001, 74

⁷⁵ Bock 1920, 565

⁷⁶ Wasicky 1929, 536

⁷⁷ Rau 2001, 74

⁷⁸ Wasicky 1929, 536

Herzens deutlich.⁷⁹ Spätere Untersuchungen an einem elektrisch betriebenen Papillarmuskel des rechten Ventrikels der Katze zeigten für Theobromin eine deutliche Erhöhung der Myokard-Kontraktilität (positiv inotroper Effekt),⁸⁰ und eine Steigerung der Kontraktionsfrequenz. Erst in den letzten Jahrzehnten konnten biochemische Effekte des Theobromins wie die Freisetzung von Calcium im endoplasmatischen Retikulum der Herzmuskelzelle oder die vermehrte Ausschüttung des Transmitters cAMP nachgewiesen werden.⁸¹ Doch sind die Wirkungen des Theobromins und die Funktionen der Herzmuskelzelle noch längst nicht verstanden.

Klinisch wurde 1890 eine Verbesserung der Atmung beobachtet. Nach genaueren Analysen an Muskelzellen erkannte man um 1900, dass Theobromin die glatte Muskulatur der Bronchien relaxiert und so zu einer Erweiterung der Atemwege führt. Erst viele Jahrzehnte später, ca. 1980, wurden weitere Effekte des Theobromins auf die Bronchien entdeckt. Es erhöht die Motilität des Mukoziliarapparates und fördert so die Schleimsekretion. Zudem spielt Theobromin als Mediator am Histaminrezeptor in der allergischen Kaskade eine Rolle.

Andere Forschungsgebiete haben noch keine so lange Geschichte.

Wie schon in der Physiologie von Niere und Herz angeklungen, wurde seit ca. 1950 versucht, komplexere biochemische Wirkungen des Theobromins zu verstehen. Dabei wurde entdeckt, dass Theobromin mehrere zelluläre Rezeptoren erregen bzw. blockieren kann. Beispielsweise bewirkte es über eine Blockade der Beta-1-Rezeptoren⁸² eine Steigerung der Herzmuskelkontraktilität. Es wurde auch eine Blockade von Histamin-Rezeptoren⁸³ und somit eine antiallergische Wirkung nachgewiesen. In weiteren Studien beeinflusste Theobromin die Ausschüttung von Insulin, Thyroxin, Catecholaminen, und Sexualhormonen.⁸⁴ Die klinische Relevanz der Hormonmodulation im Stoffwechsel ist jedoch bisher nicht verstanden.

In Studien von 1991 besaß das Theobromin wie alle Xanthine anti-entzündliche und anti-allergische Eigenschaften. Auch rheologische und immunologische Phänomene waren mit Theobromin und seinen Verwandten assoziiert:

In Laborversuchen hemmten Xanthine das Wachstum von Viren und Pilzen. Bezüglich der Blutgerinnung gab es zum einen gerinnungsfördernde Eigenschaften über die vermehrte

⁷⁹ Böhme 1968 (Deutsches Arzneibuch), 1449, Puckner 1930, 1306

⁸⁰ Mutschler 1996, 167, Kelly 1978, 172

⁸¹ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 304-305f

⁸² Persson et al. 1991, 210

⁸³ Bock 1920, 552

⁸⁴ Tarka 1982, 296

Bereitstellung von Gerinnungsfaktoren. Zum anderen wurde den Methylxanthinen eine antithrombotische Wirkung über die Hemmung von Blutplättchen zugeschrieben.⁸⁵

In den letzten Jahren gab es Forschungsgruppen, die Theobromin und andere chemische Verwandte für eine Behandlung von Tumoren in Betracht zogen. Eine polnische Forschungsgruppe fand heraus, dass Theobromin einen Mediator der Angiogenese von Lungencarcinomen und Ovarialcarcinomen hemmte.⁸⁶ In einer anderen Untersuchung reduzierten Methylxanthine die in-vitro-Migration von malignen Melanom-Zellen in Collagen.⁸⁷

Eine ganz ungewöhnliche Wirkung von Theobromin wurde 1999 beschrieben: Nach Einnahme von ca. 30 mg/kg Theobromin kam es zu einem signifikanten Anstieg von Aminosäuren (Hydroxylysin, Hydroxyprolin und Prolin) und zu einem deutlichen Anstieg der Collagen-Fibrillen-Dicke in der Sklera, v.a. in dessen hinterem Anteil. Da dies die Stabilität des Augapfels erhöht, könnte es möglicherweise Anwendung in der Augenheilkunde bei axialer Myopie finden, indem es eine Elongation des Augapfels verhindert.⁸⁸

Wie bei jedem medizinisch eingesetzten Wirkstoff folgten bereits in den Anfangsjahren nach Entdeckung des Theobromins ausführliche Studien über die Nebenwirkungen und die Toxizität des Theobromins. Schon 1890 war aufgrund mehrerer Tierversuche klar, dass Theobromin bei allen Tieren in hoher Konzentration tödlich ist. Die häufigsten Vergiftungssymptome waren Erbrechen, cerebrale Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, cardiale Arrhythmien und plötzlicher Herztod.⁸⁹ Die 50% lethale Dosis beim Menschen lag bei ca. 600-800 mg/kg Körpergewicht. Hinweise für eine mögliche Toxizität von Theobromin in der Ernährung ergaben sich erst, als während des zweiten Weltkrieges Hühner, die aufgrund der Nahrungsmittelknappheit mit Kakao-Schalen gefüttert worden waren, eine erhöhte Sterblichkeitsrate aufwiesen.⁹⁰ Beim Menschen wurden bisher bei normaler Ernährung mit Kakaoprodukten keine negativen Effekte dokumentiert.

Aufsehen erregten Berichte über eine mögliche Infertilität, Mutagenität und Teratogenität von Theobromin in Zell- und Tierversuchen:

Nach Verfütterung von Theobromin wurde bei Ratten und Hähnen eine Störung der Spermio-genese beobachtet, die bis zur Infertilität reichte. Jedoch konnten diese Ergebnisse

⁸⁵ Persson et al. 1991, 210

⁸⁶ Barcz 1998, 517-520

⁸⁷ Lentini 1998, 131-137

⁸⁸ Trier et al. 1999, 1370-1375

⁸⁹ Sutton (Cocoa poisoning...) 1981, 564

⁹⁰ Eteng 1997, 237

bei höheren Säugetieren (z.B. Hund) nicht nachgewiesen werden. Einzig wurde bisher in wenigen Studien beobachtet, dass bei Frauen die Fruchtbarkeit proportional zum Kaffee-Konsum abnahm.⁹¹ Auf der Basis der Tierstudien kann überschlagen werden, dass eine Tagesdosis von 250-300 mg/kg Körpergewicht an Methylxanthinen (Coffein, Theophyllin oder Theobromin) erforderlich wäre, um eine Hodenatrophie zu verursachen. Diese Menge kann wohl auch von den ausgiebigsten Kaffee/Tee/Schokolade-Genießern nicht erreicht werden.⁹² (Eine Tasse Trinkschokolade enthält ca. 260 mg Theobromin, das heißt ein Mann müsste durchschnittlich 70 Tassen Schokolade pro Tag trinken).

Um 1950 berichteten einige Studien über einen mutagenen (genverändernden) Effekt von Theobromin auf Pflanzen-, Bakterien- und Pilzzellen, während dies in anderen Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Bei Tierversuchen von 1982 zur Mutagenität des Theobromins zeigte der „Sister-chromatid-exchange(SCE)-Test für Knochenmark-Zellen eine signifikant erhöhte Gen-Austauschrate innerhalb weniger Stunden bei einer über eine Magensonde gegebenen Kakao-Dosis von 5g Kakao/kg Körpergewicht.⁹³ Interessanterweise zeigten sich bei einer anderen Studie in der zweiten Generation von Mäusen, in deren Trinkwasser Coffein zugesetzt wurde (die erste und zweite Generation erhielt kein Coffein) gehäuft funktionelle Schäden.⁹⁴ Beim Menschen wurde in Lymphozyten-Kulturen kein Schwester-Chromatidaustausch festgestellt, jedoch fanden sich DNA-Strangbrüche.⁹⁵ Es ist schwierig, von den Ergebnissen im Tierversuch auf die Relevanz beim Menschen zu extrapolieren, in jedem Fall sind die relevanten in vitro Konzentrationen so hoch, dass sie beim Menschen wohl kaum durch normale Nahrungsaufnahme erreicht werden können.

Die Methylxanthine Coffein, Theophyllin und Theobromin können aufgrund ihrer chemischen Struktur leicht die Plazentabariere überwinden. Es zeigte sich in einigen Tierversuchen eine teratogene Wirkung auf den Embryo.⁹⁶ Es traten gehäuft Missbildungen auf. Darunter waren vor allem Störungen der Skelettdifferenzierung,⁹⁷ Gehirn- und Rückenmarksdefekte, Hämorrhagien⁹⁸, viszerale Missbildungen wie Ösophagus-Ektopien und Hydronephrosen,⁹⁹ sowie eine gestörte sexuelle Differenzierung der Gonaden.¹⁰⁰

⁹¹ Keeler et al.1992, 522

⁹² Tarka 1982, 298

⁹³ Renner1982, 277-278

⁹⁴ Keeler et al.1992, 254

⁹⁵ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenich Risks to Humans 1991, 432

⁹⁶ Tarka 1982, 275

⁹⁷ Tarka 1982, 298

⁹⁸ Keeler et al.1983, 170

⁹⁹ Tarka 1982, 298-301

¹⁰⁰ Eteng 1997, 239

Insgesamt war die Sterblichkeit (Aborte, Frühgeburten und nachgeburtliche Komplikationen¹⁰¹) der Föten erhöht.¹⁰²

Beim Menschen wurde bisher kein teratogener Effekt beobachtet.¹⁰³ Von der Organisation Food and Drug Administration wurde jedoch schwangeren Frauen empfohlen, den Kaffee-Konsum zu begrenzen,¹⁰⁴ möglichst während der Schwangerschaft nicht mehr als eine Tasse Kaffee pro Tag zu sich zu nehmen (Empfehlung von 1992).¹⁰⁵

Zusammenfassen oder geschichtlich einordnen lässt sich die Vielfalt an Forschungsfeldern nur schwer. Vielmehr wird deutlich, dass bereits ein einzelner Wirkstoff wie das Theobromin in der Komplexität seiner Wirkungen kaum hinreichend zu erforschen ist.

¹⁰¹ Eteng 1997, 240

¹⁰² Tarka 1982, 301

¹⁰³ Keeler et al.1992, 522

¹⁰⁴ Tarka 1982, 301

¹⁰⁵ Keeler et al.1992, 522

2 Kakao – die Anfänge von Theobromin

Theobromin ist ein Wirkstoff aus der Natur. Viele Pflanzen enthalten Theobromin: Z.B. *Theobroma Cacao* (Kakao), *Commelia thea* (Tee Blätter), *Cola acuminata* (Cola), *Paullinia cupana* (Guarana¹⁰⁶), *Ilex aquifolium* und andere *Ilex*-Spezies (*Theacea*, *Sterculicea*, *Spindacea*¹⁰⁷ und *Aquifoliaceae*¹⁰⁸). Die höchste Konzentration an Theobromin wurde im Kakao gemessen (0,9-3% Theobromin). Andere Pflanzen enthalten weniger Theobromin (z.B. 1,2% in den Blättern und 1,54% in den Blüten der Guarana-Pflanze,¹⁰⁹ weniger als 1% in der Cola-Pflanze,¹¹⁰ 0,12% in Tee-Blättern,¹¹¹ geringe Mengen in Mate¹¹²).

Da schon seit Jahrhunderten Kakao und andere theobrominhaltige Pflanzen zur medizinischen Behandlung und zum Verzehr genutzt werden, so kann dies als die früheste Form der Behandlung mit Theobromin bezeichnet werden.

Dieses Kapitel beginnt mit einem Überblick über die Herkunft und Verwendung der Kakaobohne, der Hauptquelle des Theobromins. Dann folgt eine Darstellung der gesellschaftlichen Bedeutung und des medizinischen Einsatzes des Kakaos.

2.1 Die Kakaopflanze und ihre Verarbeitung im Überblick

Kakaobohnen sind die Früchte des Baums *Theobroma Cacao* aus der Gattung der *Sterculiceae*¹¹³, Unterfamilie *Büttneriae*. Der Baum wurde von Carl von Linné (1707-1778, „Linnaeus“¹¹⁴) auf den Namen *Theo-broma*, übersetzt „Speise der Götter“, getauft. Dieser Name ersetzte fortan den ursprünglich von W.Piso (1611-1678) 1658 gegebenen Namen „*Arbor cacavifera americana*“¹¹⁵.

Die Azteken kannten mehrere Kakaobaumsorten. Francisco Hernandez (1514-1587) erwähnt folgende fünf: den *Quauhcacauatl* (größter Kakaobaum mit breiter Frucht), den *Mecacacauatl* (mittelgroßer Kakaobaum), den *Xochicacauatl* (kleinere Sorte mit roten Früchten), den *Tlalcacahuatl* (kleine Kakaobohnen, die nicht als Münzen benutzt wurden), und den *Quauhpatlathli* (süß schmeckende Samen, die nicht für ein Getränk dienten, sondern geröstet und mit Zucker eingemacht wurden).¹¹⁶

¹⁰⁶ Bertrand et al.1932, 381-386

¹⁰⁷ Eteng 1997, 231

¹⁰⁸ Harkins et al. 1998, 11

¹⁰⁹ Bertrand et al.1932, 385

¹¹⁰ Lang 1953, 772, Wasicky 1932, 99

¹¹¹ Tarka et al. 1983, 546

¹¹² Winterstein 1931, 213

¹¹³ Cuatrecasas 1962, 379

¹¹⁴ Coe 1997, 20

¹¹⁵ Cuatrecasas 1962, 383

¹¹⁶ Hartwich 1911, 336

Heutzutage gibt es im wesentlichen zwei Kakaosorten: die Sorte Criollo (helle, empfindliche¹¹⁷ Edelsorte, große Nuss mit dünner Schale, vor allem in Mittel- und Südamerika¹¹⁸ wachsend) und die Sorte Forastero (dunklere, herbe Sorte, gegen Umwelteinflüsse resistenter, vor allem in Afrika vorkommend). Fast alle Kakaopflanzen der Welt sind aus diesen beiden gekreuzt,¹¹⁹ teils jedoch mit nationalen Wildpflanzen gemischt.¹²⁰ Ca. 90% der Weltkakaoproduktion besteht aus Bohnen der Sorte Forastero.¹²¹

Der Kakaobaum wird freiwachsend 12 bis 15¹²² Meter hoch. Er trägt 30 cm lange, weichhaarige Blätter, die eine üppig belaubte, dichte Krone mit bis zu 9 m Umfang formen¹²³. Er wächst nur in einem feucht-heißen Klima bis 20° nördlicher und 20° südlicher Breite und Regionen unter 500 m Höhe.¹²⁴ Allerdings werden die meisten Kakaobäume näher als 10° Breite zum Äquator angebaut.¹²⁵ Der Kakaobaum benötigt eine Temperatur von über 16°C und zwischen 1015 mm und 2538 mm Niederschlag pro Jahr. Dieser sollte am Boden abfließen können.¹²⁶ Meist wird der Kakaobaum unter Schattenbäume¹²⁷, sog. Kakaomütter gepflanzt. Verwendet werden hierzu zunächst z.B. Bananen-Stauden¹²⁸, später Kokospalmen, Affenbrotbäume, Umbrella- oder Zitrusbäume.¹²⁹ Sie schützen den Kakaobaum vor praller Sonne, erhöhen die Luftfeuchtigkeit und bewahren den Boden durch ihre Wurzeln vor Auswaschung.¹³⁰ Natürlicherweise werden die Kakaoblüten durch Mücken bestäubt, für deren Entwicklung organisches Material wie alte Blätter notwendig ist. Oft wird jedoch auch künstlich bestäubt. Erst ab dem 4. Jahr trägt der Baum Früchte, nach dem 50. Jahr ist der Ertrag nur noch gering.¹³¹

¹¹⁷ Ravainen 1976, 293, Menabouni 1994, 36

¹¹⁸ Lindt 2000, 7

¹¹⁹ List 1979, 89

¹²⁰ Lerceteau et al. 1996, 10

¹²¹ Oberparleiter 1996, 1

¹²² Schoeller 1969, 110

¹²³ List 1979, 91

¹²⁴ Shively et al. 1984, 153

¹²⁵ Morgan 1994, 1065S

¹²⁶ Rahman 1990, 1

¹²⁷ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Café, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 174

¹²⁸ Kiple 2000, 635-636

¹²⁹ Schoeller 1969, 110

¹³⁰ Bayerischer Rundfunk 1997, 26-27

¹³¹ Falque et al. 1996, 221-227, Coe 1997, 25



Abbildung 1 aus: Plötz 1986, 19

Der Baum bildet aus Achseln abgefallener Blätter eine Vielzahl von weissgelben bis rosenroten fünf-zähligen Blüten¹³²(pro Baum ca. 50.000 bis 100.000 Blüten jährlich¹³³). Aus der Vielzahl an Blüten wachsen in vier bis neun Monaten pro Baum nur ca. 40-50 Früchte.¹³⁴ Sie ähneln einer Gurke, sind ca. zwanzig cm lang, sieben cm dick und besitzen fünf Rippen.¹³⁵ Prinzipiell kann das ganze Jahr geerntet werden, die Haupterntezeit ist jedoch Oktober bis März. Pro Jahr erhält man von einem Baum nur ca. 2 kg Samen.¹³⁶

Die Samen lässt man möglichst innerhalb von 24 Stunden nach dem Pflücken gären bzw. fermentieren.¹³⁷ Dazu werden sie in Fermentierungskästen oder von Bananenblättern umgeben auf Haufen geschichtet. Früher wurden die Bohnen in die Erde eingegraben.¹³⁸ In den ersten beiden Tagen der Fermentation erfolgt unter anaeroben Bedingungen die Vergärung des Pulpazuckers durch Hefen zu Alkohol und Kohlendioxid. Am zweiten Tag steigt die Temperatur, der Alkohol wird durch Essigsäurebakterien abgebaut. Sobald die Temperatur 50°C überschreitet, stirbt der Samen ab und die Zellsäfte treten aus. Es schließt sich eine anaeroben Phase an, in der Aromastoffe ausgebildet werden.¹³⁹ In dieser Phase bildet sich auch die typische braune Farbe der Kakaobohne. Polyphenol-Oxidasen bewirken den Farbumschlag und reduzieren in der Kombination mit Aminosäuren den

¹³² Thoms 1925, 639

¹³³ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 18

¹³⁴ Hartwich 1911, 341

¹³⁵ Collien 1999, 7

¹³⁶ Geissler 1907, 675

¹³⁷ Morgan 1994, 1066S

¹³⁸ Wasicky 1929, 531

¹³⁹ Bonvehi et al 1997, 287, Oberparleiter 1996, 4, Tschirch 1900, 23

bitteren und adstringierenden Geschmack.¹⁴⁰ Während der Fermentierung reduziert sich der Theobromin-Gehalt in den Kernen um 25%, in den Schalen steigt er um 75%.¹⁴¹

Die Fermentierung dient nicht nur zur Entwicklung von Aromastoffen, sondern auch dazu, die Pulpa vollständig von den Bohnen zu lösen, die Keimfähigkeit zu unterbinden und die Bohnen für die Lagerung haltbar zu machen.¹⁴²

Durchschnittlich nach dem sechstem Tag ist die Fermentierung beendet und die Bohnen werden meist an der Sonne bis auf einen Feuchtigkeitsgrad von weniger als 8%¹⁴³ getrocknet. Hierbei bilden sich wahrscheinlich noch weitere Aromen.¹⁴⁴ 94% der Ernte sind gut fermentiert.¹⁴⁵

Der größte Anteil der Bohnen wird verschifft und meist in den Industrieländern weiterverarbeitet. Die Bohnen werden gewaschen und die Schalen und Keimwurzeln entfernt.¹⁴⁶ Danach werden die Bohnen bei mehr als 120°C geröstet, dadurch wird der Feuchtigkeitsgehalt nochmals auf unter 2% reduziert. Während der Röstung entstehen weitere Geschmacksstoffe, z.B. Pyrazine (Ringstruktur) und mehrere Makromoleküle, die noch nicht weiter erforscht sind.¹⁴⁷ Laut einer Hypothese wird der typische leicht bittere Kakao-Geschmack beim Rösten durch Diätopiperazine in Kombination mit Theobromin (Verhältnis 1:2) hervorgerufen.¹⁴⁸

Zur Herstellung von Schokolade werden die gerösteten Kakaobohnen zunächst von den Schalen befreit und extrem klein gemahlen. Anschliessend werden sie mit Puderzucker, Vanillin, Milchpulver und anderen Zutaten vermengt. Diese Masse wird durch feine Walzen geleitet, um die Partikelgrösse zu verkleinern und die Zuckermoleküle optimal mit der Kakaobohnenmasse zu vermengen. Da die Zunge Partikel erst ab einer Größe von 20-30 µm detektieren kann, wird für feine Schokoladen eine Partikelgröße von 10-20 µm gefordert. Größere Schokoladen weisen eine Partikelgrößen bis 80 µm auf.

Die Masse wird dann über Stunden bis Tage conchiert (=geschlagen) bis durch die Reibungswärme die Kakaobutter schmilzt.¹⁴⁹ Das zarte Zergehen der Schokolade im Mund beruht auf zwei Effekten: zum einen weisen die Triglyceride einen besonders hohen Anteil an Stearinsäure auf, zum anderen entspricht die Schmelztemperatur der Kakao-Butter ungefähr der Mundtemperatur.¹⁵⁰

¹⁴⁰ Hoskin 1994, 1068S

¹⁴¹ Matissek 1997, 177, Aremu 1995, 220

¹⁴² Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 22

¹⁴³ Morgan 1994, 1066S

¹⁴⁴ List 1979, 94-95, Thoms 1925, 640

¹⁴⁵ Rahman 1990, 31

¹⁴⁶ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 24

¹⁴⁷ Hoskin 1994, 1069S

¹⁴⁸ Pickenhagen 1975, 1078

¹⁴⁹ Bayerischer Rundfunk 1997, 33ff

¹⁵⁰ Hoskin 1994, 1068S

Bei der Herstellung von Kakaopulver wird die Kakao-Bohnenmasse mittels hydraulischen Pressen vom Kakao-Fett, der sogenannten Kakaobutter, getrennt. Zum Teil wird die entstehende Masse noch chemisch weiterbehandelt.¹⁵¹

Die bei der Kakaoherstellung anfallenden Schalen können für Tees, zur Gewinnung von Theobromin und Coffein, als Zusatz zu Futtermitteln sowie als Düngemittel oder Heizmaterial verwendet werden.¹⁵²

2.2 Inhaltsstoffe, Verbreitung und Verbrauch von Kakao

In den Industriestaaten ist der Kakao-Konsum – und damit auch der Theobrominkonsum - beträchtlich. Zur Illustration sollen nun einige Daten folgen:

Kakaobohnen enthalten 0,9-3 % Theobromin, 0,05-0,3 % Coffein, 40-60 % Fett¹⁵³, Eiweiss (ohne die Aminosäuren Methionin und Arginin) und Stärke in veränderlichen Anteilen.¹⁵⁴ Sie sind reich an Vitamin D, in geringeren Mengen enthalten sie auch Vitamin A und B.¹⁵⁵ Weiter lassen sich aus Kakaobohnen diverse Gerb- und Farbstoffe,¹⁵⁶ Mineralsalze¹⁵⁷ und ätherische Öle isolieren.

Aus einer Bohne kann 0,82 Gramm Kakao hergestellt werden.¹⁵⁸ Der durchschnittliche Theobromin-Gehalt in Kakaopulver beträgt 1,9-2,85%.¹⁵⁹ Kakao-Schalen enthalten ca. 0,3% Theobromin¹⁶⁰, bei Futtermitteln für Tiere wurden 0,47% Theobromin gemessen.¹⁶¹ Eine Tasse Trinkschokolade enthält 5g Kakao entsprechend 240-280mg (0,075%¹⁶²) Theobromin.¹⁶³ In einem Standard-Schokoriegel sind 65-85mg Theobromin enthalten.¹⁶⁴

Seit seiner Entdeckung im 16. Jahrhundert wurde Kakao in immer grösseren Mengen Menge nach Europa importiert.¹⁶⁵ Die Anbauggebiete dehnten sich in den letzten 150 Jahren von Mittelamerika¹⁶⁶ und Südamerika über Afrika bis nach Asien¹⁶⁷ und Ozeanien¹⁶⁸ aus. Der Grossteil der Weltkakaoproduktion stammt derzeit aus Afrika.¹⁶⁹

¹⁵¹ Thoms 1925, 641

¹⁵² List 1979, 105

¹⁵³ Richter 1989, 902

¹⁵⁴ Eteng 1997, 241

¹⁵⁵ Knapp 1934, 474,478

¹⁵⁶ Schoeller 1969, 115

¹⁵⁷ Richter 1989, 902

¹⁵⁸ Bayerischer Rundfunk 1997, 32

¹⁵⁹ Shively et al. 1984, 169

¹⁶⁰ Geissler 1907, 676

¹⁶¹ Harkins et al. 1998, 11

¹⁶² Hartwich 1911, 270

¹⁶³ Eteng 1997, 234

¹⁶⁴ Tarka 1983, 546

¹⁶⁵ Kiple 2000, 640

¹⁶⁶ Moodie-Kubalsingh 1994, 228

¹⁶⁷ Clarence-Smith 1996, 4

¹⁶⁸ Rahman 1990, 17

¹⁶⁹ Moodie-Kubalsingh 1994, 24

Die enormen Kakaomengen und deren Zuwachsraten vor allem im 20. Jahrhundert werden durch folgende Zahlen verdeutlicht:

Die Welt-Kakaoproduktion hat sich von 1900 bis 1940 versiebenfacht. Insgesamt wurden weltweit im Jahr 1900 102.500 Tonnen, 1938 717.000 Tonnen¹⁷⁰, 1983 1,538 Mio Tonnen¹⁷¹ und 1997 2,5 Mio. Tonnen¹⁷² Kakao produziert. Der größte Kakaoliferant Elfenbeinküste liefert allein 720.000 Tonnen Kakaobohnen jährlich.¹⁷³

Deutschland ist derzeit nach den USA der zweitgrößte Kakao-Verarbeiter der Welt. 1895 verarbeitete Deutschland 9.936 Tonnen Rohkakao, 1909 40.724 Tonnen.¹⁷⁴ Heute werden in der Bundesrepublik pro Jahr zwischen 260.000 und 311.000 Tonnen Kakao eingeführt.¹⁷⁵ Damit importiert Deutschland 14% der Welterzeugung von Rohkakao, davon 53% von der Elfenbeinküste, 14% aus Malaysia und 12% aus Ghana.¹⁷⁶

Der Pro-Kopf-Konsum von Methylxanthinen (in Tee, Kaffee, Kakao) beträgt 233,79mg/Tag (Daten 1984), davon 194,6 mg Coffein/Tag (83,2%), 39,05 mg Theobromin/Tag (16,7%) und 0,14 mg Theophyllin/Tag (0,1%).¹⁷⁷

Der Pro-Kopf-Verbrauch von Kakao stieg in Deutschland von 1,42 kg jährlich vor dem zweiten Weltkrieg auf 1,62 kg nach dem Krieg.¹⁷⁸ Im Jahr 1981 betrug der Verbrauch bereits 4,81 kg im Jahr¹⁷⁹ und wuchs weiter bis auf 6,9 kg im Jahr 1991. Es bestehen jedoch kulturbedingte oder landesspezifische Unterschiede: Untersuchungen von 1991 zeigen einen jährlichen pro-Kopf-Verbrauch von 1,5 kg in Spanien, 4,6 kg in den USA, 6,9 kg in Deutschland (= ca. 200g Theobromin) und 9,9 kg in der Schweiz, dem weltweiten Spitzenreiter in Sachen Schokoladengenuss.¹⁸⁰

Für die eingehendere Beurteilung der Auswirkungen von Kakao in unserer Ernährung ist die Datenbasis jedoch nicht ausreichend.

¹⁷⁰ Amonn 1954, 58

¹⁷¹ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 22

¹⁷² Bayerischer Rundfunk 1997, 27

¹⁷³ Menabouni 1994, 31

¹⁷⁴ Hartwich 1911, 821, Fincke 1936 „Beiträge...“ Teil IV, 24

¹⁷⁵ Bayerischer Rundfunk 1997, 28

¹⁷⁶ Oberparleiter 1996, 1

¹⁷⁷ Hirsh 1984, 241

¹⁷⁸ Amonn 1954, 83

¹⁷⁹ Shively et al 1984, 156

¹⁸⁰ Seligson et al. 1994, 1060ff

2.3 Geschichte der Verbreitung und Verwendung von Kakao

2.3.1 Gebrauch bei den Urvölkern Mittel- und Südamerikas

Der Kakaobaum war ursprünglich wahrscheinlich im Bereich des Amazonas und des oberen Orinoko¹⁸¹, sowie im östlichen Peru und Ecuador beheimatet. Erst kürzlich fanden sich höhere Konzentrationen von Theobromin in Töpfen 2600 Jahre alter Gräber.¹⁸² Dies lässt darauf schließen, dass die Bewohner Mittelamerikas bereits vor mehreren tausend Jahren Kakao sammelten. Erstmals angebaut wurde der Kakao wahrscheinlich von den Olmeken 1500-400 v.Chr. Weiterhin gibt es Hinweise, dass die Tolteken ab dem 10.Jahrhundert nach Christus den Kakao kultivierten.¹⁸³ Zur Zeit der Entdeckung Amerikas bauten die Azteken in Mexiko und die Mayas der Halbinsel Yucatan den Kakaobaum an.¹⁸⁴

2.3.1.1 Kultische und gesellschaftliche Bedeutung

Im Aztekenkult war der Kakaobaum Sinnbild für Kraft und Herrschaft, Gottheiten wurden meist zusammen mit einem Kakaobaum dargestellt. Es gab sogar einen Schutzgott der Kakaopflanzer, den Gott „Ek Chua“, der im ganzen äquatorialen Amerika verehrt wurde.¹⁸⁵ Auch in rituellen Opfer-Handlungen wurde Kakao verwendet.¹⁸⁶

Nach Überlieferungen trank der Aztekenherrscher Moctezuma bis zu 40 Tassen Kakao täglich.¹⁸⁷ In seinem Arsenal waren 960.000 Bohnen gelagert. Die jährlichen Ausgaben des Hofstaates betragen 2 Millionen Bohnen.¹⁸⁸ Ob auch die normale Bevölkerung Zugang zu Kakao hatte, ist nicht bekannt. Wahrscheinlich wurde er nur zu Festlichkeiten verwendet. Symbolisch übergab man dem Hochzeitspartner als Teil der Hochzeitszeremonie Kakaobohnen.¹⁸⁹ Auch in der Gerichtsbarkeit spielte der Kakao eine Rolle - eine Frau, die Ehebruch begangen hatte, durfte beispielsweise „keine Schokolade mehr im Schatten des ersten Baumes der Welt“ trinken.¹⁹⁰

1502 berichtete Christoph Columbus (1451–1506), dass man „Mandeln“ wie Geld benutzte.¹⁹¹ Ein Huhn oder ein Hase kosteten 8 Kakaobohnen, ein Sklave 100 Kakaobohnen.¹⁹²

¹⁸¹ Kiple, 2000, 635ff

¹⁸² Erkenntnisse aus dem Bodensatz, 2002, 16

¹⁸³ Coe 1997, 42

¹⁸⁴ Morgan 1994, 1065S

¹⁸⁵ Schoeller 1969, 107

¹⁸⁶ Coe 1997, 123

¹⁸⁷ Menabouni 1994, 15

¹⁸⁸ Coe 1997, 103

¹⁸⁹ Coe 1997, 76

¹⁹⁰ Menabouni 1994, 44

¹⁹¹ Hartwich 1911, 335

¹⁹² Bayerischer Rundfunk 1997, 29

Ca. 1528 beschrieb ein Franziskanermönch, der mit den Entdeckern der neuen Welt gefahren war, die Zubereitung des Kakaotranks¹⁹³, genannt „chocoatl“ (Atzekisch choco: warm, würzig, herb¹⁹⁴ und atl: Getränk, Wasser): „Die Bohnen werden in einem irdenen Topf geröstet, wenn die Kerne aus der Haut gesprungen sind, werden sie auf einer steinernen Platte mit einer Walze zerrieben... bis es Pulver ist. Mit Mehl von Mais und wenig Wasser wird ein Brei daraus, der über dem Feuer erhitzt und zu Schaum geschlagen wird. Wenn er gut gequirlt ist, schmilzt der Schaum im Mund und geht nur langsam über die Zunge hinunter.“¹⁹⁵.



Abbildung 2 aus: Plötz 1986, 15

Den Trinkkacao versetzte man mit allerlei, vornehmlich scharfen, Gewürzen wie Chili, Ingwer, Muskatnuss oder auch Vanille¹⁹⁶. Die Azteken produzierten den gewünschten Schaum, indem sie den Kakao von einem Topf in den anderen goßen. Mischlinge oder die

¹⁹³ Shively et al. 1984, 151

¹⁹⁴ Bayerischer Rundfunk 1997, 25

¹⁹⁵ Zitiert nach: Plötz 1986, 5

¹⁹⁶ Moodie-Kubalsingh 1994, 23

Spanier benutzten später bereits einen Quirl, „molinillo“ genannt.¹⁹⁷ Die Kakaomasse wurde nicht nur mit Wasser aufgelöst, sondern auch mittels eines speziellen Formgerätes in faustgroße Ballen geformt, den Vorreitern unserer Schokolade.¹⁹⁸ Diese Schokoladenballen dienten als haltbarer Proviant auf Reisen oder Feldzügen.

Diverse Mischungen mit Kakao waren üblich, beispielsweise ein Pinole genanntes Pulver, eine Mischung aus geröstetem Mais, Kakao und weiteren Gewürzstoffen.¹⁹⁹ Mit Mehl, Eiern und Zucker wurde kuchenähnliches Gebäck und Kekse hergestellt.²⁰⁰

2.3.1.2 Medizinische Bedeutung

Die Indianer Mexicos hatten ein Medizinsystem auf der Basis von 4 Himmelsrichtungen und einer zentralen Mitte. Alle Menschen, Tiere und Pflanzen hatten in diesem System ihre Ordnung. Ähnlich wie im mittelalterlichen europäischen Medizinsystem wurden Krankheiten und Heilmittel mit den Qualitäten heiss/kalt, dunkel/hell, feucht/trocken und stark/schwach beschrieben. Die Heilmittel wurden gegensinnig zu den Qualitäten der Krankheiten eingenommen. Idealerweise sollte ein Gleichgewicht aller Qualitäten vorliegen.²⁰¹ Es ist allerdings nicht überliefert, welche Qualitäten dem Kakao zugeordnet wurden.

Die Mayas hatten Heilungszeremonien mit Gebeten und Gesängen. Zum Abschluss jeder Heilungszeremonie trank der Patient eine Tasse Schokolade mit zwei Chili-Schoten, Honig und Tabaksaft versetzt.²⁰²

Den Azteken diente die aus Kakaobohnen bereitete Schokolade vornehmlich als Krafttrunk.²⁰³ Nach ihrem Glauben durfte sie jedoch nicht schwachen Frauen und Kindern geben werden, da sie sich bei diesen als toxisch erweisen könne.²⁰⁴

Viele einzelne Indikationen für Schokolade sind überliefert:

Gegen Schmerzen im Magen-Darm-Bereich empfahlen die Mayas, Schokolade zu trinken.²⁰⁵ Bei Verstopfung, Verdauungstörungen und auch bei Hämorrhoiden sollte sie helfen.²⁰⁶ Von den Mexikanischen Indianern wurde Schokolade primär als Laxans verwendet.²⁰⁷ Eine Schwäche der Leber wurde ebenfalls mit Schokolade behandelt.²⁰⁸

¹⁹⁷ Coe 1997, 137

¹⁹⁸ Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil I 26

¹⁹⁹ Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil II 19

²⁰⁰ Menabouni 1994, 14f

²⁰¹ Dillinger et al. 2000, 2058S

²⁰² Dillinger et al. 2000, 2062

²⁰³ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 15

²⁰⁴ Delzenne 2001, 119

²⁰⁵ Delzenne 2001, 120

²⁰⁶ Dillinger et al. 2000, 2063S

²⁰⁷ Dillinger et al. 2000, 2060S

²⁰⁸ Dillinger et al. 2000, 2065S

Desweiteren gab man Schokolade bei Hautausschlägen,²⁰⁹ Fieber²¹⁰ und Gicht.²¹¹ Ebenso üblich war eine Verwendung bei Angina und Zahnproblemen.²¹² Auch ein „überhitztes“ Herz konnte durch Schokolade gebessert werden.²¹³ Müttern half sie bei der Milchbildung.²¹⁴ Sogar Angstzustände und Müdigkeit konnte die Schokolade vertreiben.²¹⁵ Gegen Schlangenbisse konnte man sie ebenfalls einsetzen, man musste sie jedoch morgens nüchtern trinken.²¹⁶ Nach einer Überlieferung halfen die Indianer mit Schokolade einem Missionar mit einer Nierenerkrankung.²¹⁷ Und nicht zuletzt glaubten die Mayas an die Wirkung des Kakaos als Aphrodisiakum.²¹⁸

In den meisten Fällen mischten die Indianer Mittel- und Südamerikas zur Behandlung von Krankheiten jedoch Kräuter in die Schokolade. Hier einige Beispiele:

Eine Mischung aus 8 zermahlenden Kakaobohnen, Maiskörnern und tlacoxochitl (*Calliandra anomala*) wurde bei Fieber und Schwächezuständen verwendet.²¹⁹ Eine Paste aus Kakaobohnenmasse und Chili-Pfeffer half bei Diarrhoe oder bei Husten.²²⁰

In die Schokolade gab man Vanille, um Gehirn und Mutterleib zu stärken, ein Kraut namens Tepeyantli gegen Husten und Durchfall, Achiote (rotfärbendes Gewürz) als Adstringens, oder Xochinaczth (*Alchemilla*/ Frauenmantel) für phlegmatischen Magen und Meteorismus.²²¹ Gegen Magen-Darm-Beschwerden im Allgemeinen wurde die Rinde eines Baums namens *Castilla elastica* mit Schokolade versetzt.²²² Zur Behandlung von Dysenterie, Diarrhoe, Blutungen und Darmausfluss²²³ wurde Schokolade getrunken, die mit zerriebenen Knochen von Vorfahren versetzt war.²²⁴

Bei Husten mit Schleim empfahlen die Indianer Mexicos ein Getränk gekocht aus dem Schwanz eines Opossums, gefolgt von einer medizinischen Schokolade, in die drei Kräuter eingemischt waren: mecaxochitl (*Piper sanctum*), uey nacatzli (*Chiranthodendron pentadactylon*) und tlilixochitl (*Vanilla planifolia*).²²⁵

Neben den Bohnen fanden auch andere Teile der Kakaopflanze medizinische Anwendung:

²⁰⁹ Dillinger et al. 2000, 2065S

²¹⁰ Forscher fanden heraus: Schokolade ist gut fürs Herz 2000, 12

²¹¹ Dillinger et al. 2000, 2064S

²¹² Dillinger et al. 2000, 2064S

²¹³ Dillinger et al. 2000, 2064S

²¹⁴ Dillinger et al. 2000, 2064S

²¹⁵ Forscher fanden heraus: Schokolade ist gut fürs Herz 2000, 12

²¹⁶ Graziano 1998, 133

²¹⁷ Dillinger et al. 2000, 2065S

²¹⁸ Delzenne 2001, 120

²¹⁹ Dillinger et al. 2000, 2062S

²²⁰ Delzenne 2001, 120

²²¹ Graziano 1998, 133

²²² Dillinger et al. 2000, 2062S

²²³ Dillinger et al, 2000, 2063S

²²⁴ Graziano 1998, 133

²²⁵ Dillinger et al. 2000, 2062S

Beispielsweise wurden Kakaoblüten in Badewasser gegeben, um Müdigkeit zu vertreiben.²²⁶ Die Blüten dienten auch zur Behandlung von Spulwürmern im Auge.²²⁷ Junge Blätter des Kakaobaums wurden als Antiseptikum auf Wunden gelegt.²²⁸ Die Indianer Columbiens kochten aus den Blättern von *Theobroma cacao* Tee und verwendeten ihn als wassertreibendes Mittel und Herzmittel.²²⁹ Man könnte dies bereits als den Beginn der diuretischen Therapie mit Theobromin bezeichnen.

Die Kakaobutter, der beim Abkochen der Bohnen entstandene Fettanteil, fand als Wundpflegemittel und Hautpflegemittel Anwendung.²³⁰ Auf Verbrennungen, Exantheme, Ekzeme und Entzündungen, rissige Lippen, wunde Brüste und Genitalien wurde sie aufgebracht. Kakaobutter wurde auch rektal und vaginal appliziert, dies könnte eine Entsprechung der bei uns üblichen Zäpfchen gewesen sein.²³¹

2.3.2 Einbürgerung und Verwendung des Kakaos in Europa

2.3.2.1 Geschichtliche und gesellschaftliche Entwicklung

Die ersten Literaturberichte von Europäern über Kakao stammen aus den letzten Jahren des 16. Jahrhunderts. Sie wurden in der neuen Welt verfasst. Beispielsweise 1586 von Dr. Juan de Cardenas (1563-1609): *Primera (y segunda) Parte de los Problemas y Segretos Maravillosos de las Indias*. Mexico 1591, übersetzt: *Erster und zweiter Teil der wunderbaren Probleme und Geheimnisse aus Indien [zeitgenössische spanische Bezeichnung für die neue Welt]*.²³² Dies war wahrscheinlich das früheste Werk, das sich mit Schokolade aus gekochten Kakaobohnen befasste. Juan de Cardenas (1563-1609) unterschied zwischen Schokolade aus rohen und gerösteten Kakaobohnen: Nahm man ungeröstete Bohnen zu sich, so führte das zu Verstopfung, Menstruationsfluss, verschlossenen Harnwegen, Leber- und Milzblockierung, Blässe, geschwächter Verdauung, Kurzatmigkeit, Müdigkeit und Ohnmacht. Röstete man die Kakaobohnen und versetzte die Schokolade mit Atole (Gemisch aus Maismehl und Wasser), so erhielt man eine lobenswerte Substanz. Man nahm dadurch Gewicht zu und erhielt die Gesundheit.²³³

1605 berichtete Charles de l'Ecluse (Clusius) (1526-1609) in seinem Werk *„Exoticorum libri decem“*²³⁴ vom Kakao. Ebenso erwähnte der spanische Naturforscher Francisco Hernandez (gest. 1517) in einem Inventar der Naturschätze der Territorien Neu-Spaniens

²²⁶ Dillinger et al. 2000, 2063S

²²⁷ Graziano 1998, 133

²²⁸ Graziano 1998, 133

²²⁹ Graziano 1998, 133

²³⁰ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 5

²³¹ Graziano 1998, 133

²³² Fincke 1936, 25

²³³ Dillinger et al. 2000, 2065S

²³⁴ Cuatrecasas 1962, 383

den Kakao.²³⁵ Er erwähnte mehrere Kakaopflanzensorten und betonte, dass der Kakao nähre und gut für schwache Menschen sei.²³⁶ 1606 kehrte der Italiener Francesco Carletti (1573?-1636) von seiner Weltumsegelung zurück und führte wahrscheinlich Kakaobohnen nach Europa ein.²³⁷

In Europa wurde erstmals 1618 ein Buch über die aus den Kakaobohnen gekochte Trinkschokolade gedruckt: Bartolomeo Marradon: *Del Tabago, los dannos que causa y del Chicolata*. Weitere Schriften folgten in den nächsten Jahrzehnten in allen europäischen Ländern.²³⁸

Den Einwanderern in Amerika schmeckte die Schokolade in der dort üblichen scharf gewürzten Form nicht besonders. Jedoch kam ein findiger Mensch beim spanischen Hof auf die Idee, das bittere Gebräu mit Rohrzucker zu versüßen. Damit begann sich der Kakao auch in Europa durchzusetzen.²³⁹

Vor allem Mönche und Nonnen in den Missionen in Mittelamerika verbreiteten den Kakao. 1544 brachten dominikanische Mönche aus Veracruz Gefäße mit Trinkschokolade von den Kekchi-Mayas in Guatemala nach Spanien. Die erste offizielle Ladung von Kakaobohnen wurde 1585 von Veracruz nach Sevilla geschifft.²⁴⁰

Im 17. Jahrhundert begann sich die Trinkschokolade langsam an den europäischen Höfen zu verbreiten. Zunächst pflegte man am spanischen Hof die Schokolade mit Zucker, Mandeln, Milch, Haselnüssen und anderen Samen zuzubereiten. Es folgten die Höfe in Portugal, Italien²⁴¹ und Frankreich.²⁴² Teilweise entwickelten sich wahre „Schokoladenzeremonien“ mit eigens gefertigtem Geschirr²⁴³ und besonderen Rezepten.²⁴⁴ Ab Mitte des 17. Jahrhunderts konnte man die Schokolade vereinzelt auch in Deutschland genießen.²⁴⁵ Eine entscheidende Rolle bei der Verbreitung der Schokolade in Deutschland spielte der Leibarzt des Kurfürsten Friedrich Wilhelm (1630-1688), der Holländer Cornelius Bontekoe (1640-1688).²⁴⁶ Er empfahl Schokolade als Stärkungsmittel und als Wunderarznei. Es sei noch erwähnt, dass einer der bekanntesten deutschen Schokoladenliebhaber Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832) war. Er nahm die

²³⁵ Valverde 1984, 81

²³⁶ Dillinger et al. 2000, 2065S

²³⁷ Winterstein 1931, 214

²³⁸ Fincke 1936 (Literatur 17. Jrh), 21

²³⁹ Schoeller 1969, 108

²⁴⁰ Coe 1997, 158

²⁴¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chicolata. 1686, 243

²⁴² Hartwich 1911, 356; Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 7

²⁴³ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 8; Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chicolata. 1686, 206-207

²⁴⁴ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chicolata. 1686, 198-210; Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil I 25-26

²⁴⁵ Menabouni 1994, 51

²⁴⁶ Mielke 1988, 13

Schokolade fast zu jeder Zeit gerne zu sich und studierte an deren Schaum (wie an Seifenblasen) seine Farbenlehre.²⁴⁷

Später fand die Schokolade Verbreitung in bürgerlichen Zirkeln.²⁴⁸ Kakaobohnen waren ab Mitte des 19. Jahrhunderts für jedermann, der es sich leisten konnte, in Kolonialwarenläden erhältlich.²⁴⁹ Zeitweise war Trinkschokolade sogar das beliebteste Heißgetränk Europas.²⁵⁰

Die feste Schokolade in Form von Tafeln gab es erst ab Ende des 18. Jahrhunderts.²⁵¹ Es entstanden die bedeutendsten europäischen Schokoladenfirmen: z.B. Suchard in der Schweiz 1826, Cadbury in Birmingham 1831, Stollwerk in Köln 1839 und Sarotti in Berlin 1868, um nur einige zu nennen.²⁵² Bald gab es auch Schokoladenautomaten und dazu Schokoladebildchen, die man sammeln konnte.²⁵³

Der englische Arzt und Forscher Hans Sloane (1660-1753) bereitete 1727 zum ersten Mal ein Getränk aus Schokolade und Milch zu.²⁵⁴ Er erfand die Milkschokolade für jene Leute, die das Kakaofett der bisher nicht verdünnten Schokolade schlecht verdauen konnten.²⁵⁵ 1828 entwickelte Van Houten in den Niederlanden ein Verfahren, die Kakaobutter aus der Kakaobohnenmasse abzupressen und somit entöltes Kakaopulver (2/3 des Fettanteils entfernt) herzustellen, wie wir es heutzutage unter Kakao verstehen.²⁵⁶

Trinkschokolade und Schokoladentafeln fanden in Gegensatz zu Europa im näheren (Türkei, Indien,..) und fernen Osten wenig Liebhaber. So verkauften sich die Produkte der ersten, 1993 in Peking errichteten Schokoladenfabrik kaum.²⁵⁷

Als neueste Errungenschaft gilt die Erfindung einer Schokolade, die auch bei 50-60°C nicht schmilzt.²⁵⁸

²⁴⁷ Mielke 1988, 212

²⁴⁸ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 3; Kiple 2000, 638

²⁴⁹ Teufel 1997, 1

²⁵⁰ Coe 1997, 200

²⁵¹ Seligson 1994, 1060S

²⁵² Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 3

²⁵³ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 24-25

²⁵⁴ Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil II 20

²⁵⁵ Graziano 1998, 136-137

²⁵⁶ Coe 1997, 287, Shively et al. 1984, 152, Taylor Brother's original soluble Cocoa and dietetic Cocoa 1939

²⁵⁷ Coe 1997, 213

²⁵⁸ Coe 1997, 316

2.3.2.2 Medizinische Aspekte des Kakao

2.3.2.2.1 Wirkungen:

2.3.2.2.1.1 Wirkung des Kakaos bzw. der Trinkschokolade nach der mittelalterlichen medizinischen Vorstellung:

Als Schokolade in Europa bekannt wurde, war es auf der Basis der in der Antike von Galen (129 n.Chr.-Anfang 3. Jhrh.) entwickelten Pharmakologie²⁵⁹ gängig, medizinisch interessante Stoffe nach ihren Eigenschaften (heiß/kalt, feucht/trocken) zu klassifizieren.²⁶⁰

Der Hofarzt Francisco Hernández (1514-1587) beschrieb die Schokolade 1570 als ihrem Wesen nach gemäßigt, sie wirke jedoch eher kühlend und befeuchtend.²⁶¹ Juan de Cárdenas (1563-1609) differenzierte die Wirkung der Schokolade 1591 in drei Anteile: 1. einen kalten, trockenen und erdigen Anteil, 2. einen öligen Anteil, der warm, feucht und assoziiert mit Luft sei, und 3. einen heißen Anteil mit bitterem Geschmack, von dem man Kopfschmerzen bekomme.²⁶² Der Glaube an die erwähnte erdige und kalte Wirkung der Schokolade war im 16. Jahrhundert verbreitet, man hielt sie für eine Hauptursache von Obstruktionen, Verstopfung und Hydropsien. Der römische Arzt Paolo Zacchia (1584-1659) empfahl daher, die Schokolade wegen ihrer sehr kalten Eigenschaften immer heiß und früh morgens zu trinken.²⁶³

Im Gegensatz dazu klassifizierten einige Autoren die Schokolade als neutral.

Die Schokolade sei von ihrer Wirkung eher temperiert, so dass sie, wie jedes temperierte Arzneimittel, kalte Sachen wärme und heiße Sachen kühle. Es gebe die Fett-Bestandteile, die wärmten, und die Partikelchen, die kühlten. Es gebe stopfende, aber auch laxierende Wirkungen, je nachdem, wie lange man die Schokolade ruhen lasse. Sie schade nicht dem Haupte, errege nicht den Durst, könne aber eine Schwachheit des Magens und eine Beschwerlichkeit des Leibes verursachen. Sie sei ein edles Medikament, das die Leute fett mache und wohl zu nähren pflege.²⁶⁴

Jedoch kam es nicht nur auf die natürliche Wirkung des Kakaos, sondern auch auf die unterschiedliche Zubereitung je nach Säftekonstitution des Menschen an:

²⁵⁹ Eckart 2001, 57

²⁶⁰ Schmitz 1998,408-409

²⁶¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

²⁶² Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225

²⁶³ Mueller 1957, 38

²⁶⁴ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 221 und 225

Beispielsweise sollten die von Galen (129 n.Chr.-Anfang 3. Jhrh.) geprägten vier Menschentypen Schokolade in unterschiedlicher Weise zu sich nehmen: Sanguiniker sollten Schokolade ohne Maismehl trinken, für Phlegmatiker sollte sie eher mit scharfen Gewürzen wie Chili zubereitet werden, Melancholiker sollten lauwarme Schokolade ohne Chili, mit etwas Anis versetzt, und Choleriker mildere, mehr gemässigte Formen der Schokolade erhalten.²⁶⁵ Santiago de Valverde Turices warnte 1624, Schokolade verursache dicke und klebrige Körpersäfte. Sie könne Melancholikern und Phlegmatikern schaden.²⁶⁶ Cornelius Bontekoe (1640-1688) schlug vor, die Schokolade am Tag höchstens zweimal täglich, möglichst nur morgens zu sich zu nehmen. Menschen mit cholerischer Complexion wurde empfohlen, anstatt normales Wasser Endivien-Wasser zur Zubereitung der Trinkschokolade zu verwenden. Leuten mit „kalter Leber“ oder Verstopfung wurde nahegelegt, die Trinkschokolade in Rhabarber-Tinktur einzunehmen. Der spanische Arzt Antonio Colmenero de Ledesma aus Ecija empfahl 1631: An sogenannten „Hunds-Tagen“, solle Kakao nicht oder nur selten getrunken werden, denn Kakao öffne die Schweisslöcher, so dass die Substanz des Leibes sich trefflich zerteile oder schwäche.²⁶⁷

2.3.2.2.1.2 Kakao als universales Stärkungsmittel

Als wichtigste Wirkung wurde immer wieder betont, dass die aus Kakaobohnen hergestellte Schokolade ein der Gesundheit insgesamt zuträglicher Trank sei.²⁶⁸

Nach Franzisco Hernández (1514-1587) sei Schokolade sehr nahrhaft. Sie fördere den Appetit und führe zu Adipositas.²⁶⁹ Paolo Zacchia (1584-1659) empfahl sie als Stärkungsmittel für Fasttage.²⁷⁰ Juan de Cárdenas (1563-1609) schrieb, sie mache glücklich und stark.²⁷¹ Schokolade mache auch die Lebensgeister hurtig und verdünne Säfte und Geblüt.²⁷² Seine Begeisterung brachte William Hughes 1672 zum Ausdruck, als er in seiner Schrift über die Pflanzen Amerikas schrieb: „Schokolade belebt den müden Geist, erweckt jene, die kurz vor der Ohnmacht stehen, vertreibt Sorgen, Schwierigkeiten, Fürsorge und alle Verwirrungen der Gedanken, ist eine Ambrosia ... sie kann nicht genug gepriesen werden“.²⁷³ Wenig später betonte Dr. C.B.Behrens (1660-1736) in „Selecta diabetica“

²⁶⁵ Graziano 1998, 134

²⁶⁶ Dillinger et al. 2000, 2065S

²⁶⁷ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 14; Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Café, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 207-210

²⁶⁸ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Café, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 172

²⁶⁹ Dillinger et al. 2000, 2065S

²⁷⁰ Mueller 1957, 38

²⁷¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Café, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

²⁷² Mueller 1957, 70

²⁷³ Zitiert nach: Graziano 1998, 132

1710: Täglicher Genuss von Schokolade führe zu Genesung von schwerer Krankheit und zu Verlängerung des Lebens.²⁷⁴

1664 beschrieb Francois Foucault in seiner Dissertation die Schokolade als kräftigendes Nahrungsmittel.²⁷⁵ Nach 1700 erschienen erste deutsche Doktorarbeiten über die Schokolade und die Kakaopflanze. Beispielsweise präsentierte 1765 Antonius Hoffmann, ein Schüler von Linnaeus (Carl von Linné 1707-1778) seine Doktorarbeit zum Thema Theobroma am Schwedischen Royal College of Medicine: „Potus Chocolatae“. Die Doktorarbeit beinhaltet eine ausgezeichnete Zusammenfassung des damaligen Wissens über die Inhaltsstoffe und die Zubereitung der Schokolade. Sie beschrieb auch dessen Nährwert und medizinische Bedeutung.²⁷⁶ Jacobus Alm widmete sich in seiner Doktorarbeit 1775 eher der Kakaopflanze und beschrieb detailliert die Kakaoblüten.²⁷⁷

Indikationen zur Ernährung mit „Gesundheitsschokolade“²⁷⁸ waren vielfältig: Schwäche, Invalidität, Kuhmilchersatz für kleine Kinder mit Kuhmilchunverträglichkeit,²⁷⁹ Laktationshilfe²⁸⁰ oder Reisestärkung.²⁸¹

Manche Ärzte schlugen sogar vor, Kakao zum Abnehmen zu verwenden. Ein Stück Schokolade vermindere den Hunger, und vor dem Essen eingenommen, esse man automatisch weniger.²⁸²

2.3.2.2.1.3 Kakao in unserer Ernährung

Ende des 19. Jahrhunderts bestätigten Ernährungswissenschaftler durch chemische Untersuchungen den hohen Nährwert aller Kakao-Produkte.²⁸³

Im 20. Jahrhundert nahm der Kakao- und Schokoladenkonsum stetig zu, die Schokolade wurde zum Volksnahrungsmittel. Bis heute hat sich dieser Trend weiter fortgesetzt. Der durchschnittliche Kakao-Konsum in Deutschland liegt derzeit bei 6,9 kg pro Einwohner. Jedoch ist noch nicht ausreichend erforscht, ob diese Menge eine volksmedizinische Bedeutung hat.

Die meisten Autoren von Studien kamen zu dem Ergebnis, dass es bei normaler Ernährung keine negativen Effekte gebe, da die konsumierten Mengen minimal und weit entfernt von toxischen Dosen seien.²⁸⁴ Hier ein Beispiel: Nach Untersuchungen von 1997 traten bei

²⁷⁴ Mueller 1957, 70

²⁷⁵ Menabouni 1994, 49

²⁷⁶ Cuatrecasas 1962, 387

²⁷⁷ Cuatrecasas 1962, 387

²⁷⁸ Graziano 1998, 133, Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 8

²⁷⁹ Mielke 1988, 218

²⁸⁰ Graziano 1998, 138

²⁸¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

²⁸² Schoeller 1969, 119

²⁸³ Von der Kakaobohne zur Schokolade 1986, 13

²⁸⁴ Matissek 1997, 175

normaler Ernährung (Dosen bis 1g) Wirkungen wie ein stimulierender Effekt auf das Gehirn oder eine Erhöhung der Muskelkontraktionskraft nicht auf.²⁸⁵

Andere waren jedoch eher kritisch und warnten vor möglichen toxischen Effekten, wie beispielsweise in folgender Studie:²⁸⁶

Amerikanische Frühstücks-Cerealien enthielten in einer Untersuchung im Jahr 2000 durchschnittlich 63,2 mg Theobromin /100g Cerealien (Im Einzelfall bis zu 95mg Theobromin /100g Cerealien). Bei einem 50g-Frühstück mit kakaohaltigen Cerealien wäre das für einen Erwachsenen 1mg/kg KG (Körpergewicht), für ein 4-jähriges Kind allerdings schon mehr als 4mg/kg KG. Bei dieser Menge muss bereits mit einem diuretischen Effekt gerechnet werden.²⁸⁷

Abgesehen von der Toxizität gibt es zum Kakao jedoch noch weitere interessante Aspekte zur ernährungsphysiologischen Wirkung:

Für Kakao konnte in neueren Untersuchungen eine antioxidative und cholesterinsenkende Wirkung nachgewiesen werden. Im Kakao vorkommende Flavonoide und Polyphenole,²⁸⁸ darunter besonders Catechin, Epicatechin und Quercetin, konnten Blutgefäße erweitern, die Oxidation z.B. von Lipiden unterdrücken und die Bildung des LDL-Cholesterins bremsen.²⁸⁹ Es gab sogar Hinweise, dass Kakao die Bildung von Arteriosklerose und damit das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen reduziert,²⁹⁰ indem es über die Aktivierung von Prostacyklinen einen Eintritt von Cholesterin in die Arterienwand hemmt.²⁹¹ Wahrscheinlich spielt auch die acholesterinogene Wirkung der zu einem großen Prozentsatz in der Kakaobutter erhaltenen Stearinsäure eine Rolle.²⁹²

Folgende Untersuchungen unterstützen die These, dass Genuss von Schokolade den Cholesterinspiegel nicht erhöht: In einer Ernährungsuntersuchung blieb nach Einnahme von einem Schokoriegel täglich der LDL-Cholesterin-Spiegel gleich, der HDL-Spiegel war erhöht und der Triglyceridspiegel erniedrigt.²⁹³ Beim Verzehr von 280g Milkschokolade/Tag (im Austausch mit anderen Nahrungsfetten) traten keine erhöhten LDL-Cholesterinwerte auf.²⁹⁴

Auch als Trigger für Krankheiten könnte Kakao eine Rolle spielen: Schokolade und andere Nahrungsmittel lösten bei Kindern mit Hyperkinetischem Syndrom

²⁸⁵ Matissek 1997, 180-183

²⁸⁶ Aremu 1995, 222

²⁸⁷ Caudle et al 2000, 690-691

²⁸⁸ Entwarnung für Schokolade-Fans 2000, 1

²⁸⁹ Forscher fanden heraus: Schokolade ist gut fürs Herz 2000, 12

²⁹⁰ Delzenne 2001, 122

²⁹¹ Nestel 2001, 563

²⁹² Kritchevsky 1994, 997-1001S

²⁹³ Kris-Etherton et al. 1994, 1037S

²⁹⁴ Kris-Etherton et al 1994, 1040

Krankheitssymptome aus (schlechtere Konzentrationsfähigkeit und Hyperkinesien). Nach Weglassen der Schokolade bzw. des auslösenden Nahrungsmittels konnte eine bessere Durchblutung des Gehirns und eine Veränderung der Gehirnströme im EEG gemessen werden.²⁹⁵

2.3.2.2.1.4 Magen und Darm

Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt wurden häufig beschrieben: Schokolade wärme²⁹⁶ und stärke²⁹⁷ den Magen, lindere Magenschmerzen, Koliken und Diarrhoe.²⁹⁸ Sie öffne Obstruktionen, helfe bei Darmgicht sowie bei Blähungen²⁹⁹ und fördere den Appetit.³⁰⁰ Sie könne sogar Gifte bekämpfen.³⁰¹

Juan de Cárdenas (1563-1609) unterschied zwischen grüner, unfermentierter (Trink-) Schokolade und gerösteter, gemahlener Schokolade. Die eine schade der Verdauung und löse Krämpfe aus, die andere sei nahrhaft und gut für die Verdauung, mache glücklich und stark.³⁰² Einige Wirkungen waren gegensätzlich: Im Magen-Darm-Trakt könne die Schokolade, besonders bei Kindern, Durchfall lindern, man könne sie jedoch auch als Laxans verwenden.³⁰³

Ein bekannter Mediziner, Sanitätsrat Sperling (1728-1795), hatte mit ausgesprochenen Schokoladekuren gute Erfolge bei der Behandlung chronischer Verdauungsstörungen.³⁰⁴ Manuel de Lardizábal (1739-1820) empfahl 1788 die Schokolade gegen vermehrtes Rülpsen oder Aufstossen.³⁰⁵

Als Therapeutikum bei Leber-³⁰⁶ und Gallenerkrankungen wurde Schokolade ebenfalls vorgeschlagen. 1664 empfahl Francois Foucault in seiner Dissertation die Schokolade als Heilmittel gegen Gallenkrankheiten.³⁰⁷ Antonio Colmenero de Ledesma empfahl die Schokolade bei Gelbsucht.³⁰⁸ Nach neueren Untersuchungen bewirkte eine Kakaomenge von >50g eine ausgeprägte Kontraktion der Gallenblase. Kakao könne somit therapeutisch als Stimulans bei atonischer Gallenblase verwendet werden.³⁰⁹

²⁹⁵ Uhlig et al.1997, 557

²⁹⁶ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

²⁹⁷ Mueller 1957, 70

²⁹⁸ Keiner 1969, 1116

²⁹⁹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

³⁰⁰ Graziano 1998, 134

³⁰¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

³⁰² Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

³⁰³ Delzenne 2001, 121

³⁰⁴ Fischler 1933, 535

³⁰⁵ Dillinger et al. 2000, 2067S

³⁰⁶ Graziano 1998, 136-137

³⁰⁷ Menabouni 1994, 49

³⁰⁸ Dillinger et al. 2000, 2066S

³⁰⁹ Keiner 1969, 1116

2.3.2.2.1.5 Infektionen, Schmerzen und Anämie.

Schokolade wurde bei vielen Infektionskrankheiten als Therapeutikum und Stärkungsmittel eingesetzt.³¹⁰ Touissant Navier (1712-1779) empfahl Schokolade als Therapeutikum bei Skorbut, Schwindsucht³¹¹, Fieber, Brustschmerzen und Catarrh. Auch rheumatische Erkrankungen und Gicht wurden mit Schokolade behandelt.³¹² Sie könne eingestaute Körperfeuchtigkeit (Humor) verflüssigen sowie Säure ausleiten.³¹³

Als weitere, jedoch nicht so populäre Indikation galt um 1700 die Anwendung von Schokolade bei Schmerzen.³¹⁴

Villanueva y Francesconi empfahl 1890 die Einnahme von Schokolade sogar bei Anämie.

2.3.2.2.1.6 Zähne

Bereits Antonio Colmenero de Ledesma berichtete 1531, dass Schokolade die Zähne säubere.³¹⁵ Henry Stubbe (1632-1676) empfahl die Schokolade bei Zahnschmerzen, auch könne sie das Zahnfleisch stärken.³¹⁶ So spannt sich der Bogen zum Heute: In mehreren Studien wurden im Kakao karieshemmende Stoffe nachgewiesen.³¹⁷

2.3.2.2.1.7 Herz, Blutgefäße und Lunge

Bereits in frühen Berichten aus der Neuen Welt wurde die Wirkung von Schokolade auf das Herz erwähnt: Beispielsweise wurde sie bei „überhitztem“ Herz empfohlen.³¹⁸ Auch Santiago Valverde Turices riet 1624, die Schokolade bei Brustleiden in großer Menge zu trinken³¹⁹ Nach der alten Lehrmeinung konnte die Schokolade das Herz beleben³²⁰ und unregelmäßigen Herzschlag auslösen.³²¹ Dem entgegengesetzt berichtete Nicolas de Blegny (1652-1722) über einen beruhigenden Effekt von Schokolade bei Herzrhythmusstörungen.³²² Auch bei „Herzschmerzen“, wahrscheinlich ähnlich unserer heutigen Angina pectoris, wurde Schokolade als Therapeutikum empfohlen.³²³ Eine neuere Studie konnte keine Wirkung auf das Herz feststellen: Es fanden sich nach dem Essen einer Tafel Schokolade elektrokardiographisch weder signifikante hämodynamische noch elektrophysiologische Effekte an den Herzen junger Probanden.³²⁴

³¹⁰ Dillinger et al. 2000, 2066S

³¹¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chokolata. 1686, 225-234

³¹² Dillinger et al. 2000, 2069S

³¹³ Graziano 1998, 136-137

³¹⁴ Mueller 1957, 70

³¹⁵ Dillinger et al. 2000, 2066S

³¹⁶ Dillinger et al. 2000, 2067S

³¹⁷ Schoeller 1969, 121

³¹⁸ Dillinger et al. 2000, 2064S

³¹⁹ Dillinger et al. 2000, 2065S

³²⁰ Graziano 1998, 132

³²¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chokolata. 1686, 225-234

³²² Dillinger et al. 2000, 2069S

³²³ Keen 2001, 438S

³²⁴ Baron et al. 1999, 372

Über die Wirkung auf Blutgefäße gab es kaum Erkenntnisse, nach einem einzelnen Bericht könne Schokolade die Venen stimulieren.³²⁵

Spanische Ärzte der sog. Neuen Welt behandelten Lungenerkrankungen wie das Asthma mit Schokolade.³²⁶ Der Ernährungsexperte Louis Lémery (1677-1743) berichtete 1704, der Kakao mildere scharfe Dämpfe, die die Lunge befallen.³²⁷ Antonio Colmenero de Ledesma schrieb, der Kakao mache süßlichen Atem und mildere Husten.³²⁸ Nach Pierre. Pomet (1658-1699)'s „A complete history of Drugs“ von 1712 könne durch Schokolade Husten und Heiserkeit gebessert werden.³²⁹ Es wurde sogar versucht, mit Schokolade Lungenentzündungen zu behandeln.³³⁰

Und nicht nur damals, auch in den letzten Jahren wurde in der Laienpresse mehrfach publiziert, dass dunkle Schokolade Hustenreiz lindern könne.³³¹

2.3.2.2.1.8 Niere und Harnsystem

Bereits Antonio Colmenero de Ledesma berichtete, dass Schokolade vermehrtes Wasserlassen provoziere und Steinleiden kurieren könne.³³² Thomas Gage (1719-1787) verwendete medizinische Schokolade mit Zimt gemischt, um dem Urin zum Fließen zu bringen. Er empfahl Schokolade bei allen Nierenleiden und mit Kälte verbundenen Krankheiten.³³³ Vielfach wurde Schokolade bei Nephrosen³³⁴ und Urinierschwächen als Diuretikum verwendet. Dies deutete bereits die spätere medizinische Anwendung von Theobromin an.

2.3.2.2.1.9 Muskelerkrankungen

Silvestre Dufour berichtete 1685 von einer Stärkung der Arme und Beine nach Schokoladengenuss.³³⁵ Später empfahl dann Carl von Linné (1707-1778) Schokolade bei Muskelerkrankungen.³³⁶

2.3.2.2.1.10 Gynäkologie

Nach Pierre Pomet (1658-1699) führe Schokolade zu Zeugung, erleichterter Geburt und mildere vaginalen Ausfluss.³³⁷

³²⁵ Graziano 1998, 135

³²⁶ Graziano 1998, 136-137

³²⁷ Graziano 1998, 132

³²⁸ Dillinger et al. 2000, 2066S

³²⁹ Graziano 1998, 135

³³⁰ Dillinger et al. 2000, 2067S

³³¹ Ärzte Zeitung 24.11.2004

³³² Dillinger et al. 2000, 2066S

³³³ Dillinger et al. 2000, 2067S

³³⁴ Graziano 1998, 133

³³⁵ Dillinger et al. 2000, 2067S

³³⁶ Dillinger et al. 2000, 2070S

³³⁷ Graziano 1998, 135

Henry Stubbe (1632-1676) berichtete, Schokolade könne das Fließen der Menstruation fördern.³³⁸ Sir Hans Sloane (1660-1753) empfahl die Schokolade gegen blutigen Ausfluss.³³⁹ Antonio Colmenero meinte sogar, Schokolade könne die Fruchtbarkeit von Frauen fördern.³⁴⁰

2.3.2.2.1.11 Wirkung auf Geist und Psyche

Schon vor 400 Jahren erfreute Schokolade die Gemüter. Heutzutage ist ihr stimmungsaufhellender Effekt sogar allgemein bekannt. Viele positive Wirkungen waren zu lesen: Schokolade vertreibe die Melancholie, halte beim Studieren nachts wach³⁴¹ und beseitige Teilnahmslosigkeit.³⁴² Sie mache Lebensgeister hurtig, verdünne Säfte und Geblüt und stärke das Haupt.³⁴³ Sie löse Wohlbefinden und gute Laune aus, wärme und fördere Aufgeschlossenheit, Freundschaft und Liebe.³⁴⁴ Sogar erhalte sie einem Prediger die Kräfte der Stimme und der Brust viel länger als sonst.³⁴⁵

In Bezug auf das Nervensystem wurden der Schokolade duale Wirkungen zugeschrieben: Zum einen sei sie stimulierender Natur, zum anderen könne sie auch beruhigen.³⁴⁶ Mit ihrer stimulierenden Natur könne sie bei Depressionen eingesetzt werden,³⁴⁷ Mit ihrer beruhigenden Natur erleichtere sie den ruhigen Schlaf.³⁴⁸ Schokolade wurde sogar zur Therapie von Krampfanfällen vorgeschlagen.³⁴⁹

Auch in den letzten Jahren wurden Wirkungen von Kakao und Schokolade erforscht: Kakao habe einen Marijuana-ähnlichen Effekt, stimuliere mild, baue Stress ab und führe zu einer harmlosen Euphorie. Es könne daraus eine milde Sucht entstehen, im englischen Sprachraum existiert bereits ein Begriff für die Süchtigen: „Chocoholics“³⁵⁰

2.3.2.2.1.12 Haut und Haare

Henry Stubbe (1632-1676) berichtete über Mischungen aus Harz und Schokolade, die bei Juckreiz oder auf Ulcera aufgetragen wurden.³⁵¹ William Hughes empfahl die Schokolade

³³⁸ Dillinger et al. 2000, 2067S

³³⁹ Graziano 1998, 136

³⁴⁰ Dillinger et al. 2000, 2066S

³⁴¹ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

³⁴² Graziano 1998, 133

³⁴³ Mueller 1957, 70

³⁴⁴ Shively et al. 1984, 151

³⁴⁵ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 222

³⁴⁶ Delzenne 2001, 120-121

³⁴⁷ Bayerischer Rundfunk 1997, 27; Coe 1997, 35

³⁴⁸ Dillinger et al. 2000, 2069S

³⁴⁹ Dillinger et al. 2000, 2065S

³⁵⁰ Kiple 2000, 640

³⁵¹ Dillinger et al. 2000, 2067S

bei Pusteln, Schwellungen und Tumoren.³⁵² Lavedan beobachtete 1796, dass die Haare bei langdauerndem Schokoladengenuss weniger schnell grau wurden.³⁵³

2.3.2.2.1.13 Wirkung als Aphrodisiakum (den Geschlechtstrieb und die Potenz steigernder Stoff)

Die Meinung, dass Kakao ein ausgezeichnetes Aphrodisiakum sei, war weit verbreitet, konnte jedoch nie nachgewiesen werden.³⁵⁴ Der Glaube an die aphrodisierende Wirkung rührte wohl daher, dass der Aztekenherrscher Montezuma immer Schokolade trank, bevor er seinen riesigen Harem betrat.³⁵⁵ Als kleine Anekdote mag gelten, dass Casanova, wie man in seinen Memoiren nachlesen kann, keine Gelegenheit versäumte, sich eine Tasse Schokolade zu Gemüte zu führen.³⁵⁶

Nach Louis Lémery (1677-1743) und Linnaeus (1707-1778) rege Schokolade die Fleischeslust an.³⁵⁷ Sie sei der Venus-Lust zuträglich.³⁵⁸ Selbst in der Preisliste einer deutschen Apotheke von 1640 wurde sie als „stimulierend“ bezeichnet.³⁵⁹

2.3.2.2.1.14 Feste Schokolade als Trägerstoff für Medikamente

In festerer Form fand entölter Kakao vielfältige Anwendung als Constituens für Pillen und Pulver.³⁶⁰ Schon im 17. Jahrhundert wurden sogenannte medizinische Schokoladen hergestellt, in die beliebige Arzneistoffe eingemischt werden konnten. (Die Schokoladentafeln wurden erst Mitte des 19. Jahrhunderts erfunden, bis dahin wurde immer Trinkschokolade verabreicht.³⁶¹) Gängige Meinung der damaligen Zeit war auch, dass die Schokolade die Wirkung der beigefügten Arzneidrogen potenzieren könne.³⁶²

Eisenschokolade (Eisenfüllung oder Eisensalze) wurde bereits Mitte des 17. Jahrhunderts erwähnt. Sie wurde vor allem bei Menstruationsbeschwerden oder Blässe (Anämie) verabreicht, aber auch als Behandlung gegen Debilität.³⁶³

Weiterhin bekannt wurden 1764 Hafermehlschokolade („Habermeelchocolate“) und 1827 Eichelschokolade als Stärkungsmittel. 1828 konnte man China-, Fleisch-, Gersten-, Salep-, Kaffee-, Isländischmoos-, Reis- und Zittwer-Schokolade zu sich nehmen. In einer späteren Abhandlung wurde auch Leguminosenmehlschokolade erwähnt.³⁶⁴ Zur Verwendung als Laxans beinhaltete die Schokolade meist abführende Stoffe wie Jalap, Magnesium und

³⁵² Dillinger et al. 2000, 2068S

³⁵³ Dillinger et al. 2000, 2067S

³⁵⁴ Menabuoni 1994, 11, Dillinger et al. 2000, 2066S

³⁵⁵ Graziano 1998, 133

³⁵⁶ Kiple 2000, 639

³⁵⁷ Coe 1997, 249

³⁵⁸ Mueller 1957, 70

³⁵⁹ Nach Shively et al. 1984, 151

³⁶⁰ Ewald 1883, 585

³⁶¹ Graziano 1998, 132

³⁶² Delzenne 2001, 120-121

³⁶³ Fincke 1936 (Beiträge... Teil II), 19

³⁶⁴ Tschirch 1900, 24

Mannitol. Quininschokolade konnte Fieber senken. Mit Kalium-Jodid versetzte Schokolade wurde gegen Struma, Lymphknotentuberkulose oder Syphilis verschrieben.³⁶⁵

Die wohl bekanntesten Arzneyschokoladen waren die „Santoninplätzchen“, die Kindern ein Mittel gegen Spulwürmer schmackhaft machte.³⁶⁶ Weitere Entwurmungsschokoladen enthielten Calomel, Zimt oder Öle.

Vor 200 Jahren war es üblich, im Rahmen der homöopathischen Therapie Arzneimittel in Schokolade einzumischen.³⁶⁷ Die speziellen homöopathischen Schokoladen enthielten teilweise jedoch kaum Kakao oder keine Kakaobutter, statt dessen wurden Reismehl oder Chicorée-Wurzel eingemischt.³⁶⁸ Die Hersteller von Taylor Brother's Dietetic Cocoa warben sogar damit, dass Kakaopulver ein essentieller Artikel für Personen sei, die unter homöopathischer Behandlung stünden, es sei leicht verdaulich, stärkend und erfrischend.³⁶⁹

Zudem versuchte man, mit Schokolade Gifte auszuleiten.³⁷⁰ Allerdings gab es auch Berichte, nach denen Schokolade zur Verabreichung von Giften beliebt war, weil das Gift durch den starken Schokoladengeschmack kaum zu schmecken war.³⁷¹

2.3.2.2.1.15 Neuere Erkenntnisse aus der Forschung

In einer Studie verminderte Kakao über eine vermehrte Ausschüttung von Prostacyklinen die Plättchenaggregation. Thrombogene Thrombozyten-Mikropartikel wurden in geringerem Ausmaß gebildet. Zudem hemmte Kakao die Ausschüttung von Plättchenaktivierenden Stoffen, wie das P-Selectin und das PAC1, sowie einen Faktor, der den IIbIIIa-Rezeptor beeinflusst.³⁷²

In einer weiteren Untersuchung wurde nach Genuss von Schokolade eine verminderte Ausschüttung von Leukotrienen gemessen. Diese stehen in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Asthma, Ischämie und Schock.

Ebenso fand sich nach Schokoladengenuss eine Hemmung des Schmerz- und Entzündungsmediators COX-2.³⁷³

In einer anderen Studie hemmte Kakao bestimmte Cytokine (z.B. Interleukin-2 ausgeschüttet von Monozyten). Somit postulierten die Autoren eine immunmodulatorische Wirkung.³⁷⁴

³⁶⁵ Graziano 1998, 138-139

³⁶⁶ Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil II 19

³⁶⁷ Brandes 1842 221

³⁶⁸ Graziano 1998, 137

³⁶⁹ Taylor Brother's original soluble Cocoa and dietetic Cocoa 1939

³⁷⁰ Dillinger et al. 2000, 2066S

³⁷¹ Coe 1997, 147-149

³⁷² Nestel 2001, 563

³⁷³ Keen 2001, 436S-439S

³⁷⁴ Delzenne 2001, 123

Erst in den letzten Jahren fand man Hinweise, dass Kakao Antioxidantien enthält, die der Entwicklung von Tumoren vorbeugen könnten.³⁷⁵ Möglicherweise beruhten die antioxidativen Eigenschaften auf den im Kakao zu 30% enthaltenen Polyphenolen wie Epicatechin, Quercetin, Isoquercetin und Catechin³⁷⁶. Die Rolle des Theobromins hierbei ist bisher jedoch nicht genau erforscht.³⁷⁷

2.3.2.2.2 Nebenwirkungen:

In der Literatur fanden sich wie folgt nur wenige Nebenwirkungen. Vor diesen war erfreulicherweise keine schwerwiegend oder lebensbedrohlich.

2.3.2.2.2.1 Magen-Darm

Die häufigsten Nebenwirkungen der Schokolade waren Verdauungsbeschwerden.³⁷⁸ Die Schokolade löse Appetitmangel aus,³⁷⁹ verursache Verstopfung,³⁸⁰ gehäuft Bauchrumoren und Flatulus.³⁸¹ Auch vor 300 Jahren war bereits bekannt, das übermässiger Genuss von Schokolade zu Adipositas führen könne.³⁸² Man könne davon auch Hämorrhoiden aquirieren,³⁸³ warnte Professor Franck de Franckenau in Wittenberg (1643-1704).³⁸⁴

Im 19. Jahrhundert forschte man gezielt nach den Ursachen von Wirkungen und Nebenwirkungen. So postulierte Jacob Moleschott (1822-1893)³⁸⁵ 1850, dass die obstipierende Wirkung allein auf die Wirkung des Theobromins zurückzuführen sei, allerdings wurde dies später z.B. von F. Fischler (1876-1957) bezweifelt.³⁸⁶ Zur Vermeidung der obstipierenden Wirkung könne laut Fischler dem Kakao inositolphosphorsaure Kalzium- und Magnesiumsalze ohne Nebenwirkungen zugefügt werden. In neueren Untersuchungen wurde Säurereflux in den Ösophagus beobachtet.³⁸⁷

2.3.2.2.2.2 Weitere Nebenwirkungen

Nach einer zeitgenössischen Abhandlung über Schokolade sei sie eine Quelle von Melancholie und Herzklopfen, täte eine Weile wohl und entzünde dann Fieber, das zum Tod führen könne.³⁸⁸ Auch Donnie Duncan (1649-1735) beklagte 1703: Im Überfluss genossen mache die Schokolade das Blut zu scharf, zu heiss, zu dünn, allzu leicht

³⁷⁵ Weisburger 2001, 23-25

³⁷⁶ Lamuela-Raventos, Fraga 2001, 834-835

³⁷⁷ Richelle et al. 2001, 3438-3442

³⁷⁸ Graziano 1998, 136-137

³⁷⁹ Coe 1997, 249

³⁸⁰ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

³⁸¹ Storey et al. 1998, 590

³⁸² Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

³⁸³ Graziano 1998, 136-137

³⁸⁴ Mueller 1957, 70

³⁸⁵ Moleschott 1850, 526

³⁸⁶ Fischler 1933, 535

³⁸⁷ Storey et al. 1998, 590

³⁸⁸ Graziano 1998, 132

entzündlich, schlecht für Sanguiniker und Choleriker.³⁸⁹ Herzrasen, ein vermehrter Schlagfluss (Puls) und Kopfschmerz wurden ebenfalls beschrieben.³⁹⁰

Peter Immanuel Hartmann (1727-1791) hielt 1771 die Schokolade sogar für ein bluteindickendes Mittel.³⁹¹

Im Übermass genossen könne Schokolade zu Verschlechterung der Denkleistung und zur Hemmung des Wachstums führen.³⁹²

Mehrmals wurde Kopfschmerz als Nebenwirkung beschrieben. Es sei ein Gefühl von „Blutandrang gegen den Kopf“, der sogar mit Sehstörungen verbunden sein könne.³⁹³ Beispielsweise zeigten sich in einem ca. 1908 von Rudolf Otto Neumann (1868-1952) durchgeführten Selbstversuch nach täglicher Einnahme von 100g Kakaopulver (entsprechend mindestens 10 Tassen Kakaogetränk) über 10 Tage Schweissausbrüche, Zittern, auffallende Blässe und ziehender Temporal- und Okzipitalschmerz.³⁹⁴ Auch in den letzten Jahren wurde wieder diskutiert, ob Schokolade Migräne und Kopfschmerzen triggern könne. In einer Doppelblindstudie von 1997³⁹⁵ konnte ein Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Als weitere seltene Nebenwirkungen fanden sich noch Akne und Karies,³⁹⁶ es wurde sogar behauptet, Schokolade begünstige die Krebsentstehung.³⁹⁷

2.3.2.2.3 Medizinische Anwendung von Kakaobutter

Die Kakaobutter diene in der Medizin häufig als Wundbehandlungsmittel oder als Trägerstoff für Medikamente. Sie enthält auch eine kleine Menge Theobromin, daher soll die Kakaobutter hier Erwähnung finden.

Zunächst einige Daten: Kakaobohnen enthalten zu 40 – 56% Kakaobutter. Die Kakaobutter setzt sich aus 24% Palmitinsäure, 35% Stearinsäure, 39% Ölsäure und 2% Linolsäure, zu einem kleinem Teil auch aus Arachidonsäure³⁹⁸, zusammen, sie schmilzt bei 30-35°C.³⁹⁹ Sie enthält 0,006% Theobromin.⁴⁰⁰

Bereits im 16.Jahrhundert wurden in der neuen Welt kakaoölgetränkte Bandagen auf Wunden gelegt, sie sollten dort eine besondere Heilkraft entfalten.⁴⁰¹

³⁸⁹ Coe 1997, 251

³⁹⁰ Mueller 1957, 70

³⁹¹ Graziano 1998, 136

³⁹² Graziano 1998, 137

³⁹³ Lickint 1938, 1545

³⁹⁴ Lickint 1938, 1546

³⁹⁵ Marcus et al. 1997, 860

³⁹⁶ Coe 1997, 35

³⁹⁷ Mueller 1957, 70

³⁹⁸ Budavari 1989 (The Merck Index)

³⁹⁹ Böhme 1968 (Deutsches Arzneibuch), 917

⁴⁰⁰ Matissek 1997, 180

⁴⁰¹ Coe 1997, 134

Oral eingenommen milderte die Kakaobutter Schmerzen bei Bronchitis oder Catarrh.⁴⁰² Ca. 1770 wurde die Kakaobutter als importierte Weltneuheit präsentiert. Sie wurde als Grundsubstanz zur Herstellung von Salben, besonders Augensalben, aber auch als Lippenpomade,⁴⁰³ Hautcreme, Seife⁴⁰⁴ oder Massage-Öl⁴⁰⁵ verwendet. Aufgetragen wurde sie bei allen Arten von Geschwüren, bei Gicht, Hautirritationen und Entzündungen (Erysipele) oder einfach nur bei trockener Haut.⁴⁰⁶ Weitere Anwendungsgebiete waren, Verbrühungen, Verbrennungen,⁴⁰⁷ Erytheme und essentieller Juckreiz.⁴⁰⁸ Heutzutage wird die Kakaobutter immer noch bei Sonnenbrand und als Beimischung zu Kosmetika verwendet, beispielsweise in Lippenstiften.⁴⁰⁹

Bereits Hippokrates (460-377 v.Chr) erwähnte die Verwendung von Kakaobutter in Form von Suppositorien. Seither wurde die Kakaobutter über Jahrhunderte als Grundlage für die Herstellung von Zäpfchen verwendet. Aufgrund eines milden Reizes auf die Darmschleimhaut wurde in vielen Fällen eine Stuhlentleerung erreicht.⁴¹⁰ Man mischte auch Wirkstoffe in die Zäpfchen, z.B. ein Mittel gegen Hämorrhoiden (Extrakt Pantjason).⁴¹¹ Ebenso beliebt war Rizinusöl gegen Oxyuren-Würmer. Analog wurde Kakaobutter als Grundlage für Vaginalsuppositorien⁴¹² oder aber als Bacilli Urethrales (Urethrazäpfchen) verwendet.⁴¹³ Bei Gehörgangsentzündungen war eine Applikation im Ohr üblich.⁴¹⁴ Als grosser Vorteil der Kakaobutter-Zäpfchen wurde betont, dass sie so gut wie nie ranzig würde und die Haltbarkeit von Kakaobutter nahezu unbegrenzt sei.⁴¹⁵

Auch oral kam die Kakaobutter zum Einsatz, z.B. wurde Kakakobutter zum Fiebersenken verwendet.⁴¹⁶ Kakaoöl helfe bei Brustschmerzen, Pleuritis, Nephritis, als Spasmolytikum⁴¹⁷ und gegen allerlei Vergiftungen.⁴¹⁸

Neuere Untersuchungen ergaben, dass die Kakaobutter aufgrund eines hohen Anteils an der gesättigten Fettsäure Stearinsäure (33% Stearinsäure, diese Fettsäure kommt bei anderen Pflanzen nur zu etwa 3% vor) weniger artherogen⁴¹⁹ sei als andere Fette.⁴²⁰

⁴⁰² Dillinger et al. 2000, 2075S

⁴⁰³ Ewald 1883, 486

⁴⁰⁴ Dechambre 1870, 359-361

⁴⁰⁵ Budavari 1989 (The Merck Index)

⁴⁰⁶ Dillinger et al. 2000, 2070S

⁴⁰⁷ Graziano 1998, 141

⁴⁰⁸ Dechambre 1870, 359-361

⁴⁰⁹ Graziano 1998, 143

⁴¹⁰ Schneider 1974, 337

⁴¹¹ List 1979, 104

⁴¹² Ewald 1883, 587

⁴¹³ Wasicky 1929, 536

⁴¹⁴ Graziano 1998, 143

⁴¹⁵ Schoeller 1969, 115

⁴¹⁶ Graziano 1998, 141

⁴¹⁷ Schneider 1974, 335

⁴¹⁸ Coe 1997, 270

⁴¹⁹ Denke 1994, 1014S-1016S

⁴²⁰ Kritchevsky 1994, 997-1001S

2.4 Zusammenfassung zum Kakao

Die Geschichte des Theobromins beginnt eigentlich mit der Geschichte des Kakaos, denn Theobromin ist ein wesentlicher Inhaltsstoff der Kakaobohne und der Kakaopflanze.

Bereits vor ihrer Entdeckung in Mittelamerika durch die Spanier waren Kakaobohnen bei den amerikanischen Völkern über mehrere tausend Jahre bekannt und geschätzt. Die Mayas beispielsweise benutzten gemahlene Kakaobohnen zur Wundbehandlung und gaben sie in Form eines Getränks bei Infektionen oder zur Stärkung. Bei den Indianern von Columbien wurde das Kakaogetränk sogar als wassertreibendes Mittel oder Herzmedikament verwendet. Dies weist darauf hin, dass die Völker indirekt schon von den Wirkungen des Theobromins wussten.

Nach dem Import und der sprunghaften Verbreitung des Kakaos in Europa blieb auch die Würdigung als Arzneimittel nicht aus. Kakao wurde zunächst im Mittelalter in das gängige Qualitäten-Modell als ein kühlendes, feuchtes Arzneimittel eingeordnet.

Später wurden empirisch Symptome und Krankheiten behandelt, Kakao fand seine Anwendung im wesentlichen als Stärkungsmittel. Spezieller diente es als Mittel für die Psyche, bei Magen-Darm-Beschwerden, bei Infektionen oder auch schon bei Herz- und Nierenerkrankungen.

Nicht zu vernachlässigen ist auch die volksmedizinische Bedeutung des Kakaos bei einem Konsum von fast 7kg Kakao pro Kopf jährlich. Eine eindeutige toxische Wirkung von Kakao bei normaler Ernährung wurde bisher erfreulicherweise nicht nachgewiesen.

3 Die Entdeckung des Wirkstoffs Theobromin

3.1 Entwicklungen in der organischen Chemie und Entdeckung des Theobromins

Die Chemie basierte im Mittelalter auf der Elementelehre von Aristoteles (384-322 v.Chr.), alle Dinge bestünden aus den 4 Elementen Feuer, Wasser, Erde und Luft. Nach ersten chemischen Versuchen wurde diese Lehre durch Paracelsus (1494-1541) noch um die Elemente Quecksilber, Schwefel und Salz erweitert. Aus diesen 7 Elementen sollten alle Stoffe der unbelebten und belebten Natur mischbar sein.⁴²¹

Was die organische Chemie betraf, war Anfang des 19. Jahrhunderts über den Aufbau und die Inhaltsstoffe von Pflanzen und Lebewesen kaum etwas bekannt. Bisher herrschte der Animismus vor, der Glaube an die Lebenskräfte von Pflanzen und Tieren, man hielt diese Lebenskräfte für stärker als chemische Affinitäten.⁴²²

Im 16. Jahrhundert lernte man, basierend auf die Schrift „De consideratione quinae essentiae“ des Franziskanerpredigers Johannes von Rupescissa (1310-nach 1365), mittels destilliertem Alkohol „Quintessenzen“ aus Kräutern und Mineralien zu extrahieren.⁴²³ Diese Quintessenzen wurden als Arzneien verabreicht.

Im 17. und 18. Jahrhundert begann eine „wissenschaftliche Revolution“. Man versuchte mittels reproduzierbarer Verfahren Aufbau und Funktion vieler in der Natur vorkommenden Stoffe zu ergründen. In der Chemie wurde beispielsweise von Robert Boyle (1627-1691) und John Dalton (1766- 1844) die Atomtheorie entwickelt oder von Friedrich August Kekulé (1829-1896)⁴²⁴ völlig neue Theorien zur chemischen Struktur aufgestellt. Ernst Georg Stahl (1660-1734) entwickelte eine Verbrennungstheorie und lernte erste Oxidations- und Reduktionsprozesse verstehen. Einen grossen Schritt voran machte die Chemie mit der Einführung des Elementbegriffs und des Periodensystems durch Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794)⁴²⁵.

Auch die Chemie der Kakaobohne stand nach ihrer Einführung aus Amerika im Interesse der Wissenschaftler. Wilhelm Homberg (1652-1715) versuchte bereits 1695 durch Auspressen, Auskochen und Destillieren⁴²⁶, den Fettanteil des Kakaos zu bestimmen, was aber mangels brauchbarer Untersuchungsmethoden zu dieser Zeit noch nicht gelang.

⁴²¹ Maldener 1998, 16

⁴²² Brock 1997, 132

⁴²³ Brock 1997, 18

⁴²⁴ Brock 1997, 86

⁴²⁵ Maldener 1998, 16

⁴²⁶ Schelenz 1904, 489

Prof. A. W. Lampadius (1772-1842) in Freiberg konnte 1828 als erster den vollen Fettgehalt der Kakaobohnen bestimmen und machte wertvolle Beobachtungen über Kakaorot.⁴²⁷ In der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts konnte man aus Kaffeebohnen mittels Bleiessig (Bleiacetat und Bleioxyd), Schwefelsäure, Magnesiumcarbonat und Alkohol Methylxanthine, zu denen auch das Theobromin gehört, extrahieren.⁴²⁸

1804 entdeckte Friedrich Sertürner (1783-1841) in der Opiumpflanze das Schmerzmittel Morphin. Man gewann aus den Erfahrungen mit Morphin das Verständnis, dass die Wirkungen von Kräutern und Arzneipflanzen auf einzelne Moleküle zurückgeführt werden konnten.⁴²⁹ Die Verwendung des Opiums als schmerzstillendes und narkotisierendes Medikament zu Beginn des 19. Jahrhunderts spornte viele Wissenschaftler dazu an, weitere Pflanzen auf ihre Inhaltsstoffe zu untersuchen.

Als weiteren wichtigen Pflanzeninhaltsstoff fand Friedrich Ferdinand Runge (1794-1867) bei chemischen Untersuchungen der Kaffeebohne 1819 den anregenden Wirkstoff Coffein.⁴³⁰

1841 beschäftigte sich der russische Chemiker Alexander Woskresensky mit dem Kakao aufgrund folgender Überlegung: „Nachdem die Anwesenheit des Caffeins in beiden [Kaffee und Tee] so verschiedenen Pflanzen einmal erkannt war, lag es sehr nahe, denselben Stoff oder wenigstens einen ähnlichen in der Cacaobohne zu suchen, deren schwach bitterer Geschmack an das Bitter des Caffeins erinnert, und die Haupteigenschaft des Caffeins, die aufregende Kraft, besitzt, welche denselben so gesucht macht.“⁴³¹

Es gelang ihm, aus der Kakaobohne einen Stoff zu isolieren,⁴³² der für viele Jahre als der wesentliche Bitterstoff im Kakao angesehen wurde.⁴³³ Er nannte diesen Stoff Theobromin.⁴³⁴

So hiess es im Archiv der Pharmazie von 1842:

„Woskresensky hat aus den Cacaobohnen einen eigenthümlichen Stoff [das Theobromin] dargestellt, indem er die Bohnen mit destilliertem Wasser digerierte, das Decoct seihete, mit Bleizucker versetzte, mit Schwefelwasserstoff die vom Niederschlage filtrirte Flüssigkeit vom Bleigehalte befreite und abdunstete wobei er ein röthlich-weisses Pulver erhielt, welches das Theobromin ist.“⁴³⁵

⁴²⁷ Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil III 25

⁴²⁸ Dragendorff 1878, 1

⁴²⁹ Locher 1989, 31

⁴³⁰ Rau 2001, 38

⁴³¹ Zitiert nach Rau 2001, 42 (zitiert aus Woskresensky 1842, 125)

⁴³² Stille 1994, 44; Bock 1920, 509

⁴³³ Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil III 24

⁴³⁴ Winterstein 1931, 213

⁴³⁵ Zitiert aus Bley 1842, 201

Woskresensky bestimmte die chemischen Eigenschaften des Pulvers und erhielt bei der Elementaranalyse folgende Resultate, berechnet auf 100 Teile: Kohlenstoff 47,21, Wasserstoff 4,53, Stickstoff 35,38, Sauerstoff 12,88. Daraufhin legte er die Summenformel des Theobromins mit $C_9H_{10}N_6O_2$ fest. Diese Formel liess vermuten, dass ihm nicht die freie Base vorlag. Die korrekte Bruttoformel $C_7H_8O_2N_4$ konnte erst K.E. Glasson 1847 aufstellen.⁴³⁶

Möglicherweise wurde das Theobromin bereits 1837 von dem Holländer Gerardus Johannes Mulder (1802-1880) und dem Deutschen Carl Jobst, die zeitgleich die Identität von Coffein und Thein erkannten, nachgewiesen, hierüber existiert allerdings keine sichere Quelle.

3.2 Kurze Biographie von Alexander Woskresensky

Alexander Abramowitsch Woskresensky (Russ: Aleksandr Abramovic Voskresenskij) wurde am 25.11.1809 in Torschok, Gouvernement Twer in Russland geboren. Er erwarb den Doktor der Physik und wurde Professor für Chemie an der Universität zu St. Petersburg. Er verfasste Arbeiten über die Einwirkungen der wasserfreien ölbildenden Gase, über die Zusammensetzung des Naphtalins und über die Zusammensetzung der Chinasäure. Er entdeckte 1838 das Chinoyl und das sogenannte Chinon. 1842 entdeckte er das Theobromin. Er schrieb Abhandlungen über die Einwirkung von Alkalien auf das Chinon und untersuchte 1945 die in Russland vorkommenden Brennstoffe des Mineralienbereichs. Er galt bis zu seinem Tode 1880 als ein bedeutender Forscher der organischen Chemie.⁴³⁷

⁴³⁶ Rau 2001, 43

⁴³⁷ Poggendorf 1970

3.3 Chemische Zusammenhänge

Namhafte Chemiker des auslaufenden 19. Jahrhunderts versuchten aufgrund der ähnlichen Summenformeln von Theobromin (Kakao), Theophyllin (Tee) und Coffein (Kaffee) deren chemische Zusammenhänge zu ergründen. Vorausgegangen waren hierzu Untersuchungen zur Harnsäure, die Carl Wilhelm Scheele (1785-1850) erstmalig in menschlichen Harn entdeckt hatte. Justus von Liebig (1803-1873) und Eilhard Mitscherlich (1794-1863) ermittelten die molekulare Summenformel der Harnsäure mit $C_5H_4N_4O_3$. Zur Konstitutionsaufklärung trug dann im wesentlichen Adolf von Baeyer (1835-1917) bei. Er fand 1864 heraus, dass die Derivate der Harnsäure aus substituierten Harnstoffen bestehen, unter denen zwischen Gliedern der Paraban- und der Alloxanreihe unterschieden werden muss. Die Verknüpfung des fünf mit dem sechsgliedrigem Heterozyklus gelang 1875 dem Würzburger Chemiker Ludwig Medicus (1847-1915).

Eine weitere verwandte Substanz stand im Interesse der Chemiker: Das Xanthin. Es wurde 1817 von Alexander J. Marcet (1770-1822) in Blasensteinen gefunden. Nach Untersuchungen von Liebig unterschied sich das Xanthin von der Harnsäure lediglich durch das Fehlen eines Sauerstoffatoms. Auch Adolf Baginsky (1843-1918) erforschte das Xanthin, er konnte es 1884 erstmals im Tee nachweisen.⁴³⁸

Adolph F.L. Strecker (1822-1871) entdeckte 1861 eine chemische Homologie zwischen Harnsäure, Xanthin, Coffein (Tri-Methyl-Xanthin) und Theobromin (Di-Methyl-Xanthin).⁴³⁹ Dabei bildete das Xanthin den Grundkörper mit dem Doppelring aus fünf und sechs Atomen. Bei der Harnsäure kam ein Sauerstoffatom hinzu, bei Coffein zusätzlich drei Methylgruppen, bei Theobromin zwei Methylgruppen und bei Theophyllin ebenfalls zwei Methylgruppen an anderen Ringatomen.⁴⁴⁰ Die mit Methylgruppen versehenen Doppelringstrukturen wurden seither auch Methylxanthine genannt.

Verbindungen mit einem Doppelring aus fünf und sechs Atomen wurden in Anlehnung an die Untersuchungen von William Prout (1785-1850) auch Purine genannt, weil aus diesen Verbindungen nach Neutralisation mit Ammoniak und darauffolgendem Eindampfen stark rot gefärbte Kristalle entstanden, die er als pupursaures Ammoniak bezeichnet hatte.⁴⁴¹

3.4 Erforschung der chemischen Konstitution von Theobromin

Die chemische Konstitution (räumliche Ausrichtung von Atomen) von Theobromin und anderen Purinderivaten wie dem Coffein⁴⁴² wurde in Grundzügen von Emil Hermann

⁴³⁸ Locher 1989, 31; Rau 2001, 44-57

⁴³⁹ Rau 2001, 49; Partington 1964, 110

⁴⁴⁰ Siehe Strukturformel Kapitel 4

⁴⁴¹ Rau 2001, 47

⁴⁴² Hartwich 1911, 266

Fischer (1852-1919) aufgeklärt.⁴⁴³ 1882 konnte er zeigen, dass Theobromin ein Dimethylxanthin ist. Das Theobromin teilte sich bei Einwirkung von Salzsäure und Kaliumchlorat (KClO_3) in einen Alloxanteil und einen Harnstoffrest mit je einer Methylgruppe. Somit konnte er die Positionen der Methylgruppen angeben.⁴⁴⁴

3.5 Herstellung von Theobromin

Nach der Entdeckung des Theobromins stand lediglich das von Alexander Woskresensky beschriebene relativ teure Extraktionsverfahren zur Herstellung von Theobromin zur Verfügung.

Johann Georg Noel Dragendorff (1836-1898) benutzte zur Theobrominherstellung 1878⁴⁴⁵ erstmals auch die Kakaoschalen, die etwa im gleichen Prozentsatz Theobromin enthalten, jedoch deutlich preisgünstiger waren.⁴⁴⁶ Zusätzlich gelang es Albert Knoll (1858-1952), einem Begründer der heutigen Knoll AG in Ludwigshafen, im Laufe der 1880er Jahre, eine technische Methode zu entwickeln Theobromin in grösseren Mengen und preisgünstiger zu gewinnen. (Ein Kilo Theobromin kostete anstatt 1800 Mark nur noch 250 Mark).⁴⁴⁷

Emil Fischer (1852-1919) konnte als erster das Theobromin synthetisch darstellen,⁴⁴⁸ er benutzte hierzu als Substrat die 3-Methylharnsäure.⁴⁴⁹

1900 fand Wilhelm Traube (1866-1942) eine Möglichkeit, Theobromin ausgehend von der Cyanessigsäure zu synthetisieren, dieses Verfahren steht bis heute in den Lehrbüchern der Chemie.⁴⁵⁰

Viele Chemiker beschäftigten sich mit Theobromin, hier noch ein kleiner Exkurs als Beispiel: Gérard (1874-1929?) experimentierte 1906 mit Theobromin und erhielt ein wunderbares undurchsichtiges Gelee mit Silbernitrat-Theobromin-Präcipitat, das wochenlang stabil blieb, ohne sich auch nur irgendwie zu verändern. Er freute sich, dass er mit so wenig Theobromin eine so grosse Menge Wasser gelieren konnte und träumte – vielleicht könnte sein Produkt einmal in der Kunst der Photographie eine Anwendung finden?⁴⁵¹ In der Realität setzte sich hier jedoch ein Abscheideverfahren von Silber durch.

⁴⁴³ Schneider 1972, 264

⁴⁴⁴ Locher 1998, 35-36

⁴⁴⁵ Rau 2001, 43

⁴⁴⁶ Dragendorff 1878, 1

⁴⁴⁷ Rau 2001, 43

⁴⁴⁸ Bock 1920, 509

⁴⁴⁹ Budavari 1989 (The Merck Index)

⁴⁵⁰ Rau 2001, 55

⁴⁵¹ Gérard 1906, 476-477

4 Theobromin und seine Derivate

Nach seiner Entdeckung wurde Theobromin in vielen Forschungsreihen und Tierversuchen (siehe Kapitel 6) auf seine Eigenschaften hin untersucht.

In der klinischen Erprobung des intravenös applizierbaren Theobromins zeigte sich vor allem eine bisher nicht gekannte entwässernde Wirkung.⁴⁵² So wurde Theobromin ab ca. 1885 bei schweren Erkrankungen wie z.B. der Herzinsuffizienz in einer Vielzahl von Kliniken eingesetzt. (siehe Kapitel 5).

Theobromin erreichte oral gegeben keine ausreichenden Wirkspiegel, daher wurde vor allem dahingehend geforscht, ein oral gut verträgliches Derivat zu finden, das in ausreichender Menge vom Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden konnte. Zunächst entwickelte die Firma Merck das Theobromin-Hydrochlorid, dies wurde gut vertragen, aber die orale Resorption war nur gering besser als die des reinen Theobromins. Die Firma Knoll entwickelte das Theobromin-Calcium, aber auch dieses erreichte keine zufriedenstellende Resorption.⁴⁵³

Der Klinkarzt Dr. Christian Gram (1853-1938) fand 1887 ein Salz, das sehr gut oral resorbiert wurde, das Theobromin-Natrio-salicylicum. Bei Testpersonen in seinem Krankenhaus konnten relevante Theobrominspiegel im Urin gemessen werden und die Harnmenge stieg wie bei intravenös gegebenem Theobromin auf das 4-5fache an.⁴⁵⁴ In seinen Studien befand er die Verbindung als ungiftig und gut verträglich. Viele häufige Krankheiten wie leichte Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen waren jetzt ambulant behandelbar. In Zusammenarbeit mit Dr. Christian Gram (1853-1938) produzierte die Firma Knoll das Theobromin-Natrium-Salicylicum unter dem Namen Diuretin in Tablettenform.⁴⁵⁵

Bisher waren Fertigpräparate die Ausnahme und nur in kleinen Stückzahlen erhältlich, üblicherweise wurden die Arzneien von Apothekern gemischt. Durch den steigenden Bedarf und die gute Verträglichkeit der oral applizierbaren Theobrominderivate entwickelte sich eine Tablettenindustrie, die es in der Form bisher nicht gegeben hatte. Die Tabletten wurden in Stückzahlen von mehreren Tausend produziert und die Firmen begannen selbstständig, immer weitere Derivate zu entwickeln und nach neuen Substanzen zu suchen. Theobromin und seine Derivate wurden zum Wirtschaftsfaktor.

⁴⁵² Rau 2001, 59

⁴⁵³ Gram 1890, 12-19

⁴⁵⁴ Gram 1890, 12-19

⁴⁵⁵ Rau 2001, 63

1897 wurde Diuretin in den USA eingeführt,⁴⁵⁶ bis 1932 lag dort die Verschreibungshäufigkeit bei 16,1 auf 10000 Einwohner.

Kurz nach Entdeckung des Theobromin-Natrium-Salicylicum wurde das Theobromin-Calcium-Salicylicum (Theocalcin) entwickelt. Es wurde von mehreren Firmen mit den Namen Theosalicin, Theocalcin oder Ca-Diuretin (Firma Knoll & Co) vertrieben.⁴⁵⁷

Im Vergleich zu Theobromin und Theobromin-Natrium-Salicylat wurde das Theobromin-Calcium-Salicylat als magenfreundlicher beschrieben.⁴⁵⁸ Aufgrund des Calcium-Anteils sollte es cardioton wirken, daher war die Hauptindikation die Herzinsuffizienz.⁴⁵⁹

1902 wurde das Theobromin-Natrium-Natrium-Aceticum, das Agurin, entwickelt. Es wurde von vielen Seiten für seine geringeren Nebenwirkungen gepriesen. Die diuretische Wirkung entsprach ungefähr der des Diuretins. Spezielle Einsatzgebiete des Agurins waren die diuretische Behandlung bei Herzfehlern, seltener auch chronische Nephritiden. (Bei akuten Nephritiden hatten Theobromin-Derivate keine Wirkung.)⁴⁶⁰ Langfristig konnte sich das Agurin jedoch nicht gegen das Diuretin durchsetzen.

1921 wurde ein neueres Derivat, das Allyl-Theobromin mit dem Theobromin verglichen. Ein Vorteil des Allyl-Theobromins war, dass es s.c. und i.m. applizierbar war, da es sich ph-neutral löste und somit keine lokalen Effekte zeigte. Allyltheobromin konnte in 1/5 der Dosierung von Theobromin bei guter Verträglichkeit gegeben werden (3mg/Tag, konnte ohne grössere Nebenwirkungen auf 1g/24Stunden gesteigert werden).⁴⁶¹ Aber auch das Allyl-theobromin erreichte niemals die Verkaufszahlen des Diuretins.

1932 wurde ein Theobromincalcium-Calciumnitrit-Gemisch namens Vasoklin von der Firma Gödecke & Co 1932 in den Handel gebracht⁴⁶². Durch den Nitrit-Anteil sollte es bei arteriellem Hypertonus und Angina pectoris verstärkt wirken.

Bei der Vielzahl der verfügbaren Methylxanthin-Diuretika versuchten mehrere Autoren diese nach ihrer Wirkung zu klassifizieren und einzuordnen. Hiermit beschäftigte sich im Besonderen der Chemiker und Kliniker Prof. Dr.Erich Meyer (1874-1927).⁴⁶³

In der folgenden Aufstellung sind Theobromin und alle seine Derivate mit ihren chemischen Eigenschaften, Wirkungen und Anwendungen im Detail aufgelistet:

⁴⁵⁶ Rau 2001, 65

⁴⁵⁷ Fülgraff 1969, 597; List 1979, 111

⁴⁵⁸ Bliss et al. 1933, 406

⁴⁵⁹ Graziano 1998, 144

⁴⁶⁰ Plavec 1904, 171-172

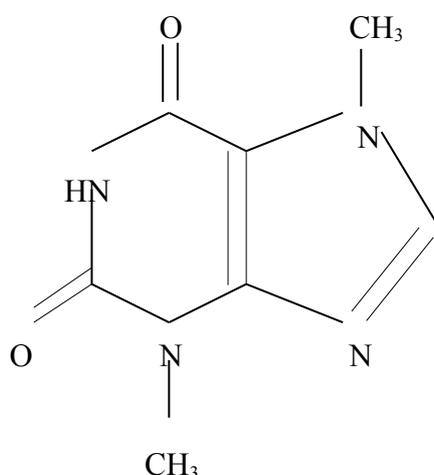
⁴⁶¹ Roch 1921, 1009-1011

⁴⁶² Roesler 1932, 484

⁴⁶³ Müller F. 1927, 1921

4.1 Theobromin ($C_7H_8N_4O_2$)

Das Theobromin gehört in die Gruppe der Methylxanthine. Das Xanthin besteht aus einem Ring mit 6 Kohlenstoff-Atomen und einem Ring mit 5 Kohlenstoff-Atomen mit jeweils 2 Stickstoffatomen (siehe Strukturformel unten). Auch Coffein und Theophyllin gehören zu der Gruppe der Methylxanthine und werden hier aufgrund ihrer chemischen Verwandtschaft mehrmals erwähnt. Theobromin kann man durch Abspaltung einer Methylseitengruppe aus Coffein (Trimethylxanthin) herstellen, Theophyllin hat zwei Methylgruppen an anderen Stickstoffatomen.⁴⁶⁴



Theobromin hat mehrere analoge Namen: 3,7-Dihydro-3,7-dimethyl(1H)-purin-2,6(1H,3H)-dion, 3,7-Dimethylpurindion-(2,6), 3,7-Dimethylxanthin.

Als Handelsnamen waren bekannt: Santhéose⁴⁶⁵, Theosal, Diurobromin⁴⁶⁶, Théosalvose, Theosten, Thesal⁴⁶⁷, Théostène⁴⁶⁸, Theobrominium, Theominal, Theoguardenal, Théoxalvose, Seominal, Riddospas, Riddovydrin⁴⁶⁹.

Theobromin schmilzt etwa bei 350°C ⁴⁷⁰, sublimiert etwa bei 220° ⁴⁷¹- 290°C .⁴⁷² Theobromin agiert als schwache Base ($\text{pK}_b=13,9$) und als schwache Säure ($\text{pK}_s= 10,05$).⁴⁷³ Mit Ammoniak ergibt sich eine typische Rotfärbung,⁴⁷⁴ mit Kalium-Iodobismuthat eine Orange-

⁴⁶⁴ Littré 1858,

⁴⁶⁵ Richter 1989, 903

⁴⁶⁶ Elks 1990, 1178

⁴⁶⁷ Bruchhausen 1994, 847

⁴⁶⁸ Negwer 1994, 181

⁴⁶⁹ IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans 1991, 421

⁴⁷⁰ List 1979, 107

⁴⁷¹ Lang 1953, 830

⁴⁷² Elks 1990, 1178

⁴⁷³ Böhme 1968 (Deutsches Arzneibuch), 1447

⁴⁷⁴ Pommerehne 1898, 109

bis Braunfärbung.⁴⁷⁵ Es kristallisiert in Form feiner farbloser Nadeln,⁴⁷⁶ die bitter schmecken.⁴⁷⁷ Es löst sich in Chloralkoholat.⁴⁷⁸

Der Dosierungsbereich als Diuretikum liegt bei 300 –600mg, die Tagesmaximaldosis bei 3g.⁴⁷⁹ 300-600 mg Theobromin entsprechen ca. 150-300 Tassen Tee, 60-100g dunkler Schokolade oder 170-340g Milkschokolade.⁴⁸⁰ Bei Kindern rechnet man 100mg pro Jahr des Lebensalters, man kann aber ohne Gefahr bis auf 200 mg pro Jahr Lebensalter steigern.⁴⁸¹ Die 50% lethale Dosis (LD₅₀) für Theobromin beträgt beim Menschen ca. 950mg/kg.

Im Magen-Darm-Trakt wird Theobromin aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit nur zu 0,1% aufgenommen.⁴⁸² Methylxanthine wie das Theobromin werden jedoch schnell oral, rektal und parenteral absorbiert.⁴⁸³

4.2 Theobromin-Hydrochlorid

Das reine Theobromin-Salzmischung, hergestellt von der Firma Merck, wurde schlecht resorbiert und hatte daher eine nur geringe orale Wirkung.⁴⁸⁴ Es kam klinisch nicht zur Anwendung.

4.3 Theobromin-Calcium-Salze

(Calcium-Desal, Calcium-Diuretin, Calcium-Endiural, Calcium-Theobromsal, Calcotheobromin, Caltheocor, Caltheon, Calthocin, Diucalcin, Diural, Diuthein, Salthein, Theobrocal, Theocal, Theocalcin, Theodural, Theosalicinum, Theosalin, Theosol⁴⁸⁵).

Die wichtigsten Gruppen sind dabei die Theobromin-Calcium-Präparate und die Theobromin-Calcium-Salicylate.

4.3.1 Theobromin-Calcium

Die Idee dieser Präparate war, dass die gleichzeitige oder vorherige Gabe von Calcium die Wirkung der Xanthine verstärken oder verlängern sollte.⁴⁸⁶ Jedoch fand sich keine klinische Verwendung, da mit dem Theobromin-Calcium-Gemisch der Firma Knoll bei klinischer Beobachtung 1890 keine wesentliche orale Wirkung festgestellt werden konnte.⁴⁸⁷

⁴⁷⁵ Malmy 1921, 90-91

⁴⁷⁶ Budavari 1989 (The Merck Index)

⁴⁷⁷ Neumüller 1988, 4211

⁴⁷⁸ Kreutz 1908, 580

⁴⁷⁹ List 1979, 107

⁴⁸⁰ Matissek 1997, 182

⁴⁸¹ Amar 1909, 11

⁴⁸² Goodman 1965, 361

⁴⁸³ Harkins et al. 1998, 11

⁴⁸⁴ Gram 1890, 12

⁴⁸⁵ Negwer 1994, 181

⁴⁸⁶ Fülgraff 1969, 603

⁴⁸⁷ Gram 1890, 12

4.3.2 Theobromin-Calcium-Salicylat

(Theosalicin, Theocalcin, Ca-Diuretin)

Theobromin-Calcium-Salicylat (45-49% Theobromin, 10-11% Calcium, 36% Salicylat) mit den Namen Theosalicin, Theocalcin oder Ca-Diuretin der Firma Knoll & Co.⁴⁸⁸, wurden wie Theobromin schwach diuretische sowie cardiotone Wirkungen zugeschrieben.⁴⁸⁹ Hauptsächlich wurde es als Diuretikum verwendet, die wichtigsten Nebenwirkungen in höherer Dosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.⁴⁹⁰ Die empfohlene Einzeldosis betrug 0,5-1g, die Tagesmaximaldosis 6g.⁴⁹¹ Im Vergleich zu Theobromin und Theobromin-Natrium-Salicylat wurde das Theobromin-Calcium-Salicylat als weniger magenschädlich beschrieben.⁴⁹² Die Wirkung bei Herzinsuffizienz war je nach Ätiologie unterschiedlich.⁴⁹³ Bei Herzinsuffizienz aufgrund Arteriosklerose wirkte es sehr gut, bei rheumatischer Genese und syphilitischer Genese nur teilweise. Im Vergleich zu Diuretin und Digitalis wirkte das Theocalcin deutlich besser.⁴⁹⁴ Es wurde in Amerika ca. 5mal auf 10.000 Einwohner verschrieben, die Hauptindikation war Herzinsuffizienz.⁴⁹⁵

4.3.3 Komplex aus Theobromin-Calcium und Calciumnitrit

(Vasoklin)

1932 wurde ein Theobromincalcium-Calciumnitrit-Gemisch namens Vasoklin von der Firma Gödecke & Co 1932 in den Handel gebracht⁴⁹⁶. Die Haupt-Anwendungsgebiete waren arterieller Hypertonus, Angina pectoris und periphere arterielle Verschlusskrankheit, jedoch ist fraglich, welcher Wirkanteil dem Theobromin-Calcium und welcher Wirkanteil dem Calcium-Nitrit zukommt. Bei der Blutdruckbehandlung zeigte sich bei diesem Mischpräparat ein langsames Einsetzen und eine längere Blutdrucksenkung im Vergleich zu Theobromin oder Nitrit alleine⁴⁹⁷.

Die Blutdrucksenkung betrug durchschnittlich 40-50 mmHg bei essentieller Hypertonie, Renale Hypertonie war nicht behandelbar. Angina pectoris besserte sich nach Gabe von Vasoklin schnell. Als Nebenwirkung wurden Kopfschmerz und Schwindel beschrieben. Der chemische Vorteil des Vasoklins zeigte sich darin, dass bei der Diurese keine Mehrbelastung des Organismus mit Na (wie bei Theobromin-Natrium-Salzen) auftrat,

⁴⁸⁸ Fülgraff 1969, 597

⁴⁸⁹ Richter 1989, 903

⁴⁹⁰ Bruchhausen 1994, 850

⁴⁹¹ List 1979, 111

⁴⁹² Bliss et al. 1933, 406

⁴⁹³ Stewart 1930, 389-417

⁴⁹⁴ Stewart 1930, 389-417

⁴⁹⁵ Graziano 1998, 144

⁴⁹⁶ Roesler 1932, 484

⁴⁹⁷ Roesler 1932, 484

ausserdem wurde durch diesen Komplex eine gute Löslichkeit und eine langsamere Entfaltung der Nitrit-Wirkung erreicht.⁴⁹⁸

4.3.4 Theobromin-Calcium-Gluconat

Theobromin-Calcium-Gluconat wurde zur Behandlung der leichteren Formen der Herzinsuffizienz empfohlen.

Hierbei traten als wenige Nebenwirkungen Benommenheit sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Bei leichten Fällen von Herzinsuffizienz profitierten in Studien alle Patienten, bei schwereren Fällen hatte das Theobromin-Calcium-Gluconat keinen wesentlichen Effekt mehr. Es zeigte sich jedoch in Kombination mit Quecksilberdiuretika ein potenziertes diuretischer Effekt. Auch milde Formen der Angina pectoris konnten nach Studienergebnissen mit Theobromin-Calcium-Gluconat behandelt werden.⁴⁹⁹

4.3.5 Mischungen aus Theobromin-Calcium-Salicylat und Theophyllin

(Spasmopurin, Infobrone)

Mischungen aus Theobromin-Calcium-Salicylat und Theophyllin wurden vor allem zur Asthma-Therapie verwendet. Der antiasthmatische Effekt trat schnell ein und konnte unter konsequenter Einnahme auf Dauer gehalten werden. Es gab als Präparat das Spasmopurin (1/3 Theobromin und 2/3 Theophyllin⁵⁰⁰) in Form von Kapseln oder Suppositorien, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern. Leider hatte dieses Präparat einen sehr schlechten Geschmack, so dass Kinder es kaum einnahmen. Als Alternative gab es ab 1932 das Infobrone, eine Kautablette mit gutem Geschmack und geringen Nebenwirkungen (leichte Darmkoliken, Übelkeit und Erbrechen). Als Alternative konnten auch die Pulver von Theobromin-Calcium-Salicylat und Theophyllin mit etwas Honig vermischt gegeben werden.⁵⁰¹

4.4 Theobromin-Salicyl-Salze

4.4.1 Theobromin-Natrium-Salicylat

(Diuretin, Theobromsal⁵⁰², Themisal, Uretin, Eudiural, Hidrosal, Salnabrom, Teosal, Theobrosal, Theodore, Theonasal, Theolyth⁵⁰³ Theosan, Xantimetten⁵⁰⁴)

Theobromin-Natrium-Salicylat wurde erstmals 1887 von Dr. Christian Gram (1853-1938) in Kopenhagen hergestellt und zeigte als Nebenwirkung lediglich Erbrechen in seltenen Fällen.⁵⁰⁵ Im deutschen Arzneimittelbuch von 1910 wurde Diuretin als weisses,

⁴⁹⁸ Büttner et al., 1197

⁴⁹⁹ Tarka 1982, 293

⁵⁰⁰ Locher 1989, 97

⁵⁰¹ Herlitz 1932, 204-205

⁵⁰² Richter 1989, 903

⁵⁰³ Rau 2001, 72

⁵⁰⁴ Negwer 1994, 181

⁵⁰⁵ Gram 1890, 11

geruchloses, süßsalziges, zugleich etwas laugenhaft schmeckendes Pulver beschrieben. Es wirkte alkalisch, es gab aber auch eine neutral wirkende Form.⁵⁰⁶ Diuretin bestand aus 49,7% Theobromin und 44,2% Salicylat.⁵⁰⁷

Als grösste Einzelgabe wurde 1g und als Tageshöchstdosis 6g empfohlen.⁵⁰⁸ Als Toxizitätsgrenze galt 1g/kg Körpergewicht.⁵⁰⁹ Die durchschnittliche Wirkdauer betrug 7,3 Tage.⁵¹⁰

Die Wirkung entsprach im wesentlichen dem des reinen Theobromins. Als Nebenwirkungen waren neben Beschwerden im Magen-Darm-Bereich Blutdruckerhöhung, Herzrhythmusstörungen, Kopfschmerzen, Zyanose, Schwindel⁵¹¹ und selten Kollapsneigung bekannt.⁵¹²

Diuretin wurde vor allem als Diuretikum eingesetzt.⁵¹³ Vom Standpunkt der Urinausscheidung betrug die beste Dosis 50mg/kg KG, sollte möglichst viel Harnsäure ausgeschieden werden, so wurde 100mg/kg KG empfohlen.

Das Diuretin war sehr verbreitet⁵¹⁴, von 1895 bis 1932 war das Diuretin das am meisten verwandte Theobrominderivat in Amerika, wohl auch in Europa. Es wurde 1932 in Amerika auf 10000 Einwohner 16,1 mal verschrieben, das Theobromin-Calcium-Salicylat wurde dagegen höchstens 5,4mal verschrieben.⁵¹⁵ Diuretin war insgesamt fast 70 Jahre lang auf dem Markt.⁵¹⁶

4.4.2 Theobromin-Salicylat

Seltener wurde das Theobromin-Salicylat verwendet, vor allem als Diuretikum.

4.4.3 Jod-Calcium-Theobromin-Salicylat

Von Ashkanazy (geb.1865) wurde ein Jod-Calcium-Diuretin-Präparat in der Zusammenarbeit mit der Firma Knoll & Co. eingeführt. Die Wirkung des Jods sollte die Wirkung des Diuretins bei Hypertonie, Angina pectoris, chronisch cardialer Dyspnoe und Asthma bronchiale noch steigern.⁵¹⁷

4.4.4 Rhodan-Calcium-Theobromin-Salicylat

Es gab wenige Berichte zur Behandlung des Bluthochdruckes mit dem Kombinationspräparat Rhodan-Kalcium-Diuretin: Man konnte eine klinische

⁵⁰⁶ Vieth 1929, 13ff

⁵⁰⁷ Le Gallen 1912, 29

⁵⁰⁸ Deutsches Arzneibuch 1910, 513-514, Gram 1890, 19

⁵⁰⁹ Tanaka 1936, 266

⁵¹⁰ Bliss et al. 1933, 409

⁵¹¹ Gram 1890, 19

⁵¹² Le Gallen 1912, 30

⁵¹³ Schneider 1969, 209

⁵¹⁴ Issekutz, 319

⁵¹⁵ Graziano 1998, 144

⁵¹⁶ Rau 2001, 64

⁵¹⁷ Hofstätter 1929, 1354

Blutdrucksenkung von durchschnittlich 40–50mmHg bei längerer Anwendung erreichen. Indikationen waren blutdruckbedingten Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Kongestionen und Ohrensausen; Nebenwirkungen traten nicht auf, wenn man die Tablette nach dem Essen einnahm. Dosierung: 1.Woche: 3xtgl. eine Tablette, 2.-3.Woche: 2xtgl. eine Tablette, ab der 4.Woche: 1xtgl eine Tablette.⁵¹⁸

4.5 Theobromin-Essigsäure-Verbindungen

4.5.1 Theobromin-Essigsäure

(2,3,6,7-Tetrahydro-3,7-Dimethyl-2,6-Dioxo-1H-Purin-1-Essigsäure, Acetyl-Theobromin)

Bei der Theobromin-Essigsäure ist das Theobromin an seinem Stickstoff in Position 1 an ein Essigsäuremolekül gebunden. Sie wurde aus Theobromin-Natrium und Chloressigsäure hergestellt. Hierdurch war sie gut wasserlöslich. Sie wirkte verzögert, aber stärker diuretisch als Theobromin oder Diuretin.⁵¹⁹ Sie bewirkte einen verstärkten Herzschlag und eine Pulssteigerung um das 1,5fache. Das Acetyl-Theobromin durfte jedoch nicht an die Luft kommen, sonst spaltete sich Essigsäure ab und es konnte als Arzneimittel nicht mehr verwendet werden.⁵²⁰

Sie war klinisch⁵²¹ hauptsächlich als Bronchodilatator im Gebrauch,⁵²² wurde jedoch nur wenig bekannt.⁵²³

4.5.2 Theobromin-Natrium-Natrium-Aceticum,

(Theobromin-Natrium-Acetat, Acetarine, Agurin⁵²⁴, Azurin, Diugrandine, Tecarine, Theosophen, Thesodate⁵²⁵)

Das Theobromin-Natrium-Natrium-Aceticum wurde unter dem Namen Agurin zuerst ca. 1901 von E. Impens synthetisiert und 1903 von der Firma Bayer&Co. in Elberfeld in den Handel gebracht.⁵²⁶ Das Theobromin-Na-Acetat (60% Theobromin) wurde als Diuretikum benutzt, die Wirkung entsprach ungefähr der des Diuretins. Theobromin-Na-Acetat zeigte als Nebenwirkung Magenbeschwerden⁵²⁷ und Kopfschmerzen, in seltenen Fällen Erbrechen. Es hatte einen üblen Geschmack. Eine Cystitis konnte sich durch Alkalisierung des Harns verschlimmern.⁵²⁸ Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit berichteten über diverse Gefühlssensationen wie Kribbelparästhesien oder Brennen.⁵²⁹

⁵¹⁸ Hoffmann 1929, 540f

⁵¹⁹ Freifeld 1917, 16

⁵²⁰ Vieth 1925, 13-26

⁵²¹ Taugner 1956, 608, Freifeld 1917, 3

⁵²² Budavari 1989 (The Merck Index)

⁵²³ Taugner 1956, 608

⁵²⁴ Issekutz, 319

⁵²⁵ Negwer 1994, 181

⁵²⁶ Plavec 1904, 171

⁵²⁷ Scupham 1934, 688

⁵²⁸ Plavec 1904, 171

⁵²⁹ Scupham 1934, 689

Das Präparat fand jedoch (abgesehen von einem Boom 1902-ca.1906) keine weite Verbreitung.⁵³⁰ Die Einzeldosis war 0,4-1g, die maximale Tagesdosis 4g.⁵³¹

4.6 Theobromin-Natrium –Benzoikum⁵³²

Das Theobromin-Benzoat wurde von Hans Christian Gram (1853-1938), dem Hersteller des Diuretics im Falle einer Unverträglichkeit des Diuretics (gastrointestinale und cerebralen Nebenwirkungen) empfohlen.⁵³³

Das Theobromin-Natrium-Benzoat entsprach in seiner Wirkung und Anwendung dem Theobromin, daher sei auf den obigen Abschnitt verwiesen.⁵³⁴ Dosierung 0,5g.⁵³⁵

4.7 Anisat von Natrium-Theobromin

(Anisotheobromine)

Ein Anisat von Natrium-Theobromin wurde 1912 erwähnt, es fand jedoch keine klinische Anwendung.⁵³⁶

4.8 Barium-Theobromin-Natrium-Salicylat

(Barutin)

Das Präparat bestand aus 9,5% Barium und 25,5% Theobromin. Die diuretische Wirkung von Barium addierte sich noch zu der des Theobromins hinzu, allerdings konnte die Mischung wegen der Toxizität des Bariums nur in niedrigen Dosen von 0,2 bis 0,5g gegeben werden. Die Wirkung dieser niedrigen Dosis war gering.⁵³⁷

4.9 Lactat-Natrium-Theobromin

(Theolactin⁵³⁸)

Auch das Theolactin entsprach in seiner Wirkung im Wesentlichen dem Theobromin. Es wurde in der Dosis 1-24g gegeben, fand aber kaum Anwendung.⁵³⁹

4.10 Lithium-Theobromin-Verbindungen

(Theobromose, Uropherin)

4.10.1 Lithium-Theobromin

1906 wurde ein neues, wasserlösliches Theobromin - das Lithium-Theobromin entdeckt. Chemisch war ein Wasserstoffatom des Theobromins durch ein Lithium-Atom ersetzt. Das

⁵³⁰ Bruchhausen 1994, 850

⁵³¹ List 1979, 112

⁵³² Hunnius 1966, 688

⁵³³ Plavec 1904, 169

⁵³⁴ Bruchhausen 1994, 851

⁵³⁵ List 1979, 112

⁵³⁶ Le Gallen 1912, 30

⁵³⁷ Le Gallen 1912, 30

⁵³⁸ Issekutz , 319

⁵³⁹ Le Gallen 1912, 30

Medikament kristallisierte in feinen, seidigen Nadeln und löste sich in der Hälfte seines Gewichts an Wasser auf. Erfahrungsgemäss musste man die vier- bis fünffache Menge Theobromin verwenden, um die gleiche Wirkung zu erhalten wie mit Lithium-Theobromin, es konnte auch adjuvant zur Theobromin-Therapie eingesetzt werden.⁵⁴⁰

Lithium war nur bei sehr wenigen Fällen kontraindiziert, so ergab sich theoretisch für Lithium-Theobromin ein breites Anwendungsgebiet, praktisch aber fand das Präparat keine weite Verbreitung.

4.10.2 Theobromin-Lithium-Salicylat

Es wurde auch berichtet, dass Christian Gram, der Erfinder des Diuretins, ein Lithium-Theobromin-Präparat (Uropherin) herstellte. Die Wirkung dieses Präparates war dabei um 20% grösser als die Wirkung von Diuretin.⁵⁴¹

Theobromin-Lithium-Salicylat (Uropherin) war in seiner Zusammensetzung und seinen Eigenschaften dem Theobromin ähnlich.⁵⁴² Die empfohlene Dosierung betrug 0,15 bis 0,6g.⁵⁴³

Auch dieses Theobromin-Lithium-Präparat wurde nur selten klinisch verwendet.

4.11 Allyl-Theobromin

(Théobryl)

Das Allyl-Theobromin erhielt man aus dem Theobromin indem man an den Stickstoff an Position 1 eine C₃H₅-Gruppe anhängte. Im Gegensatz zum Theobromin war das Allyl-Theobromin pH-neutral löslich und konnte i.m. und s.c. injiziert werden. Allyltheobromin hatte nach Berichten die gleiche Wirkung wie die fünffache Menge Theobromin, es konnte niedriger dosiert werden und wurde daher besser toleriert. Die Diurese war schnell und stark, selten wurde eine Toleranzbildung (nach 4-5 Dosen täglich hintereinander⁵⁴⁴) gefunden. Die Dosierung betrug 3mg/Tag, bei Injektion 4mg, man konnte die Dosis auch bis 1g/24 Stunden steigern. Die Nebenwirkungen waren im Bereich des Verdauungsapparates Übelkeit, Erbrechen und Inappetenz, im Bereich des Nervensystems lediglich Schlaflosigkeit.⁵⁴⁵

4.12 Theobromin-Natrium-Citrat

(Urocitral)

Die Dosis betrug 1 g, es wurde jedoch selten klinisch verwendet.⁵⁴⁶

⁵⁴⁰ Dumesnil 1906, 326-328

⁵⁴¹ Plavec 1904, 196

⁵⁴² Le Gallen 1912, 30

⁵⁴³ Le Gallen 1912, 31

⁵⁴⁴ Rémond et al 1921, 480-482

⁵⁴⁵ Roch 1921, 1009-1011

⁵⁴⁶ Le Gallen 1912, 31

4.13 Theobromin-Natrium-Formicat-Salz

(Thephorin⁵⁴⁷)

Das um 1905 entwickelte Thephorin diente ebenfalls als Diuretikum, wurde klinisch aber nicht angewendet.

4.14 Theobromin-Magnesium-Oleat

(Theomagnol, Perskleran⁵⁴⁸)

Das Theobromin-Magnesiumoleat Theomagnol wurde von den Nordmark-Werken Hamburg und der Arzneimittelfabrik Ebewe in Unterach a.A. in Österreich hergestellt.⁵⁴⁹ Die Dosis betrug 0,6 g tgl.. Theobromin-Magnesium-Oleat wurde als Diuretikum und zur cardiotonen Wirkung verwendet.⁵⁵⁰ Desweiteren wurde festgestellt, dass Theobromin-Magnesium-Oleat Cholesterin senkt⁵⁵¹ und die Atherogenese hemmt, ein Wirkmechanismus war hier jedoch nicht bekannt.⁵⁵² Es wurde zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit⁵⁵³ und zur Blutdrucksenkung eingesetzt. Bei Patienten mit Demenz, depressiver Symptomatik sowie bei älteren Patienten mit Allgemeinsymptomen wie Kopfschmerzen, Druck im Kopf und Schwindel zeigte sich in wenigen Studien eine deutliche Symptombesserung.⁵⁵⁴

4.15 1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin

1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin war von seiner Wirkstärke stärker als Theobromin.⁵⁵⁵ Die Dosierung betrug 200-600 mg. Nach einzelnen Berichten sollte es coronardilatierend wirken und die Gehirndurchblutung fördern. Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit und im Vergleich zu anderen gängigen Purin-Diuretika eher geringen Wirkung fand es kaum Anwendung.⁵⁵⁶

4.16 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin

(Cordabromin⁵⁵⁷)

Ähnlich wie das 1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin war auch 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin ein stärker wirksames Diuretikum als Theobromin. Es wurde in der Dosierung 200-400mg verwendet. Beide Präparate wurden jedoch von Ärzten kaum mehr verschrieben, da sie ca.

⁵⁴⁷ Issekutz , 319

⁵⁴⁸ Vedrilla et al. 1957, 830

⁵⁴⁹ Schinko 1958, 175

⁵⁵⁰ Richter 1989, 903

⁵⁵¹ Schinko 1958, 175-179

⁵⁵² Tarka 1982, 293

⁵⁵³ Jantsch 1956, 785-787

⁵⁵⁴ Schinko 1958, 175-179

⁵⁵⁵ Issekutz , 319

⁵⁵⁶ Taugner et al. 1956, 603

⁵⁵⁷ Bach 1956, 1641, Warenzeichen der Firma Chemiewerk Homburg AG, Frankfurt

1940 auf den Markt kamen, als die Quecksilberdiuretika bereits auf dem Vormarsch waren.⁵⁵⁸

1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin führte im Tierversuch zu einer Verbesserung der koronar- und cerebralen Durchblutung und zu einer Bronchodilatation.⁵⁵⁹ Am Herzen kam es zu einer verstärkten Herzkontraktion und zu einer Verminderung des Lungenstrombahnwiderstandes.⁵⁶⁰

Klinisch wurde es bei Herzinsuffizienz, Angina pectoris,⁵⁶¹ bei Bronchospasmus, bei oligurischer hypertensiver Nephropathie, hypertensiv bedingten Cephalgien, Angiospasmen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit Stadium II⁵⁶² eingesetzt.

Als Nebenwirkungen fanden sich lediglich geringe Magenbeschwerden.⁵⁶³

4.17 1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin

1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin senkte im Tierversuch den Blutdruck durchschnittlich um 5mmHg und bewirkte eine Herzfrequenzzunahme von 10-20/min. Es wirkte coronardilatierend, cerebral durchblutungssteigernd und leicht bronchospasmolytisch. Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit und geringen Wirkstärke fand es keine klinische Anwendung.⁵⁶⁴

4.18 1-(Diäthyl-Amino-Äthyl)-Theobromin

Die Wirkungen dieses Präparates waren im Tierversuch eine starke coronardilatierende Wirkung, eine cerebral durchblutungssteigernde und eine gute bronchodilatierende Wirkung.

Als Nebenwirkung zeigten sich im Tierversuch jedoch besondere zentral erregende Eigenschaften, eine niedrige cerebrale Krampfschwelle und zentrale Blutdruckreaktionen. Erstaunlicherweise war die Toxizität mit 815 mg/kg KG jedoch geringer als die von Theobromin (687mg/kg KG).

Bei geringer Löslichkeit, inkonstanter Kreislaufwirkung und unerwünschten cerebralen Wirkungen wurde dieses Präparat nicht klinisch eingesetzt.⁵⁶⁵

4.19 Polymethylen-Bis-Ethyl-Theobromin

Dieses chemisch erzeugte Derivat hat in der Mitte eine Kette von Methylengruppen, die auf beiden Seiten mit jeweils einem Theobromin-Molekül abgeschlossen ist. Die Wirkungen

⁵⁵⁸ Issekutz, 319

⁵⁵⁹ Taugner et al. 1956, 603

⁵⁶⁰ Uhlenbroock et al 1959, 232

⁵⁶¹ Bach 1956, 1641-1642; Fancini, P, 3665

⁵⁶² Guagliano et al. 1959, 3819

⁵⁶³ Benedetti et al. 1959, 3705-3708

⁵⁶⁴ Taugner et al. 1956, 603

⁵⁶⁵ Taugner et al. 1956, 604

entsprechen ungefähr dem des Theobromins. Dieses Derivat wurde nicht therapeutisch eingesetzt, nachdem sich in Tierversuchen bereits bei niedrigen Dosen (ab 9mg/kg KG) eine toxische curariforme Wirkung zeigte. Es kam zu Atemnot und Krämpfen, die toxische Wirkung war durch Neostigmin antagonisierbar.⁵⁶⁶

4.20 1-Diäthylaminoäthyl-3.7-Dimethyl-Xanthin-Bromäthylat und 1-Diäthyl-aminoäthyl-3.7-Diäthyl-Xanthin-Bromäthylat

(Barokaton)

Das 1-Diäthylaminoäthyl-3.7-Dimethyl-Xanthin-Bromäthylat führte im Tierversuch zu verbesserter Durchblutung von Koranarien und peripheren Gefäßen bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch am Herzen.⁵⁶⁷ Es war im Tierversuch mit Mäusen und Kaninchen toxisch durch Atemdepression und führte zu einer kurzzeitigen neuromuskulären Blockade.⁵⁶⁸

Klinisch wurde es bei Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, Angina pectoris, Bronchospasmus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit verwendet. In einzelnen Studien wurde auch über die Besserung von Symptomen bei zerebraler Gefässsklerose, bei apoplektischen Insulten und Encephalomalazien berichtet.⁵⁶⁹

Als Nebenwirkungen wurden beschrieben: Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen und Vergesslichkeit. Bei zu rascher i.v.- oder i.m.-Injektion traten kurzer Schwindel, Augenflimmern und Kopfdruck auf, daher wurde eine Verdünnung mit NaCl empfohlen.⁵⁷⁰

1-Diäthylaminoäthyl-3.7-Dimethyl-Xanthin-Bromäthylat wurde 2-8mal tgl. in der Dosis 0,15g gegeben.⁵⁷¹

4.21 Nitro-Theobromin

Bei diesem Kombinationspräparat erhielt man eine stärkere Diurese als beim Theobromin alleine, die Wirkstärke ähnelte ungefähr dem Acetyl-Theobromin. Als Nebenwirkung trat jedoch eine Nierenreizung mit Albuminurie auf.⁵⁷²

⁵⁶⁶ Morin 1958, 273-274

⁵⁶⁷ Grabner 1956, 264

⁵⁶⁸ Häusler 1954, 500-501

⁵⁶⁹ Grabner 1956, 263-265

⁵⁷⁰ Grabner 1956, 263-265

⁵⁷¹ Häusler 1954, 500

⁵⁷² Vieth 1929, 26

4.22 Quecksilber-Theobromin-Salze

(Merpurate⁵⁷³, Mercurital⁵⁷⁴)

Ca. ab 1950 kamen die Quecksilber-Diuretika zur Anwendung. Es wurden auch Kombinationen von Quecksilber-Diuretika und Methylxanthinen versucht wie das Merpurate oder das Mercurital.

4.22.1 Calcium-N-(Beta-Methoxy-Gamma-Mercuri-Propyl)-2-Pyridone-5-Carboxylate- Calcium-Theobromin

(Merpurate)

Merpurate ist ein kristallienes, hydriertes Doppelsalz aus Calcium-N-(Beta-Methoxy-Gamma-Mercuri-Propyl)-2-Pyridon-5-Carboxylat (45,6%) und Calcium-Theobromin (39,3%), Dieses oral applizierbare Diuretikum hatte eine starke diuretische Wirkung bei Quecksilber-Dosen von 45-160 mg Quecksilber pro Tag. Es traten nur geringgradige gastrointestinale Nebenwirkungen wie vage Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall und Anorexie auf.⁵⁷⁵ Merpurate wurde aufgrund eher geringer Nebenwirkungen als ein sicheres Medikament angesehen.⁵⁷⁶

4.22.2 Mersalylsäure-Theobromin-Calcium

(Mercurital)

Mercurital ist ein ähnliches Präparat aus Mersalylsäure und Theobromin-Calcium, es wirkte effektiv bei Herzinsuffizienz, jedoch traten Zahnfleischschmerzen, Stomatitis und selten Zahnfleischinfektionen auf, gelegentlich auch Bauchkrämpfe und Diarrhoen.⁵⁷⁷

4.23 Kombinationspräparat Rauwolfia-Digitalis-Theobromin

(Dirautheon)

Dieses Präparat enthielt 1mg Rauwolfia (Reserpinwirkung), 0,03 mg Digitoxin und 125mg Theobromin-Na-Salicylicum. Die übliche Dosierung betrug 2-3 Tbl. tgl..⁵⁷⁸

Es wurde vor allem zur Therapie des arteriellen Hypertonus und der hypertensiven Herzerkrankung eingesetzt. Es kam als Nebenwirkung zu einer leichten Sedierung und geringen gastrointestinalen Beschwerden.⁵⁷⁹

⁵⁷³ Kaufman et al.1955, 52

⁵⁷⁴ Stroud et al 1950, 953

⁵⁷⁵ Kaufman et al.1955, 52-59

⁵⁷⁶ Kaufman et al. 1965, 774-780

⁵⁷⁷ Stroud et al. 1950, 956

⁵⁷⁸ Franke et al. 1958, 497

⁵⁷⁹ Schenk 1958, 1792-1793

4.24 Kombinationspräparat Digoxin-Äthylcrotylbarbitursäure-Theophyllin-Theobromin

(Lanibromin⁵⁸⁰)

Das Dragee Lanibromin bestand aus 0,125 mg Digoxin (Lanicor), 15,0g Äthyl-crotyl-Barbitursäure, 50,0mg Theophyllin und 50,0mg Theobromin. Die Dosierung betrug 2-4 Dragees täglich. Die Hauptanwendungsgebiete waren: Altersherz, Herzinsuffizienz leichteren Grades, beginnende Rechtsherzinsuffizienz (Lungenemphysem, Asthma bronchiale), leicht dekompensierte Hypertonie und coronare Durchblutungsstörungen. Wesentliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.⁵⁸¹

4.25 Kombinationspräparat Theobromin und Phenobarbital

(Luminal, Theominal)

Theominal bestand aus 0,3g Theobromin und 0,03g Phenobarbital. Es wurde drei bis viermal täglich verabreicht, eine Anwendungszeit von maximal 4 Wochen wurde als ausreichend angesehen. Es wurde zur Therapie des arteriellen Hypertonus,⁵⁸² der Herzinsuffizienz, bei rheumatisch bedingten Mitralklappen, Stenokardien⁵⁸³ und Arteriosklerose eingesetzt. Es konnte besonders begleitende Angstzuständen, Atemnot, Schlaflosigkeit und Tachykardien beruhigen. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.⁵⁸⁴

Weitere Derivate

Natrium-Theobromin (Dosis 0,3g), Benzoyl-Theobromin (Dosis 0,4g), Cinnamoyl-Theobromin (Dosis 0,35g), Benzyl-Theobromin (Dosis 0,4g) und Carbomethoxytheobromin (Dosis 0,4g) blieben wegen ihrer leicht giftigen Wirkung und geringeren Wirksamkeit im Versuchsstadium.⁵⁸⁵

⁵⁸⁰ Kogge 1959, 1021; von der Firma C.F. Boehringer & Söhne, Mannheim

⁵⁸¹ Kogge 1959, 1021-1022

⁵⁸² Müller 1926, 1186

⁵⁸³ Puckner 1930, 1306

⁵⁸⁴ Kratter 1926, 1858-1859

⁵⁸⁵ Vieth 1929, 13-26

5 Therapeutische Anwendung

5.1 Diuretikum

5.1.1 Theobromin in der Geschichte der Diuretika-Verbindungen

Die Geschichte der Diuretika ist alt. Pflanzen mit harntreibender Wirkung waren schon seit jeher bekannt. Pietro Andrea Mattioli (1500-1577) beschreibt beispielsweise im 16. Jahrhundert Pflanzen wie Spargel, Fenchel, Wacholder, Hauhechel, Goldrute und andere als harntreibend.⁵⁸⁶

Ob die harntreibende Wirkung von theobrominhaltigen Pflanzen wie Kakao, Kaffee oder Tee bekannt war, ist nicht überliefert. Funde aus alten Gräbern lassen aber darauf schließen, dass Menschen in der Paläolithischen Zeit bereits Pflanzen kannten, die Methylxanthine wie Coffein oder Theobromin enthielten.⁵⁸⁷

Im 18. Jahrhundert entwickelte sich die Erkenntnis, dass die Wirkungen von Pflanzen auf bestimmte einzelne Wirkstoffe bzw. Moleküle zurückgeführt werden konnten. Zwei Apotheker, Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) und Wilhelm Adam Sertürner (1742-1786) isolierten die ersten wichtigen Pflanzensäuren und Pflanzenbasen. Revolutionär war die Entdeckung des Morphins durch W.A. Sertürner (1742-1786). Die Verwendung des Morphins als Schmerzmittel und Narkotikum spornte viele Wissenschaftler dazu an, weitere Pflanzen zu untersuchen.

1820 isolierte Friedlieb Ferdinand Runge (1795-1867) das wirksame Prinzip (Coffein) aus den Kaffeebohnen. Erst über 20 Jahre später isolierte 1841 Alexander Woskresensky (1809-1880) das Theobromin aus der Kakaobohne.⁵⁸⁸

Theobromin wurden zunächst im Tierversuch und dann bei Patientenkollektiven auf seine Wirkung untersucht. Besonders auffallend war, dass die Urinmenge nach Einnahme von Theobromin deutlich anstieg. 1887 konnte Woldemar von Schroeder (1850-1898) im Tierversuch die diuretische Wirkung der Methylxanthine, speziell des Theobromins, beweisen.⁵⁸⁹

Das Theobromin hatte eine sehr starke wassertreibende Wirkung, die alle bisher gekannten wassertreibenden Pflanzen bei weitem übertraf. So wurde Theobromin das erste Diuretikum und eines der bedeutendsten Medikamente der damaligen Zeit. Bereits ab 1885 wurde Theobromin intravenös bei vielen schweren Erkrankungen als Diuretikum verwendet, so z.B. bei Herzfehlern, Herzklappenerkrankungen, Nierenerkrankungen, bis

⁵⁸⁶ Rau 2001, 20

⁵⁸⁷ Greger 1995, 141

⁵⁸⁸ Rau 2001, 35

⁵⁸⁹ Rau 2001, 59

hin zur Aszitesbehandlung bei Peritonitis oder chronischem Alkoholismus.⁵⁹⁰ Sogar bei entzündlichen Ödemen (z.B. Verbrennungen) und Lymphödemen wurde Theobromin als Diuretikum verwendet.

Einen weiteren Schub für die Verbreitung der Diuretika brachte die Entwicklung eines oral applizierbaren Theobromin-Derivats, eine von Christian Gram (1853-1938) 1887 entdeckte Theobromin-Salicylat-Verbindung. Das unter dem Namen Diuretin (der Fa. Knoll⁵⁹¹) auf den Markt gebrachte Medikament fand in der Dosierung 6 g/ Tag weite Verbreitung.⁵⁹² 1891 wurde Diuretin in Grossbritannien und in den USA eingeführt.⁵⁹³ Die Verschreibung von Diuretin (Na-Salicyl-Theobromin) lag um die Jahrhundertwende 1900 in Amerika bereits bei ca. 16 auf 10.000 Einwohner. Die Anwendungsgebiete entsprachen denen des Theobromin, nur konnten nun auch leichtere Krankheiten ambulant mit Tabletten behandelt werden.

Viele befanden das Diuretin als excellentes Diuretikum, z.B. sei bei einem Patienten nach Gabe von 6 g Diuretin eine so bedeutende Diurese eingetreten, dass der Patient kollabierte.⁵⁹⁴

Die Entwicklung weiterer Theobrominverbindungen zur diuretischen Therapie folgten:

Nach dem Diuretin wurde als zweithäufigstes Diuretikum das Theobromin-Calcium-Salicylicum (Theocalcin) verwendet. Hier lag der Schwerpunkt auf der Behandlung von Ödemen bei Herzinsuffizienz.⁵⁹⁵

1902 wurde das Theobromin-Natrium-Natrium-Aceticum, das Agurin, entwickelt. Es wurde von vielen Seiten für seine geringeren Nebenwirkungen gepriesen, die diuretische Wirkung entsprach ungefähr der des Diuretins. Spezielle Einsatzgebiete des Agurins waren die diuretische Behandlung bei Herzfehlern, seltener auch chronische Nephritiden. (Bei akuten Nephritiden hatte Theobromin-Derivate keine Wirkung.)⁵⁹⁶ Langfristig konnte sich das Agurin jedoch nicht gegen das Diuretin durchsetzen.

1921 wurde ein neueres Derivat, das Allyl-Theobromin mit dem Theobromin verglichen. Ein Vorteil des Allyl-Theobromins war, dass es subcutan. und intramuskulär applizierbar war, da es sich ph-neutral löste und keine lokalen Effekte zeigte. Allyltheobromin konnte in 1/5 der Dosierung von Theobromin bei guter Verträglichkeit gegeben werden.⁵⁹⁷

⁵⁹⁰ Gram 1890, 10-19

⁵⁹¹ Rau 2001, 63

⁵⁹² Gram 1890, 18

⁵⁹³ Rau 2001, 65

⁵⁹⁴ Plavec 1904, 169

⁵⁹⁵ Fülgraff 1969, 597

⁵⁹⁶ Plavec 1904, 171-172

⁵⁹⁷ Roch 1921, 1009-1011

Durch die Theobromin-Diuretika wurden nicht nur bisher nicht gekannte therapeutische Möglichkeiten geschaffen, sondern auch zur Erforschung der Nierenphysiologie wertvolle Beiträge geleistet.⁵⁹⁸ (Siehe Kapitel Theobromin als Gegenstand klinischer Forschung).

Es gab jedoch einige Einschränkungen: Bei Säuglingen konnte keine Diuresesteigerung gefunden werden.⁵⁹⁹ Ausserdem trat nach längerer therapeutischer Anwendung als Diuretikum ein Gewöhnungseffekt ein und es kam zu einer Abnahme der diuretischen Wirkung.⁶⁰⁰

Die Kontraindikationen zur diuretischen Therapie mit Theobromin waren gering, das Theobromin war nebenwirkungsarm. Es gab nur wenige Patienten die es aufgrund zu starker Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen nicht vertragen konnten.⁶⁰¹ Allerdings musste, wie bei heutigen Diuretika auch, vor zu starkem Elektrolyt-, Stickstoff- und Wasserverlust unter Diuretin-Gabe gewarnt werden. Beispielsweise waren in einem Tierversuch Kaninchen an einer Azidose gestorben, die diuretikabedingt durch extrem niedrigen Chlorid-Spiegel entstanden waren.⁶⁰²

Gerade wegen der wenigen und kaum gravierenden Nebenwirkungen zeigten sich Theobromin und seine Derivate über Jahrzehnte als sehr zuverlässige Medikamente. Sie wurden erst ab ca. 1930 langsam von den Quecksilberdiuretika verdrängt.

5.1.2 Wirkstärke und Abfolge der Diurese

Die grösste Wirkung von Theobromin tritt bei i.v.-Injektion meist innerhalb der ersten ein bis drei Stunden auf, nach 4,5 Stunden wurde in wenigen Studien sogar eine Flüssigkeitsretention beobachtet,⁶⁰³ die Wirkung hält maximal 7 Stunden an.⁶⁰⁴ Das oral applizierbare Diuretin hat mit einer Plasmahalbwertszeit von 7,3 Tagen eine längere diuretische Wirkdauer.⁶⁰⁵

Die Wirkung von Theobromin steigt mit der Dosis nicht linear an, die Wirkung wird mit zunehmender Dosis relativ geringer und erreicht ein Wirkmaximum. Die diuretische Aktivität beträgt auf Harnstoff bezogen für Theobromin 7,2, für Coffein 32, für Theophyllin 115 und vergleichsweise für Mersalyl (Quecksilberverbindung) 400.⁶⁰⁶

Die Theobromindiurese wird durch mehrere Faktoren beeinflusst:

⁵⁹⁸ Rau 2001, 33

⁵⁹⁹ Fülgraff 1969, 600-6001

⁶⁰⁰ Bruchhausen, 849

⁶⁰¹ Le Gallen 1912, 40

⁶⁰² Kerpel-Fronius et al., 157-172

⁶⁰³ Fülgraff 1969, 600

⁶⁰⁴ Günzburg 1922, 554

⁶⁰⁵ Bliss et al. 1933, 409-410

⁶⁰⁶ Fülgraff 1969, 600

Die Diurese wird z.B. durch alkalische Stoffwechsellage verstärkt.⁶⁰⁷ Es gibt zudem Untersuchungen, nach denen die Theobromin-Wirkung in grösserer Höhe (schlechtere O₂-Versorgung der Niere) nicht mehr funktioniert, ebenso während starker Muskelarbeit.⁶⁰⁸

Die Diurese wird durch Theobromin auch nur dann verstärkt, falls genügend freies Wasser im Organismus ist. Bei Hunden, die gehungert und gedurstet hatten, war die Urinmenge nach Gabe von Diuretin sogar noch auf die Hälfte abgesunken.⁶⁰⁹ Auch konnte die Diurese von Dimethylxanthinen durch Alkali fast vollständig unterdrückt werden.⁶¹⁰

Bezüglich der Diurese wurde für alle Xanthin-Derivate ein Gewöhnungseffekt beschrieben, zwischen den einzelnen Methylxanthinen herrschte sogar Kreuz-Toleranz,⁶¹¹ wahrscheinlich vermittelt durch eine Vermehrung von Adenosin-Rezeptoren.⁶¹²

5.1.3 Vergleich mit anderen Diuretika

In vergleichenden Untersuchungen der meisten Xanthinderivate zeigte sich für einfach methylierte Xanthine keine diuretische Wirkung. Für zweifach methylierte Xanthinderivate konnte nach ihrer Wirkungsstärke folgende Reihenfolge aufgestellt werden (vom Stärksten zum Schwächsten): Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) > Paraxanthin (1,7-Dimethylxanthin) > Theobromin (3,7-Dimethylxanthin) > Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin).⁶¹³

Im Vergleich zu Theophyllin zeigte Theobromin im Tierversuch 1900 zwar eine geringere Wirkung und langsamere Wirkdauer, jedoch war bis zur Jahrhundertwende 1900 das Theobromin das zuverlässigste Diuretikum. Es hatte eine konstante diuretische Wirkung, war nebenwirkungsarm und kaum von Irritationen des vegetativen Nervensystems abhängig.⁶¹⁴ Ausserdem hatte das Diuretin im Vergleich zu Derivaten des Theophyllins mit einer Plasmahalbwertszeit von 7,3 Tagen eine längere diuretische Wirkdauer. In einem weiteren Vergleich bezüglich der Ausscheidung von Harnsäure wurde unter Diuretin weniger Harnsäure ausgeschieden als beispielsweise bei dem Theophyllin-Derivat Theocin.⁶¹⁵

Nach der Jahrhundertwende verbreiteten sich die chemisch verwandten Theophyllinderivate nicht nur wegen ihrer etwas stärker diuretischen Potenz. Auch der Preis spielte hier eine Rolle. 1903 kostete das Theobromin bei einer Tagesdosis von 3g 55

⁶⁰⁷ Fülgraff 1969, 602

⁶⁰⁸ Fülgraff 1969, 603

⁶⁰⁹ Bliss et al. 1933, 404-405

⁶¹⁰ Vieth 1929, 13-26

⁶¹¹ Goodman 1965, 359

⁶¹² Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 321

⁶¹³ Fülgraff 1969, 595, Scott 1946, 119

⁶¹⁴ Bliss et al. 1933, 405

⁶¹⁵ Bliss et al. 1933, 409-410

Pfennig, das Theophyllin dagegen bei einer Tagesdosis von 0,5 bis 0,75g nur 25 bis 37 Pfennig.⁶¹⁶

Der diuretische Effekt der Purin-Diuretika, zu der Theobromin und Theophyllin gehören, lag leicht unter dem der später gebräuchlichen Quecksilberverbindungen.⁶¹⁷ Im Vergleich zu den heute erhältlichen Thiazid- oder Schleifendiuretika war die diuretische Wirkstärke jedoch relativ gering. Man kann jedoch positiv bewerten, dass die Xanthinderivate (Purine) eine vermehrte Na und Cl-Ausscheidung verursachen, jedoch im Vergleich zu Thiaziddiuretika keine Wirkung auf die Ausscheidung von Kalium oder Bicarbonat haben und somit das Elektrolytgleichgewicht weniger beeinflussen.⁶¹⁸

5.2 Herzinsuffizienz

Eine der wesentlichen klinischen Anwendungsgebiete von Theobrominderivaten war Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts die Herzinsuffizienz. In der Physiologie der Herzinsuffizienz spielen als therapeutische Mechanismen nicht nur die positive Inotropie, sondern auch die Linderung der Dyspnoe durch die bronchodilatierende Wirkung, die Reduktion des Lungenödems durch Verbesserung der Kreislauffeffizienz und die verstärkte Diurese zur Entlastung des Herzens eine Rolle.⁶¹⁹ Wahrscheinlich greift Theobromin an all diesen Orten an.

Die Behandlung der Herzinsuffizienz wurde zur Domäne der Theobromin-Calcium-Verbindungen,⁶²⁰ aber auch alle anderen Theobromin-Derivate kamen zur Anwendung.

Das Theocalcin (Calcium-Theobromin-Salicylat) wirkte in klinischen Studien bei Herzinsuffizienz besonders gut, es schnitt im Vergleich zu Diuretin wahrscheinlich aufgrund der zusätzlichen Calciumkomponente besser ab. Jedoch war die Wirkung abhängig von der Genese der Herzinsuffizienz: Arteriosklerosebedingte Herzinsuffizienz war sehr gut zu behandeln, Herzinsuffizienz aufgrund Rheumatischen Fiebers oder Syphilis nur teilweise.⁶²¹

Zur Therapie der Herzinsuffizienz wurden auch diverse Wirkstoffmischungen, beispielsweise mit Methylxanthinen (Theobromin, Theophyllin) und Herzglycosiden (Digitalis), hergestellt.

In einer Studie mit 113 herzinsuffizienten Patienten zeigte sich eine gute Verträglichkeit zwischen Theobromin und dem Glycosid Digoxin. Die Toxizität von Digoxin wurde durch

⁶¹⁶ Locher 1989, 53-54

⁶¹⁷ Tarka 1982, 297

⁶¹⁸ Fülgraff 1969, 599

⁶¹⁹ Goodman 1965, 363

⁶²⁰ Tarka 1982, 293

⁶²¹ Stewart 1930, 415-416

das Theobromin nicht wesentlich eingeschränkt. Durch den günstigen Synergismus wurde nicht nur die Herzinsuffizienz, sondern auch die Angina pectoris günstig beeinflusst.⁶²²

Mit einem Kombinationspräparat aus Theobromin, Theophyllin und Digoxin wurden in einer Studie von 1959 bei 218 Patienten mit leichtgradiger Herzinsuffizienz fast durchweg gute Erfolge beobachtet. Die Diurese war kräftig, es kam zu einer Abnahme der Leberschwellung und der Ödeme, einer Zunahme des Herzmuskeltonus, einer Abnahme der Lungenstauung im Röntgenbild, sowie zu rückläufigen Ischämiezeichen im EKG.⁶²³

1956 kam ein neueres Theobromin-Derivat, das 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin (Cordabromin) (intravenös) bei der akuten Herzinsuffizienztherapie zum Einsatz. Es hatte im Tierversuch eine Vermehrung der Ventrikelanfangsfüllung sowie eine Erhöhung des Schlag- und Minutenvolumens gezeigt.⁶²⁴

5.3 Herzrhythmusstörungen

In wenigen Studien um 1920 war das Theobromin erfolgreich zur gezielten Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet worden.⁶²⁵

In späteren Untersuchungen zeigte sich, dass unter Theobromin die Refraktärzeit nach jeder Erregung verlängert und somit die Inzidenz von Rhythmusstörungen verringert war. (Im Gegensatz dazu war die Refraktärzeit bei Theophyllin und Coffein verkürzt)⁶²⁶

Theobromin wurde klinisch jedoch nur selten zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt.

5.4 Durchblutungsförderung/ Vasodilatation

5.4.1 Angina pectoris

Zunächst fiel klinisch auf, daß durch Gabe von Theobromin Angina pectoris Beschwerden gelindert werden konnten.⁶²⁷

Viele Forscher versuchten dieses Phänomen zu erklären: Max Askanazy (1865-1940) stellte 1895 die Theorie auf, dass Theobromin bei Angina pectoris-Anfällen „als Hebung der sinkenden Herzkraft“ die Atemnot lindere.⁶²⁸ In weiteren Hypothesen wurde die Angina pectoris als eine cardiale Sensibilitätsneurose oder eine Neuritis des Plexus cardiacus bzw. der Vagusäste gedeutet. Die Idee der Stenokardie als plötzlich

⁶²² Busse et al. 1959, 407-411

⁶²³ Kogge 1959, 1021-1022

⁶²⁴ Bach 1956, 1641-1642

⁶²⁵ Uhlenbrook et al. 1959, 229

⁶²⁶ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 310-312

⁶²⁷ Bach 1956, 1642

⁶²⁸ McGovern et al. 1936, 11

auftretende Ischämie des Herzens wurde erstmals von Pierre.C.E. Potain (1825–1901) vertreten, setzte sich aber langsam durch.⁶²⁹

Bis ins 20. Jahrhundert war eine Gabe von Theobromin bei Angina pectoris nicht üblich. Noch 1915 beklagte Hans Kohn (1866-1933), dass das Theobromin in der Stenokardie-Behandlung nur ungenügend eingesetzt würde.⁶³⁰ Erst in den Jahren 1920-1950 wurde die Gabe von Diuretin im akuten Angina-pektoris-Anfall populär.⁶³¹

Der schmerzlindernde Effekt wurde 1940 durch eine gesteigerte Herztätigkeit und eine erhöhte Füllung des peripheren und coronaren Gefäßsystems erklärt.⁶³² In weiteren Thesen postulierte man eine muskuläre Dilatation der Koronarien nach Gabe von Theobromin (in-vitro-Versuche).⁶³³ Ein Beweis dieser Thesen ließ sich jedoch Anfang des 20. Jahrhunderts nicht erbringen. Für um 1950 neu synthetisierte Derivate des Theobromins wie z.B. dem Cordabromin (1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin) wurden in einzelnen Tierversuchen Coronardilatation und eine Erhöhung des Koronarflusses nachgewiesen.⁶³⁴ Diese Präparate kamen jedoch kaum zum Einsatz.

Klinisch ließ sich bei einigen Angina pectoris Fällen im EKG die prompte Rückbildung von ST-Streckensenkungen nach intravenöser Theobromin-Gabe zeigen⁶³⁵.

In Untersuchungen um 1965 kam man zu dem Schluß, dass bei der Behandlung von Angina pectoris durch Theobromin zwar wahrscheinlich die Coronarien kurz dilatiert wurden, aber auch durch die erhöhte Kontraktion am Myokard erheblich mehr Sauerstoff verbraucht wurde, so dass der Effekt insgesamt nicht zu einer wesentlich besseren O₂-Versorgung des Myokards führte.⁶³⁶ Ab ca. 1950 wurde das Theobromin in der Behandlung der Angina pectoris von den Nitraten und Theophyllin abgelöst.

5.4.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Theobromin wurde vielfach zur Förderung der peripheren Durchblutung eingesetzt, in einigen Studien konnte eine Durchblutungssteigerung festgestellt werden.

Johannes Bock (1857-1916) stellte 1900 die These auf, dass die Vermehrung der Durchblutung durch eine verstärkt depressive Wirkung auf die Vagus-Nerven-Endigungen zu erklären sei.⁶³⁷ Heathcote meinte 1920, dass die Mehrdurchblutung durch eine vermehrte

⁶²⁹ Locher 1989, 91

⁶³⁰ Locher 1989, 89

⁶³¹ Hunnius 1966, 689

⁶³² Gönczy 1940, 1239

⁶³³ Puckner 1930, 1306, Tarka 1982, 291

⁶³⁴ Giertz 1956, 457-459

⁶³⁵ Gönczy 1940, 1241

⁶³⁶ Goodman 1965, 357

⁶³⁷ Bock 1920 546-547

Herztätigkeit bedingt sei und Sollman postulierte 1932 eine direkte vasodilatierende Wirkung auf die peripheren Gefäße.⁶³⁸

Bei Untersuchungen zur Kreislaufphysiologie zeigte sich bei Applikation von Theobromin eine deutliche Senkung des peripheren Widerstandes sowie eine Erhöhung von Schlagvolumen und Minutenvolumen beim Normalkollektiv (was für eine Verbesserung der Durchblutung in der Peripherie sprach). Bei Patienten mit höhergradiger Gefässsklerose und fixiertem Hypertonus zeigte sich kein Einfluss (hierbei war keine Aussage über die Durchblutung möglich).⁶³⁹

Die klinische Wirkung war umstritten. In Studien mit Theobromin-Na-Acetat,⁶⁴⁰ Theobromin-Calcium-Nitrit⁶⁴¹ und Theobromin-Magnesium-Oleat⁶⁴² kam es zur klinischen Verbesserung von Schmerzen und Gehleistung bei arterieller Verschlusskrankheit. In Studien mit Diuretin,⁶⁴³ 1-(beta-Oxyäthyl)-Theobromin und 1-(beta-Oxypropyl)-Theobromin⁶⁴⁴ konnte keine klinische Verbesserung nachgewiesen werden.

Zusammenfassend wurde von den meisten Autoren eine periphere Vasodilatation angenommen. Nicht empfohlen wurde Theobromin bei Beteiligung von grösseren arteriellen Gefässen oder bei diabetischer Angiopathie.⁶⁴⁵ Auch bei funktionellen Durchblutungsstörungen, der Raynaud-Krankheit und der Acrozyanose⁶⁴⁶ galt Theobromin als unwirksam. Bei Arteriosklerose-bedingten Schmerzen und Claudicatio intermittens wurde Theobromin mit Einschränkung (besser Theophyllin) empfohlen.⁶⁴⁷

5.5 Arteriosklerose

1950 wurde zum ersten Mal entdeckt, dass die mit der Nahrung zugeführten Fette mit dem Cholesterinspiegel in direktem Zusammenhang standen und bei der Genese der Arteriosklerose eine Rolle spielten.

Theobromin-Magnesium-Oleat senkte in einer Studie von 1958 den Cholesterinspiegel statistisch signifikant nach 6 Monaten Behandlungsdauer von durchschnittlich 227 mg% auf 152 mg%. Der Autor postulierte 1956, dass Theobromin-Magnesium-Oleat zu einem starken Anstieg der Beta-Globuline führe, somit werde mehr Cholesterin gebunden und

⁶³⁸ McGovern et al. 1936, 11

⁶³⁹ Klein et al 1960, 226

⁶⁴⁰ Scupham 1934, 685-686

⁶⁴¹ Roesler 1932, 484

⁶⁴² Jantsch 1956, 785-787

⁶⁴³ McGovern et al. 1936, 12-16

⁶⁴⁴ Körtge et al. 1957, 553

⁶⁴⁵ Scupham 1934, 692

⁶⁴⁶ Scupham 1934, 686

⁶⁴⁷ Puckner 1930, 1306

zusätzlich auch noch mehr ausgeschieden. Im Tierversuch konnten eine verminderte Plaque-Anlagerung und sogar der Abbau von Plaques nachgewiesen werden.⁶⁴⁸

Nach weiteren Hypothesen steigere die in Theobromin-Magnesium-Oleat enthaltene Ölsäure das cholesterolytische Vermögen des Blutes. Das Theobromin steigere die Lipolyse und führe zu einer Gefässerweiterung. Magnesium sei antagonistisch im Mineralstoffwechsel und könne einen positiven Effekt auf das Vegetativum haben. Somit könne langfristig der Cholesterinspiegel gesenkt werden.⁶⁴⁹

5.6 Bluthochdruck

Bei den Studien zur Therapie des Bluthochdrucks mit Theobromin gab es keine einheitlichen Untersuchungsergebnisse.

Einige Autoren konnten eine blutdrucksenkende Wirkung feststellen und diskutierten über den möglichen Wirkungsmechanismus:

In einer Studie von 1958 konnte eine Blutdrucksenkung von 15% systolisch und 20% diastolisch gemessen werden. Schlecht beeinflussbar waren dabei Patienten mit fixiertem arteriellem Hypertonus, Diabetiker und Patienten mit nephrogener Hypertonie.⁶⁵⁰

Nach einer Hypothese von 1921 wurde eine beobachtete blutdrucksenkende Wirkung des Theobromins durch eine Dilatation von peripheren Gefäßen, besonders der Niere und des Unterleibs erklärt.⁶⁵¹ Andere Autoren zufolge sei der harntreibende Effekt ausreichend, um eine Blutdrucksenkung zu erklären. Zudem konnte bei der Blutdrucksenkung keine Gewöhnung festgestellt werden, so dass das Theobromin zur Dauertherapie geeignet schien.⁶⁵²

Zur Hypertoniebehandlung wurde Theobromin häufig mit Calcium und Jod, denen ebenfalls eine blutdrucksenkende Wirkung zugeschrieben wurde, kombiniert.⁶⁵³

Auch Theobromin-Magnesium-Oleat wurde in geringem Ausmaß eingesetzt.⁶⁵⁴

Als Fertigpräparat zur Bluthochdrucktherapie gab es das Vasoklin, ein Theobromin-Calcium-Nitrit-Gemisch. Gegenüber Theobromin oder Nitrat alleine kam es dabei zu einer langsamer wirkenden und länger anhaltenden Blutdruck senkenden Wirkung (durchschnittlich 20-50 mmHg).⁶⁵⁵

⁶⁴⁸ Bejdl 1956, 891-892

⁶⁴⁹ Schinko 1958, 175; Tarka 1982, 293; Vedrilla et al 1957, 830-831

⁶⁵⁰ Schinko 1958, 175

⁶⁵¹ Hofstätter 1929, 1354

⁶⁵² Locher 1989, 121; Goodman 1965, 364

⁶⁵³ Locher 1989, 121

⁶⁵⁴ Schinko 1958, 175

⁶⁵⁵ Roesler 1932, 484

Ein Kombinationspräparat mit Rauwolfia, Digitoxin und Theobromin-Na-Salicylicum wurde zur Behandlung von hypertensiven Herzerkrankungen verwendet.⁶⁵⁶ Dabei hatte Rauwolfia durch die Reserpinkomponente eine peripher sympatholytische Aktivität, Digitoxin sollte das Herz entlasten und Theobromin über seinen diuretischen Effekt den Blutdruck senken.

Viele andere Autoren konnten bei Versuchen mit Theobromin keine wesentliche blutdrucksenkende Wirkung feststellen.⁶⁵⁷

Die unterschiedlichen Meinungen über die Wirkung des Theobromins bei der Behandlung des arteriellen Hypertonus spiegeln sich darin wieder, dass der blutdrucksenkende Effekt von Gremien wie beispielsweise dem Council of Pharmacy and Chemistry 1930 nicht voll bestätigt wurde.⁶⁵⁸

5.7 Asthma-Therapie

Um 1860 wies Henry H. Salter (1823-1871) auf einen möglichen positiven Effekt der Methylxanthine bei der Behandlung von Asthma hin, er empfahl zur Anfallscouperung heissen Kaffee auf leeren Magen. 50 Jahre später, 1912, gelangten unabhängig voneinander zwei Wissenschaftler zu fundierten Aussagen zur Wirkung der Methylxanthine auf die Atmungsorgane. Jakob Pal (1863-1936) registrierte am decerebrierten Meerschweinchen unter Theobromin eine deutliche Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und beobachtete klinisch eine Aufhebung von Bronchospasmen. Paul Trendelenburg (1884-1931) machte die Beobachtung, dass Theophyllin und Theobromin am Rindermuskel relaxierend wirken.⁶⁵⁹ Diese relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur⁶⁶⁰ wurde klinisch im Laufe der Jahre im Rahmen der Asthma-Therapie genutzt.⁶⁶¹

1920 beispielsweise wurde eine Kombination aus Theobromin und Theophyllin in Tierversuchen erfolgreich getestet und klinisch eingesetzt.⁶⁶²

1921 hatte Samson Raphael Hirsch (1890-1960) beobachtet, dass sich bei älteren Menschen mit Kreislaufinsuffizienz unter Gabe von Methylxanthinen besonders die Atmung verbesserte. Um pathologische Kreislaufmechanismen auszuschließen, testete er bei jugendlichen Asthmatikern das Spasmopurin, eine Mischung aus 1/3 Theobromin und 2/3 Theophyllin. Die Anwendung zeigte grossen Erfolg. So empfahl er, aufgrund der geringen Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen gebräuchlichen Alkaloiden

⁶⁵⁶ Franke et al. 1958, 499

⁶⁵⁷ Klein et al., 1960, 223-228, Goodman 1965, 361, Körtge et al. 1957, 553, Fredholm 1984, 320

⁶⁵⁸ Puckner 1930, 1306

⁶⁵⁹ Locher 1989, 96

⁶⁶⁰ Kelly 1978, 172, Goodman 1965, 355

⁶⁶¹ Persson et al. 1991, 210

⁶⁶² Persson et al 1991, 208

Atropin und Adrenalin, die Methylxanthine auch zu prophylaktischen Zwecken als Dauertherapie zu verwenden.⁶⁶³

In einer Studie von 1932 wurde beim Einsatz Theobromin- und Theophyllinhaltiger Präparate über eine schnelle, ausreichende und dauerhafte antiasthmatische Wirkung berichtet, die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Darmkoliken waren gering.⁶⁶⁴

Bei Kindern wurde häufig eine Kombination aus Theobromin-Calcium-Salicylat und Theophyllin verwendet. (Präparate: Spasmopurin, Infobrone oder die reinen Pulver von Theobromin-Calcium-Salicylat und Theophyllin).

Jedoch war der chemische Verwandte des Theobromins, das Theophyllin, in seiner bronchodilatierenden Potenz deutlich überlegen, so dass das Theobromin seit Anfang des 20. Jahrhunderts bei der Asthma-Behandlung in den Hintergrund gedrängt wurde.⁶⁶⁵

In den letzten Jahren war Theobromin wieder ganz aktuell: Künstlich ausgelöster Husten bei Meerschweinchen konnte durch Theobromin ähnlich gut unterdrückt werden wie durch Opioide. Eine Theobrominhaltige Hustentablette ist bereits in Entwicklung.⁶⁶⁶

5.8 Nierenerkrankungen

Der Einsatz des Theobromins bei reinen Nierenerkrankungen war wie beim Bluthochdruck umstritten.

Bei chronischen Nephritiden wurde Theobromin meist als ein wirksames Medikament empfohlen, vor Einsatz bei akuten Nephritiden wurde gewarnt.

Nach Untersuchungen von C.Gram (1853-1938) von 1890 erleichterte Theobromin bei Patienten mit chronischen Nephritiden die Diurese und verminderte die Harnstoffmenge, die Erkrankung konnte insgesamt stabilisiert werden und die Patienten berichteten, ihr Befinden habe sich erheblich gebessert.⁶⁶⁷ Im Gegensatz zu Theophyllin⁶⁶⁸ trete bei Theobromin nicht die Nebenwirkung der Albuminurie auf.⁶⁶⁹

Theobromin sollte jedoch bei stärkerer chronischer Niereninsuffizienz sowie bei akuter schwerer Niereninsuffizienz durch Sepsis oder Schock nicht verwendet werden, da es durch einen toxischen Effekt zum Nierenversagen kommen konnte. Auch bei einer akuten Nephritis hatte Theobromin keinen Effekt.⁶⁷⁰

⁶⁶³ Locher 1989, 98

⁶⁶⁴ Herlitz 1932, 204-205

⁶⁶⁵ Goodman 1965, 358

⁶⁶⁶ Usmani et al. 2005, 231

⁶⁶⁷ Gram 1890, 16

⁶⁶⁸ Schwiegk 1968, 399

⁶⁶⁹ Bliss et al. 1933, 406

⁶⁷⁰ Le Gallen 1912, 40

5.9 Cerebrale Anwendungsgebiete

5.9.1 Sedativum

Während der klinischen Verwendung von Theobromin als Diuretikum und bei kardiovaskulären Erkrankungen fiel eine sedierende und angstlösende Wirkung auf. In einer Studie von 1903 wurde ein guter Effekt auf Schlafstörungen und Unruhe im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen beschrieben. Nur einmal trat als Nebenwirkung eine unerwartete Euphorie auf. Bei einigen Patienten konnte sogar die Dosis des benötigten Morphins durch die Gabe von Theobromin herabgesetzt werden.⁶⁷¹

Auch nach Gabe von Vasoklin (Theobromin-Calcium-Nitrit) wurde eine Verminderung von Angst- und Beklemmungsgefühlen, Schwindel und Schlaflosigkeit beobachtet,⁶⁷² ein Autor berichtet sogar über eine prompte „Heilung“ chronischer Schlaflosigkeit.⁶⁷³

Diese Berichte konnten in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden, es fand sich kein zentralnervöser Effekt des Theobromins.⁶⁷⁴ Aufgrund der geringen Fettlöslichkeit des Theobromins sei die Wirkung auf das ZNS im Gegensatz zu Coffein und Theophyllin gering.⁶⁷⁵

5.9.2 Migräne und Krampfanfälle

Auch Migräne liess sich in wenigen Studien durch einige Theobrominpräparate wirksam behandeln, so z.B. durch das Vasoklin (Theobromin-Calcium-Nitrit).⁶⁷⁶ Der Wirkmechanismus wurde in einer Vasokonstriktion der Gehirngefäße gesehen. In Kombination mit Ergotamin konnte der schmerzlindernde Effekt noch verstärkt werden.⁶⁷⁷

1965 wurde Theobromin zur Behandlung hypertensiv bedingter Kopfschmerzen vorgeschlagen. Methylxanthine bewirkten eine Kontraktion der Gefäßmuskeln im Gehirns und somit eine Verringerung der hypertonusbedingten Kopfschmerzen. Theobromin hatte hierbei aber eine deutlich geringere Wirkung als beispielsweise Coffein.⁶⁷⁸

Bei chronischer Anwendung von Coffein kam es zu einer verminderten cerebralen Krampfbereitschaft, so dass dies -klinisch wenig erprobt- eine Behandlungsoption bei cerebralen Krampfanfällen darstellen könnte.⁶⁷⁹ (Jedoch konnte bei schneller, hochdosierter Gabe auch ein Krampfanfall ausgelöst werden). Wahrscheinlich gilt die krampfmindernde Wirkung auch für Theobromin, jedoch ist hierzu die Studienlage nicht ausreichend.

⁶⁷¹ Gallavardin 1903, 695-696

⁶⁷² Roesler 1932, 484

⁶⁷³ Le Gallen 1912, 45

⁶⁷⁴ Mutschler 1996, 166- 167

⁶⁷⁵ Keeler et al. 1992, 254

⁶⁷⁶ Roesler 1932, 484

⁶⁷⁷ Goodman 1965, 3363

⁶⁷⁸ Goodman 1965, 357

⁶⁷⁹ Shi 1999, 730

5.9.3 Demenz/Cerebralsklerose

Im Tierversuch zeigten 1956 Theobromin und die Derivate 1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin, 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin, 1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin und 1-(Diäthyl-Aminoäthyl)-Theobromin eine cerebral durchblutungssteigernde Wirkung.⁶⁸⁰ Daraus folgend erklärte sich, dass in Feldanalysen bei Personen mit chronischem Methylxanthin-Konsum (Kaffee, Tee, Schokolade) ein präventiver Effekt vor cerebralen Ischämien beobachtet wurde.⁶⁸¹

Bei der Behandlung der Cerebralsklerose und der dadurch bedingten Demenz brachte das Theobromin-Magnesium-Oleat (Theomagnol) in der Dosierung 0,6 g tgl. eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. In einer Studie von 1958 an 117 Patienten, von denen 55 Patienten Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Schwindel etc. aufwiesen, 62 Patienten jedoch dement waren, habe sich eine deutliche Besserung der Allgemeinsymptome in der Kontrollgruppe sowie auch eine deutliche Besserung der Demenz in der Demenzgruppe gezeigt. In der dementiellen Gruppe mit paranoiden, deliranten und neurasthenisch-hypochondrischen Formen hatte Theobromin-Magnesium-Oleat keine Wirkung.⁶⁸²

5.9.4 Akuter Schlaganfall

Es wurde in einem Artikel von 1921 empfohlen, bei Hirnthrombose (Schlaganfall) innerhalb von 5 Stunden das Theobromin-Derivat Allyltheobromin zu verabreichen.⁶⁸³ Dies sollte wahrscheinlich als Prophylaxe eines drohenden Hirnödems dienen.

5.9.5 Hydrocephalus

Beim Hydrocephalus communicans, bei dem eine Liquorüberproduktion in den Hirnventrikeln oder eine Resorptionsstörung in den Arachnoidalräumen vorliegt, war es Harold T. Nesbit 1931 in zwei Fällen gelungen, durch die Behandlung mit Theobromin-Natrium-Salicylat (Diuretin) eine Besserung zu erreichen.

Bei zwei wenige Wochen alten Kindern zeigte sich eine deutliche Grössenzunahme des Kopfes auf über 40 cm (Normwert 35 cm) durch Hydrocephalus. Bei beiden Kindern hatte durch die Gabe von Diuretin die Grössenzunahme des Kopfes gestoppt, teilweise sogar rückgängig gemacht werden können.⁶⁸⁴

K. Marriott entdeckte bei der Untersuchung von Ödemen, dass bei Blut mit einer niedrigen Oberflächenspannung das Plasma dazu neige, teilweise in die Interzellularräume auszutreten, bei Blut mit hoher Oberflächenspannung gehe eher Interzellularflüssigkeit ins

⁶⁸⁰ Taugner et al. 1956, 607

⁶⁸¹ Shi 1999, 730

⁶⁸² Schinko 1958, 175

⁶⁸³ Roch 1921, 1009-1011

⁶⁸⁴ Nesbit 1931, 1030-1032

Blut über. Man entdeckte, dass einige Purin-Diuretika die Oberflächenspannung erhöhen. Diese Entdeckung könnte die Wirkung bei Hydrocephalus erklären: Durch die erhöhte Oberflächenspannung des Blutes in den Subarachnoidalgefäßen trete vermehrt Flüssigkeit aus dem Liquor ins Blut und der Hydrocephalus könne damit verringert werden.⁶⁸⁵

In der vorliegenden Literatur fanden sich keine weiteren Berichte über die Theobromin-Therapie bei Hydrocephalus, so dass davon auszugehen ist, dass es sich hier um Einzelfälle handelte.

5.10 Frauenheilkunde

1929 wurde über eine günstige Wirkung des Diuretins zum einen auf die ausbleibende Menstruation und zum anderen auf Blutungen berichtet.

Bei Amenorrhoe könne nach Gabe von Diuretin eine Blutung ausgelöst werden, besonders wirksam sei auch die Anwendung bei verspätet auftretenden Blutungen. Vor Beginn der Regelblutung käme es oft vor, dass allgemeines Unwohlsein, jedoch noch keine Blutung auftrat, hier konnte nach Gabe von 2-3g Diuretin prompt die Blutung ausgelöst werden. Wenn bei sonst regelmässiger Blutung Diuretin gegeben wurde, so trete die Regelblutung 8-10 Tage früher ein als geplant.

Bei verstärkten Blutungen wie starken Pubertätsblutungen, Polymenstruation, Endometritis, Zervizitis oder Myomuterus könnten die Blutungen deutlich vermindert werden, die besten Erfolge erziele man bei den Pubertätsblutungen. Von den Patientinnen, besonders den von pyknischer Gestalt, wurde angegeben, dass sie das mit Calcium gemischte Diuretin und das Jod-Calcium-Diuretin noch besser vertragen hätten.

Die Effekte seien folgendermassen erklärt: das Theobromin wirke auf den Hypophysenhinterlappen, setze dort ein Hypophysenhormon frei, das sich regulatorisch auf den Kreislauf und auch auf die gynäkologischen Blutungen auswirke.⁶⁸⁶

5.11 Kinderheilkunde

Über die Anwendung bei Kindern liegen nur wenige Berichte vor.

Die empfohlene Dosis war 0,1-0,2g Theobromin pro Lebensjahr. In einem kritischen Bericht über die Behandlung herzkranker Kinder (z.B. nach Endokarditis), war es im Verlauf der Behandlung mit Theobromin zunächst zu einer deutlichen Besserung gekommen, der Effekt habe jedoch nicht lange angehalten und es sei dann zu einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekommen, man empfahl daher eher die Gabe von Digitalis als von Theobromin.⁶⁸⁷

⁶⁸⁵ Nesbit 1931, 1029-1030

⁶⁸⁶ Hofstätter 1929, 1354-1355

⁶⁸⁷ Amar 1909, 73

Bei akuten Asthmaanfällen bei Kindern wurde Anfang des 20. Jahrhunderts gerne das Infobrone eingesetzt, eine im Gegensatz zu den Rohzutaten nicht bitter schmeckende Mischung aus Theobromin-Calcium-Salicylat und Theophyllin in Form von Kautabletten. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Darmkolik, Übelkeit und Erbrechen traten bei diesem Präparat nur in sehr geringem Masse auf.⁶⁸⁸

Selten wurden Methylxanthine, insbesondere das Theophyllin, auch bei neonataler Apnoe angewendet.⁶⁸⁹

Bei Kindern war zusätzlich zu beachten, dass Methylxanthine prolongiert ausgeschieden werden: Neugeborene 100 Stunden, Erwachsener 3 ½-6 Stunden.⁶⁹⁰

5.12 Gastroenterologie

Nach einer Studie von 1969 beeinflusste das Theobromin über eine Wirkung auf die glatte Muskulatur der Bauchorgane die peristaltischen Bewegungen des Darmes und konnte so bei Darmbeschwerden eingesetzt werden. Auch wenn Theobromin im Allgemeinen bei Oberbauchbeschwerden aufgrund seiner gastrointestinalen Nebenwirkungen kontraindiziert war, gab es Berichte, dass Theobromin auch von Patienten mit chronischer Gastritis, Ulcera, Hepatitis, Cholezystitis, Pankreasinsuffizienz und kompensierter Leberzirrhose gut vertragen wurde.⁶⁹¹

Desweiteren konnte Theobromin die Motilität der Gallenblase erhöhen. Somit könne Theobromin bei der Behandlung der atonischen Gallenblase gute Dienste leisten.⁶⁹²

Bei wenigen Patienten half die Gabe von Methylxanthinen auch bei Schmerzen einer akuten Gallenkolik.⁶⁹³

Bei der Anwendung von Methylxanthinen, besonders von Theophyllin zeigte sich allerdings eine erhöhte Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis, so dass hier Vorsicht geboten sei.⁶⁹⁴

5.13 Steigerung der Arbeitsleistung

Theobromin wurde auch zur Leistungssteigerung verwendet. In Ergometrie-Tests von 1901 konnte die Arbeitsleistung nach Einnahme von Theobromin um bis zu 70% gesteigert werden und die Müdigkeit war deutlich geringer. Beispielsweise konnte beim Gewichtheben eine Leistung von 22 kgm erreicht werden, nach Gabe von Theobromin eine Leistung von 37 kgm. Jedoch trat bei Langzeit-Ergometrien eine schnellere Ermüdung ein;

⁶⁸⁸ Herlitz 1932, 204-205

⁶⁸⁹ Hirsh 1984, 236

⁶⁹⁰ Hirsh 1984, 243

⁶⁹¹ Keiner 1969, 1112-1113

⁶⁹² Keiner 1969, 1118-1120

⁶⁹³ Goodman 1965, 363

⁶⁹⁴ Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 337

bei 9 Ergometrien (Gewicht heben) mit jeweils 4 Versuchen waren die Resultate bei den ersten 3 Versuchen mit Theobromin deutlich besser als bei der Kontroll-Ergometrie, bei der letzten Belastung betrug die Leistung unter Theobromin jedoch nur noch 10% des Wertes ohne Theobromin. Die Gesamtarbeit der 9 Ergometrien war insgesamt um 50% geringer als ohne Theobromin, so dass nur ein kurzwirksamer arbeitssteigernder Effekt bestand. Bei längerdauernder Arbeit war eine Gabe von Theobromin nicht sinnvoll.⁶⁹⁵

In diesem Zusammenhang sei auch auf die in den letzten Jahren entdeckten Dopingfälle bei Rennpferden und Rennhunden (siehe Abschnitt Theobromin in der Tiermedizin) hingewiesen.

5.14 Urologie

Nach Berichten aus der Urologischen Abteilung der Poliklinik in Wien von 1930 wurde beobachtet, daß das zur Blutdrucksenkung in hohen Dosen gegebene Diuretin (Theobromin-Natrium-Salicylikum) auch zu einer Verbesserung der Pollakisurie bei Prostatahypertrophie führte. Die Wirkung wurde weder vom Blutdruck noch vom Blasendruck beeinflusst. Die behandelnden Ärzte stellten die Hypothese auf, dass das Diuretin passageren Stauungszuständen im Bereich der Beckenorgane durch Verbesserung der Zirkulation vorbeuge und dadurch die für die Pollakisurie in Betracht zu ziehende Reizquelle ausschalte. Jedoch sollten folgende Kontraindikationen beachtet werden: 1. Es dürfe kein Restharn vorhanden sein. 2. Es dürfe keine Harnwegsinfektion vorliegen. 3. Es sollten keine bedeutenden entzündlichen Veränderungen im Sinne einer chronischen Prostatitis vorliegen. Ausserdem habe die Gabe von Diuretin bei Steinen, Tumoren oder sonstigen anatomischen Veränderungen keinen Effekt.⁶⁹⁶

Entgegen der oben berichteten Studie sah ein Autor auch die Prostatitis als gute Indikation für Theobromin, besonders bei jüngeren Patienten. Je mehr narbige Veränderungen vorhanden waren und entzündliche Infiltrate fehlten, um so mehr Erleichterung der subjektiven Beschwerden (Pollakisurie, stechende Schmerzen, Brennen bei der Miktion) konnten erreicht werden.⁶⁹⁷

Desweiteren wurde über gelegentliche Besserung bei chronischer Zystitis berichtet. Bei Frauen konnte eine Pollakisuria e frigore und eine Pollakisuria nervosa meist zur Besserung gebracht werden. Bei Enuresis nocturna bei Kindern und Erwachsenen hatte Diuretin jedoch keinen Effekt.⁶⁹⁸

⁶⁹⁵ Féré 1901, 593-596

⁶⁹⁶ Fuchs 1930, 1473-1474

⁶⁹⁷ Le Gallen 1912, 45

⁶⁹⁸ Fuchs 1930, 1473-1474

5.15 Vergiftungen

Bei Morphin-, Chlor-, und Bromvergiftungen könne das Theobromin, noch besser das Coffein, als Analeptikum (Atemstimulans) gegeben werden.⁶⁹⁹

Bei akuten Quecksilbervergiftungen mit schweren Symptomen wie Enteritis, Albuminurie, Leberinsuffizienz und der cutanen Graufärbung (Hydrargyrose) könne die Gabe von Theobromin erfolgreich zur schnelleren Entgiftung eingesetzt werden. In einer Studie von 1911 wurde von 3 schweren Vergiftungsfällen berichtet, bei denen die Gabe von 3-4g Theobromin sofort eine ausgeprägte Diurese, eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und einen Rückgang des Speichelflusses bewirkt habe. Auch die Lokalbehandlung der graugefärbten Haut heile nach 3-4 Wochen schneller und besser ab. In allen 3 Fällen habe sich eine komplette Remission gezeigt.⁷⁰⁰

Bei Vergiftung mit Digitalisglycosiden trete nach W.Straub 1920 eine Verengung der Koronargefäße ein, die durch Theobromin wieder aufgehoben werden könne. In mehreren Versuchen am präparierten Herz habe durch Gabe von Theobromin die Lebensdauer des Herzens verlängert werden können.⁷⁰¹ Es gab jedoch diesbezüglich keine Berichte über die in vivo-Wirkung.

Bei Vergiftung durch Sublimat oder Uran wirkten im Tierversuch das Theobromin und seine Derivate Äthyltheobromin, Propyltheobromin, Isopropyltheobromin, Butyltheobromin und Isobutyltheobromin immer noch diuretisch.⁷⁰²

5.16 Infektionen

Theobromin wurde um 1900 selten auch bei hohem Fieber, bei Infektionen und bei Verbrennungen angewendet.⁷⁰³

5.17 Rheuma

Auch bei Rheuma soll man Theobromin bereits angewendet haben, die Angaben in der Literatur hierüber sind jedoch spärlich.

⁶⁹⁹ Ewald 1883, 239

⁷⁰⁰ Audry 1911, 286

⁷⁰¹ Bock 1920, 1393

⁷⁰² Bock 1920, 596

⁷⁰³ Le Gallen 1912, 40

5.18 Augenheilkunde

In Versuchen von 1999 wurden durch Theobromin gute Erfolge bei der Behandlung von Myopie, Glaucom und Makula-Degeneration erzielt. Das Theobromin führte zu einer Verbesserung der Collagenbeschaffenheit, die den Augapfel stabilisierte und so den genannten Erkrankungen vorbeugen könnte. Dies könnte eine mögliche Anwendung von Theobromin in der Zukunft darstellen.⁷⁰⁴

5.19 Tumorerkrankungen

Eine ebenfalls in der Zukunft mögliche Anwendung ist die Verwendung von Theobromin als Tumorchemotherapeutikum. In ersten in-vitro-Versuchen hatten Methylxanthine bei Lungenkarzinomen und Ovarialkarzinomen über die Hemmung des vascular endothelial growth factors die Angiogenese von Tumoren verhindert.⁷⁰⁵

(Genaueres im Abschnitt: Theobromin als Gegenstand klinischer Forschung)

5.20 Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung

Nur wenige verteilten das Theobromin auf Grund seiner Nebenwirkungen. Als vereinzelt Beispiel hält beispielsweise Martindale 1920 die Schokolade und vor allem das darin enthaltene Theobromin in grösseren Mengen als gefährlich, es vergrößere und vermindere das Gehirn indem es das Wachstum hemme, es verlangsamt die Aufnahme von Protein und Fetten aus der Nahrung, verzögere die Produktion von Magensäften und produziere Dyspepsie.⁷⁰⁶ Die überwiegend berichteten Nebenwirkungen von Theobromin sind, wie oben schon vielfach beschrieben: gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Allgemeinsymptome wie Schwindel oder Kopfschmerzen waren ebenfalls häufig. Möglicherweise habe Theobromin auch einen Effekt auf den Fötus bei Schwangeren⁷⁰⁷ sowie auf die Fruchtbarkeit bei Mann und Frau, hierzu gibt es jedoch keine eindeutigen Belege.

Professor M. Mongour beschrieb ein Syndrom von Nebenwirkungen, den „Theobromismus“. Dabei gab es 3 Formen:

1. Gastrischer Theobromismus: die Patienten litten unter teils schlecht lokalisierbarem Oberbauchschmerz, starker Übelkeit, Appetitlosigkeit und meist Erbrechen. Bei Verstärkung der Symptome wirkte zum einen das Theobromin nicht mehr, zum anderen könne es zu einem akuten Nierenversagen kommen.

⁷⁰⁴ Trier et al. 1999, 1370

⁷⁰⁵ Barcz 1998, 517-520

⁷⁰⁶ Graziano 1998, 137

⁷⁰⁷ Giri 1999, 17

2. Cerebraler Theobromismus: Bei chronischer Anwendung von Theobromin könne es zu kaskadenartigen Kopfschmerzattacken, Schwindel und Synkopen kommen. Auch periphere Cyanose und Parästhesien träten auf. Auch hier könne es zu einem Nierenversagen geringerer Ausprägung kommen.

3. Cerebro-gastrischer Theobromismus: Kombination aus den beiden vorigen.⁷⁰⁸

⁷⁰⁸ Graziano 1998, 137-138

6 Theobromin als Gegenstand klinischer Forschung

Seit dem 19. Jahrhundert wurden Theobromin und seine Derivate eingehend auf seine chemischen Eigenschaften und Wirkungen untersucht. Viele Tierversuche stützten die Erprobung der verschiedenen Derivate.

Im Rahmen der Theobromin-Forschung wurden im 19. und 20. Jahrhundert wertvolle Beiträge zur Erkenntnis physiologischer Vorgänge geleistet, speziell in der Nieren-, Herz- und Lungenphysiologie. In den letzten Jahren waren Theobromin und seine chemischen Verwandten in der Biochemie und Tumorforschung häufig untersuchte Wirkstoffe. Die einzelnen Forschungsschwerpunkte sollen im folgenden genauer dargestellt werden.

6.1 Chemische Eigenschaften von Theobromin und seinen Derivaten

(siehe auch Abschnitt: Die Entdeckung des Wirkstoffes Theobromin)

Untersucht wurden Theobromin selbst und verschiedenste Derivate des Theobromins. Besondere Aufmerksamkeit schenkte man Theobromin substituiert mit den Seitenketten ethyl, n-propyl, n-butyl, isoamyl, allyl, methallyl, crotyl oder methoxyethyl.

Es wurde hier des öfteren Coffein (Trimethylxanthin) erwähnt, denn ein wichtiger Abbauweg führt über die Demethylierung von Coffein zu Theobromin.⁷⁰⁹ Auch Theophyllin, bei dem die beiden Methyl-Ketten lediglich mit anderen Stickstoffatomen im Xanthin-Ringsystem verbunden sind, wird als naher chemischer Verwandter ebenfalls mit Theobromin verglichen.

6.1.1 Chemische und physikalische Eigenschaften

Der Schmelzpunkt von Theobromin liegt bei 351°C, es sublimiert unzersetzt bei etwa 295°C.⁷¹⁰ Theobromin bildet in Reinform extrahiert rhombische, mikroskopisch kleine Nadeln.⁷¹¹

Bereits in den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts wurden die physikalischen Eigenschaften von Theobromin genau untersucht. Theobromin löste sich schlecht. In mit 100°C siedendem Wasser war das Lösungsverhältnis 1:148, in 17° kaltem Wasser 1:1600, in siedendem Alkohol 1:422 und in 17° kaltem Alkohol 1: 4284.⁷¹² Am ehesten löste sich Theobromin noch in einem Lösungsverhältnis von 1:105⁷¹³ in erhitztem Chloroform.⁷¹⁴

⁷⁰⁹ Eteng 1997, 235

⁷¹⁰ Geissler 1907, 676, Elks 1990, 1178

⁷¹¹ Winterstein 1931, 215

⁷¹² Dragendorff 1878, 6-7

⁷¹³ Geissler 1907, 676

⁷¹⁴ Günzburg 1922, 549

Methylxanthine absorbierten UV-Strahlung zwischen 250nm und 280nm.⁷¹⁵ Beim Kochen konnten Methylxanthine nicht in ihrer chemischen Struktur zerstört werden.

6.1.2 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von Theobromin liegt bei ca. 96%. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 9 Stunden.⁷¹⁶ Theobromin bindet sich im Blut zu 3% bis 25% an Plasmaproteine, in der Muttermilch zu 12%.⁷¹⁷

Die Theobromin-Kinetik im Blut unterschied sich je nachdem, ob Theobromin in Kapseln oder in Form von Schokolade aufgenommen wurde. Die maximale Plasmakonzentration von Theobromin war nach Konsum von Schokolade deutlich schneller (nach 2 Stunden) erreicht als bei Einnahme von Theobromin-Kapseln, (maximale Plasmakonzentration nach 3 Stunden.)⁷¹⁸

Die Ausscheidung von Theobromin stand schon vor 1900 im Interesse der Wissenschaftler. Ca. 1895 wurden die ersten Basen, die nach Theobromin-Genuss ausgeschieden werden, durch M.Krüger (1866-1904) und P.Schmidt (1872-1950) genauer festgestellt. Es handelte sich hauptsächlich um 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) und das 3-Methylxanthin.⁷¹⁹

Nach neueren Erkenntnissen erfolgte die Ausscheidung zu bis zu 10-20% unverändert, der Grossteil wurde wahrscheinlich durch hepatische mikrosomale Enzyme demethyliert, als 3- und 7-Methylxanthine⁷²⁰ im Urin und geringgradig auch im Stuhl ausgeschieden.⁷²¹ Manche Autoren fanden jedoch kein Theobromin in den Faeces.⁷²² Gallenuntersuchungen zeigten, dass über die Galle bis zu 10 % des applizierten Theobromins ausgeschieden wird.⁷²³ Die Theobromin-Clearance der Niere beträgt 0,87mL/min/kg.⁷²⁴

Bei genaueren Untersuchungen in den letzten 20 Jahren mit radioaktivem ¹⁴C-Theobromin zeigten sich im Urin bei Ratten/Mäusen, Kaninchen () und Menschen []⁷²⁵:

49% (25%) [16-20%] unverändertes Theobromin,

6% (33%) [36%] 7-Methylxanthin,

4% [11%] 7-Methyl-Harnsäure

5,8% (19%) [17-20%] 3-Methylxanthin

[1%] 3-Methyl-Harnsäure

⁷¹⁵ Tarka et al. 1984, 11

⁷¹⁶ Bruchhausen 1994, 850

⁷¹⁷ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 432, Eteng 1997, 235

⁷¹⁸ Mumford et al. 1996, 319-325

⁷¹⁹ Krüger et al. 1901, 259

⁷²⁰ Goodman 1965, 361

⁷²¹ Kelly 1978, 173

⁷²² Bock 1920, 522

⁷²³ IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans 191, 428

⁷²⁴ Bruchhausen 1994, 850

⁷²⁵ Tarka 1983, 553, Rodopoulos et al 1996, 379

2,7% (1%) [1%] 3,7-Dimethyl-Harnsäure

36% (22%) [6-13%] 6-Amino-5-[N-Methyl-formylamino]-1-Methyluracil.⁷²⁶

Die 7-Methyl-Harnsäure entstand durch Oxidation von 7-Methylxanthin oder durch Demethylierung von 3,7-Dimethyl-Harnsäure⁷²⁷ als direkte Oxidation von Theobromin.

3-Methylxanthin war hierbei der einzig pharmakologisch aktive Metabolit.

Die Metaboliten 3,7- Dimethyl-Harnsäure und 6-Amino-5-[N-Methyl-formylamino]-1-Methyluracil entstanden Cytochrom P450-assoziiert.⁷²⁸

Wenige Autoren meinten, dass Theobromin unverstoffwechselt nur bei hohen Dosen ausgeschieden werde, ansonsten erfolge die Demethylierung und die weitere oben genannte Verstoffwechslung.⁷²⁹

Bei Menschen sind nochmals zusammenfassend die Stoffwechselwege:

1. Die Demethylierung zu Monomethylxanthinen, die wiederum zu einem kleinen Teil in ihre Monomethylharnsäuren weiterverstoffwechselt werden (Oxidierung durch die Xanthin-Oxidase),
2. die direkte Oxidierung zu 3,7-Methylharnsäure und
3. die Verstoffwechslung zu 6-Amino-5-[N-Methyl-formylamino]-1-Methyluracil über einen Nebenweg.

Die Theobromin-Konzentrationen waren im Plasma und im Speichel gleich, die Konzentrationen der Metaboliten im Speichel waren deutlich vermindert. Die Monomethylkonzentrationen im Speichel waren wahrscheinlich aufgrund von Unterschieden in Löslichkeit und Polarität geringer als die im Blut. Die Halbwertszeit für Theobromin betrug in einer Untersuchung von 1996 8,3 Stunden und war für Plasma und Speichel gleich.⁷³⁰

In einer Studie zur Ausscheidungsdauer fiel der Plasmaspiegel von Theobromin innerhalb von 5 Minuten nach intravenöser Injektion rasch ab, nach ca. 30 Minuten war der Theobrominspiegel nach i.v.-Injektion und nach oraler Gabe gleich.⁷³¹ Im Blut ließen sich keine Derivate von Theobromin nachweisen.⁷³²

Aus einem klinischem Versuch: Bei sechs Probanden betrug die Plasmahalbwertszeit von Theobromin 7,15 bis 11,53 Stunden, die gesamte Theobrominmenge (radioaktiv markiertes 30 mCi ¹⁴C-Theobromin) konnte innerhalb von 96 Stunden im Urin gemessen werden. Die ausgeschiedenen Metaboliten im Urin zeigten im Vergleich zur

⁷²⁶ Tarka 1982, 284

⁷²⁷ Damm 1913, 13, Topp 1911, 19

⁷²⁸ Eteng 1997, 237

⁷²⁹ Lang 1953, 772

⁷³⁰ Rodopoulos et al. 1996, 373

⁷³¹ Fülgraff 1969, 617

⁷³² IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 432

Theobrominkonzentration im Blut ein lineares Verhältnis, es handelte sich daher um einen Prozess erster Ordnung. Da die Metabolite nie im Blut nachzuweisen waren, war davon auszugehen, dass die Metaboliten, sobald verstoffwechselt, sofort ausgeschieden wurden. Die Metabolite waren die oben angegebenen.⁷³³

6.1.3 Einflussfaktoren für die Pharmakokinetik

Insgesamt sprachen die Untersuchungen dafür, dass sowohl die erbliche Eliminationsfähigkeit (wahrscheinlich Cytochrom P 450 assoziiert) als auch Umwelteinflüsse (z.B. Anwesenheit von polyzyklischen Aromatischen Verbindungen) grossen Einfluss auf die Xanthin-Ausscheidung haben.⁷³⁴

Da bei verschiedenen Testpersonen die Verstoffwechslung in der Leber deutliche Unterschiede aufwies, konnte die Theobrominverstoffwechslung nicht als Funktionstest der Leber verwendet werden, wie von einem Autor angedacht war.⁷³⁵ Nach einer Studie verlangsamten vor allem chronische Lebererkrankungen den Xanthinstoffwechsel.⁷³⁶

Menschen, die täglich 6mg Theobromin/kg KG über die Nahrung zu sich nahmen, hatten eine um mehrere Stunden verlängerte Plasmahalbwertszeit nach Gabe einer Testdosis Theobromin. Wahrscheinlich konkurriert die gegebene Testdosis mit der normalerweise mit der Nahrung aufgenommenen Menge Theobromin oder anderer Xanthine.⁷³⁷

Rauchen förderte die Elimination von Coffein und Theophyllin, wahrscheinlich gilt dies auch für Theobromin. Konträr dazu liess sich in einer Studie bei Rauchern eine verminderte Exkretion von Methylxanthinen im Urin feststellen.⁷³⁸

Bei Schwangeren wurde prozentual mehr unverstoffwechseltes Theobromin ausgeschieden, da der Xanthinstoffwechsel insgesamt verlangsamt war.⁷³⁹ Der Prozentanteil des unverstoffwechselten Theobromins betrug bei Versuchstieren meist ca. 60%.

Neugeborene haben noch nicht die Ausscheidungsfähigkeit von Erwachsenen (Plasmahalbwertszeit 3,5 Stunden), die Plasmahalbwertszeit von Neugeborenen, deren Mütter vor der Geburt Coffein zu sich genommen hatten, betrug 80 Stunden, bei Frühgeborenen sogar 97,5 Stunden. Dies beruhte auf einer noch geringen Fähigkeit zur Demethylierung der Stickstoffmoleküle. Anstatt der Demethylierung erfolgte eine Oxidierung, teilweise wurde Theophyllin in der Leber auch noch zu Coffein methyliert. Auch konnte die Niere bei Neugeborenen Theobromin noch nicht so schnell ausscheiden,

⁷³³ Tarka 1983, 546ff

⁷³⁴ Tarka 1982, 285

⁷³⁵ Rodopoulos et al. 1996, 382

⁷³⁶ Tarka 1982, 281

⁷³⁷ Tarka 1982, 287-288, Tarka 1983, 547

⁷³⁸ Hirsh 1984, 243

⁷³⁹ Tarka 1982, 281

erst mit ca. 8 Monaten erreichte die Exkretionsfähigkeit der kindlichen Niere ungefähr das Niveau von Erwachsenen.⁷⁴⁰

Theobromin trat in die Muttermilch über, die Theobromin- Konzentration in der Muttermilch war etwas geringer als die im Blut. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dem Kind toxische Mengen Theobromin zuzuführen (10 mg Theobromin) gering, die Mutter müsste dafür täglich 6,8 Tafeln Schokolade essen.

6.1.4 Physiologie

Theobromin führte in vielen Studien initial zu einem Blutdruckabfall mit Tachykardie. Der Blutdruckabfall bewirkte eine Vermehrung des Minutenvolumens und eine geringe Erhöhung des Schlagvolumens. (Im Gegensatz dazu kam es bei anderen Methylxanthinen zu einer leichten Verminderung des Schlagvolumens) Es wurde auch eine Verminderung des peripheren Widerstandes festgestellt. In einer späteren Phase kam es wieder zu einer Erhöhung des Blutdrucks.⁷⁴¹

Bei Patienten mit höhergradiger Gefässsklerose blieb das Minuten- und das Schlagvolumen sowie der Gefässwiderstand gleich, auch die Herzfrequenz blieb gleich.⁷⁴²

An der Niere kam es zu einer Gefässerweiterung mit Steigerung der Diurese⁷⁴³ (siehe Abschnitt Therapeutische Anwendung als Diuretikum).

Nach einem Bericht von 1949 reagierte das Herz in Anwesenheit von Methylxanthinen stärker als sonst auf eine Erregung des Nervus Vagus.⁷⁴⁴

6.2 Niere

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts begann die Erforschung der Wirkungen von Theobromin auf die Niere, Theobromin leistete hier einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Nierenphysiologie.

6.2.1 Erforschung des Wirkmechanismus

In der Forschung wurden über die Jahre viele Theorien bezüglich des Wirkmechanismus aufgestellt⁷⁴⁵. Lange währte der Streit, ob Theobromin lediglich das Blutvolumen und den Kreislaufumsatz erhöht, oder ob es eine direkte Wirkung an der Niere gibt. Beide Annahmen sind wohl richtig.

Zum einen wurde ein positiv inotroper und positiv chronotroper Effekt auf den Herzmuskel entdeckt (siehe unten), der zu einem erhöhten Kreislaufumsatz⁷⁴⁶ und somit zu einer

⁷⁴⁰ Tarka 1982, 285

⁷⁴¹ Schmid 1955, 194; Taugner 1956, 604, Klein 1960, 226

⁷⁴² Klein 1960, 226

⁷⁴³ Schmid 1955, 194-195

⁷⁴⁴ Goutier 1949, 170

⁷⁴⁵ Fülgraff 1969, 603-604

⁷⁴⁶ Rau 2001, 74

erhöhten glomerulären Filtrationsrate führte.⁷⁴⁷ Wissenschaftler wie Alexander Ellinger (1870-1923), Karl Spiro (1867-1932), Wolfgang Heinrich Veil (1884-1946) und Arthur Robertson Cushny (1866-1926) postulierten eine prärenale Komponente aufgrund einer klinisch zeitlichen Divergenz zwischen den Begleiterscheinungen wie z.B. Blutdruckänderungen und dem Einsetzen der Diurese.

Zum anderen gab es einen Effekt auf die Niere, wie Alexander Langgaard (1847-1917) 1886⁷⁴⁸ und Woldemar von Schröder (1850-1898) bereits vor 1890 erkannten.⁷⁴⁹

Es wurden tierexperimentell an der Niere wiederum zwei Effekte gefunden, zum einen eine vermehrte Nierendurchblutung,⁷⁵⁰ die nicht allein durch den erhöhten Kreislaufumsatz erklärt werden konnte und zum anderen eine Hemmung der tubulären Rückresorption.⁷⁵¹

Die vermehrte Nierendurchblutung wurde von Otto Loewi (1873-1961) entdeckt. Er postulierte eine Vasodilatation in der Niere, die zu einer vermehrten Filtrationsrate führte. Cushney (1866-1926) erklärte den Effekt 1917 durch eine Minderung des Filtrationswiderstandes an der Glomeruluskapsel.⁷⁵²

Auch mehrten sich die Untersuchungen bezüglich einer Wirkung von Theobromin am proximalen Tubulus. Waclav v. Sobieranski (1860-1902) berichtet bereits 1895 über eine tierexperimentelle Hemmung der tubulären Rückresorption.⁷⁵³

Histologisch sahen Gram, später auch Dalous 1908 Variationen in den Tubuli contorti der Niere und eine vermehrte Zellausscheidung im Urin⁷⁵⁴ nach Gabe von Theobromin. Man postulierte eine Erregung des Tubulusepithels durch Theobromin mit nachfolgender Diureseerhöhung durch vermehrte Sekretion aus den Tubuluszellen⁷⁵⁵ und einen osmotischen Effekt in den proximalen Tubuli.⁷⁵⁶ Das Phänomen der vermehrten Chloridausscheidung sowie der leicht vermehrten Natrium und Kaliumausscheidung wurde von Josef Barcroft (1872-1947), Hermann Straub (1862-1938) und Ernst Frey (geb. 1878) untersucht.⁷⁵⁷ Wertvolle Erkenntnisse über die Kochsalzausscheidung unter Theobromin und die darauf folgende Mobilisierung der Gewebeflüssigkeiten lieferte auch Erich Meyer (1874-1927) ca. 1902 in seinen Studien über die Diurese.⁷⁵⁸

⁷⁴⁷ Greger 1995, 141

⁷⁴⁸ Rau 2001, 74

⁷⁴⁹ Bock 1920, 565

⁷⁵⁰ Bock 1920, 546

⁷⁵¹ Rau 2001, 74

⁷⁵² Wasicky 1929, 536

⁷⁵³ Rau 2001, 74

⁷⁵⁴ Schwiegk 1968, 399

⁷⁵⁵ Dalous et al. 1907, 102

⁷⁵⁶ Le Gallen 1912, 34-36

⁷⁵⁷ Wasicky 1929, 536

⁷⁵⁸ Müller F, 1921

Viele Forscher und viele Versuche waren notwendig um das Puzzle um die Nierenphysiologie und die Diuretika-Wirkung zu vervollständigen und den Weg für die Entdeckung neuer, heute noch benutzter Diuretika zu ebneten.

Heutzutage erklärt man die diuretische Wirkung des Theobromins durch die Blockade von Adenosin-Rezeptoren, die zu einer Mehrdurchblutung der Niere, speziell des Nierenmarks, führt. Während der Widerstand der Vasa afferentia stärker sinkt als der der Vasa efferentia, nimmt gleichzeitig die glomeruläre Filtrationsrate zu. Damit sind die Xanthin-Derivate die einzigen bekannten Diuretika, die die glomeruläre Filtrationsrate erhöhen. Für Theobromin konnte auch die Zunahme der Zahl der filtrierten Glomerula gezeigt werden.⁷⁵⁹ Ausserdem sind Methylxanthine am Feedback-Mechanismus der glomerulären Filtrationsrate beteiligt indem sie die Reninfreisetzung der Niere fördern. Im Nierenmark kann der normalerweise hohe Konzentrationsgradient zwischen Blutgefässen und Nierenkanälchen durch die stärkere Durchblutung⁷⁶⁰ nicht mehr aufrechterhalten werden. Dadurch folgt eine verminderte Rückresorption und wiederum eine vermehrte Diurese.⁷⁶¹ (Steigerung der Rindendurchblutung um Faktor 1,5, Steigerung der Markdurchblutung um Faktor 3).

Bezüglich der Elektrolyte kommt es wahrscheinlich zu einer ADH-ähnlichen Wirkung mit zunehmender Wasserausscheidung, einer deutlich erhöhten Ausscheidung von Na und Chlorid aufgrund verminderter Rückresorption im proximalen Tubulus⁷⁶², einer weitgehend unbeeinflussten Kaliumausscheidung, einer erhöhten Calciumausscheidung und einer verminderten Phosphatausscheidung. Der Harnstoff wird insgesamt in höheren Mengen ausgeschieden, jedoch bleibt die osmotische Urinkonzentration unverändert.

Möglicherweise spielt auch eine Wirkung der Methylxanthine auf Prostaglandine bei der Regelung der Na-Ausscheidung eine Rolle, denn es wurden erhöhte Prostaglandinspiegel im Urin gefunden.⁷⁶³

Umstritten ist als Komponente der diuretischen Wirkung eine Verminderung des kolloidosmotischen Wasserbindungsvermögens der Plasmaeiweisse. Denn nach Gabe von Theobromin wurde eine Erniedrigung der Serumeiweisskonzentration beobachtet.⁷⁶⁴

⁷⁵⁹ Fülgraff 1969, 611

⁷⁶⁰ Bruchhausen, 849

⁷⁶¹ Mutschler 1996, 585

⁷⁶² Tarka 1982, 297

⁷⁶³ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 324

⁷⁶⁴ Fülgraff 1969, 607

6.3 Lunge und Atmung

6.3.1 Erforschung des Wirkungsmechanismus

6.3.1.1 Bronchodilatation

Ein bronchodilatatorischer und somit asthmathérapeutischer Effekt von Theobromin wurde in vielen Studien beschrieben.⁷⁶⁵

Der genaue Wirkmechanismus von Xanthinen bei obstruktiven Lungenerkrankungen wie dem Asthma bronchiale ist jedoch bis heute nicht eindeutig geklärt. An der Wirkung beteiligt könnten sein der Adenosin-Antagonismus, eine Phosphodiesterase-Hemmung, möglicherweise die Freisetzung von Katecholaminen, Hemmung von 5'-Nucleotidase, Hemmung von Prostaglandinen und ein Effekt auf die intrazelluläre Calciumfreisetzung.⁷⁶⁶ In Versuchen kam es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien, auch besonders dann, wenn vorher Histamin appliziert wurde. Die Vitalkapazität sowie das inspiratorische und expiratorische Reservevolumen erhöhten sich. Der Tiffenau-Test brachte bessere Ergebnisse. Die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen blieben gleich, fielen sogar ab.⁷⁶⁷ (Dies spricht gegen einen atemanaleptischen Effekt,⁷⁶⁸ also einer Atemfrequenzsteigerung durch Wirkung auf das ZNS, auch wenn dies von einigen Autoren beobachtet wurde.⁷⁶⁹).

6.3.1.2 Zunahme der Motilität des Mucoziliarapparates

Als weitere Komponente der Wirkung in der Asthma-Therapie wurde beobachtet, dass Xanthine die Transportrate des Mucoziliarapparates der Bronchien fördern.⁷⁷⁰ Die Verbesserung der Atemfunktion durch Methylxanthine stützte sich zusätzlich zur Muskelrelaxation wahrscheinlich auch auf einen anti-entzündlichen Effekt in Kombination mit der Steigerung der Ziliar-Aktivität.⁷⁷¹

6.3.1.3 Hemmung von hustenauslösenden Nerven

In einer neueren Studie von 2005 konnte Theobromin Hustenreiz deutlich abmildern. Der Effekt war mit Opioid-Medikamenten wie Codein vergleichbar. Es wurde beobachtet, dass Theobromin eine Depolarisation am Nervus vagus hemmt. Somit wurde als Wirkmechanismus eine Hemmung von Hustenauslösenden Nervenendigungen postuliert.⁷⁷²

⁷⁶⁵ Mutschler 1996, 167

⁷⁶⁶ Persson et al 1991, 209

⁷⁶⁷ Klein et al. 1960, 227

⁷⁶⁸ Klein et al. 1960, 227

⁷⁶⁹ Scott 1946, 116

⁷⁷⁰ Sutton et al, 1981, 892

⁷⁷¹ Persson et al. 1991, 217

⁷⁷² Usmani et al 2005, 231

6.3.1.4 Anaphylaxie

Es konnte gezeigt werden, dass Theobromin die Ausschüttung der Slow reacting substance (SRS) of anaphylaxis, einem Metabolit der allergischen Reaktion, verhinderte und die Ausschüttung von Histamin reduzierte. Dadurch schützte es im Tierversuch sensibilisierte Meerschweinchen vor einem durch Antigene in Aerosol provoziertem anaphylaktischem Schock.⁷⁷³

Diese Wirkung war Adenosin-vermittelt. Die Hemmung von Adenosin bewirkte eine geringere Ausschüttung von Anaphylaxie-Mediatoren in menschlichen Mastzellen und hemmte die Histaminfreisetzung. Ausserdem gab es neuerlich die Hypothese, dass über eine Aktivierung von T-Suppressorzellen bei Asthma weniger IgE-vermittelte Antikörper produziert werden.⁷⁷⁴ Diese Aktivierung der Suppressor-T-Zellen wurde vor allem unter Theophyllin beobachtet,⁷⁷⁵ Wahrscheinlich gilt dies auch für Theobromin.

6.3.2 Vergleich mit anderen Medikamenten und weitere Studienergebnisse

Die grösste atmungstimulierende Wirkung unter den Methylxanthinen hatte das Theophyllin, das auch heute noch häufig verwendet wird.⁷⁷⁶ Auch Theobromin und seine Derivate 1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin, 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin, 1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin und 1-(Diäthyl-Aminoäthyl)-Theobromin zeigten alle eine milde bronchodilatierende Wirkung. Allerdings waren die Effekte der Methylxanthine nach Auslösung des Bronchospasmus durch Histamin wesentlich geringer und kürzer als nach Auslösung durch Pilocarpin.⁷⁷⁷

Als sehr effektiv wurde auch die Gabe von Methylxanthinen zur Relaxierung bei spontan kontrahierter Trachea beschrieben. Der Mechanismus ist bisher unklar, einige Autoren schlugen den Weg über vermehrtes cAMP vor.⁷⁷⁸

Ein von Muskarin hervorgerufener Bronchospasmus konnte von Diuretin wieder aufgehoben werden,⁷⁷⁹ vielleicht sind somit am asthmatischen Geschehen auch Muskarin-Rezeptoren beteiligt.

⁷⁷³ Tarka 1982, 291

⁷⁷⁴ Fredholm (Effects of Methylxanthines on Skeletal Muscle...) 1984, 370-371

⁷⁷⁵ Persson et al. 1991, 217

⁷⁷⁶ Wasicky 1932, 471

⁷⁷⁷ Taugner et al. 1956, 607

⁷⁷⁸ Gemmill 1947-1, 289

⁷⁷⁹ Bock 1920, 553

6.4 Herz

6.4.1 Physiologie und Wirkungsmechanismus

In den Anfängen der Anwendung von Theobromin war nicht genau bekannt, wie Theobromin auf das Herz wirkt.

Die ersten grossen Erfolge bei der Erforschung der Wirkung der Methylxanthine am Herzen erbrachten Versuche am isolierten Herzpräparat um die Jahrhundertwende 1900. Beispielsweise stellte E. Impens 1901 eine erhöhte Pulsfrequenz nach Befüllen des Versuchsherzens mit Theobrominlösung fest.⁷⁸⁰ Nach Versuchen von 1903 erhöhte Theobromin deutlich die Auswurfleistung des Herzens,⁷⁸¹ zumindest bei höheren therapeutischen Dosen.⁷⁸² Viele weitere Versuche konnten diese Ergebnisse bestätigen.⁷⁸³

Spätere Untersuchungen an einem elektrisch betriebenen Papillarmuskel des rechten Ventrikels der Katze zeigten für Theobromin eine deutliche Erhöhung der Myokard-Kontraktilität (positiv inotroper Effekt),⁷⁸⁴ und eine Steigerung der Kontraktionsfrequenz. Die Refraktärzeit des Myokards blieb gleich.⁷⁸⁵ Weitere Derivate von Theobromin, Theophyllin und Coffein wurden getestet. Von den Theobromin-Derivaten waren positiv inotrop: Beta-Hydroxypropyl-Theobromin, Gamma-Hydroxypropyl-Theobromin, Diäthylaminoäthyl-Theobromin und 1-(Beta-Cyclohexyl-Aminoäthyl)-Theobromin, von denen das letztere sogar eine dem Theophyllin überlegene Wirkung hatte.⁷⁸⁶ Von diesen wurde das Beta-Hydroxypropyl-Theobromin auch klinisch bei Patienten angewendet.

Einige Forscher sahen die Ursache der positiven Inotropie in einer Aktivierung von Mediatoren des sympathischen Nervensystems, andere gingen von einer direkten Wirkung an der Myokardzelle aus. Dabei nahm man an, dass der Imidazolring des Theobromins mit den Doppelbindungen am Stickstoffatom die kontraktilitätsfördernde Komponente sei. Unterstützt wurde diese These dadurch, dass Imidazole und enge Strukturverwandte wie z.B. das Histamin auch eine kontraktilitätssteigernde Wirkung besitzen.

Im weiteren wurde postuliert, dass Theobromin zu einer Veränderung im zellulären Calciumstoffwechsel führe: Es käme zum einen zu einer Hemmung der Abspaltung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und zum anderen zu einem erhöhten Calcium-Einstrom über die Zellmembran. Die erhöhte Calciumkonzentration sei dann für die positiv inotrope Wirkung verantwortlich.⁷⁸⁷ In einer anderen Studie wurde allerdings

⁷⁸⁰ Bock 1920, 531

⁷⁸¹ Böhme 1968 (Deutsches Arzneibuch), 1449, Puckner 1930, 1306

⁷⁸² Puckner 1930, 1306

⁷⁸³ Plavec 1904, 169

⁷⁸⁴ Mutschler 1996, 167, Kelly 1978, 172

⁷⁸⁵ Tarka 1982, 291, Bock 1920, 537

⁷⁸⁶ Kuschinsky et al. 1958, 14-18

⁷⁸⁷ Tarka 1982, 292

ein erhöhter Ca-Ausstrom aus der Zelle gemessen, ohne dass es den Calcium-Pool in der Herzmuskelzelle veränderte.⁷⁸⁸ Dessen Relevanz wurde bisher aber nicht geklärt.

Ein weiterer Effekt schien möglich: Methylxanthine sind Adenosin-Rezeptor-Antagonisten. Nach einer weiteren Hypothese wurde durch Theobromin der durch cAMP vermittelte negativ inotrope und negativ chronotrope Effekt der Adenosin-Rezeptoren gehemmt. Die Frequenz wurde erhöht, die linksventrikuläre Auswurfzeit verkürzt und das Herz durch die geringere Füllung des linken Ventrikels entlastet.⁷⁸⁹

6.4.2 Cardiovasculäre Nebenwirkungen

In den bisherigen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Theobromin und dem Risiko für cardiovasculäre Erkrankungen festgestellt werden.⁷⁹⁰

Die Ausbildung einer Cardiomyopathie wäre jedoch möglich, denn bei Hunden wurde nach Verfütterung von 150mg/kg Theobromin über längere Zeit die Ausbildung einer fibrotischen Cardiomyopathie in einem Fortsatz des rechten Herzvorhofs beobachtet. Dies kann aber nicht direkt auf den Menschen übertragen werden, da beim Menschen ein solcher Fortsatz nicht existiert.⁷⁹¹

6.4.3 Herzrhythmusstörungen

Bei Hunden wurden bei Vergiftungen mit Theobromin Tachyarrhythmien, auch vorzeitige ventrikuläre Komplexe, ventrikuläre Tachykardien⁷⁹² sowie Bradykardien beobachtet. Auch ein plötzlicher Herztod wurde beschrieben.⁷⁹³

Im Speziellen fanden einige Forscher heraus, dass die Refraktärzeit unter Theobromin im Gegensatz zu Theophyllin oder Coffein verlängert war und somit die Inzidenz von Rhythmusstörungen verringert sei.⁷⁹⁴ Jedoch wurde diese Hypothese nicht weiter verfolgt.

6.5 Muskel

Bereits 1850 wurden die ersten Versuche zur Wirkung von Methylxanthinen auf den Skelettmuskel durchgeführt. In einer Studie von 1886 bewegten sich Frösche nach Eingabe von Theobromin schwerfälliger und verfielen bei hohen Dosen sogar in eine Muskelstarre. In einer anderen Studie fand man unter Theobromin primär eine verstärkte Erregbarkeit am Skelettmuskel, bei sehr hoher Dosis ergab sich keine Wirkung mehr.⁷⁹⁵

⁷⁸⁸ Fredholm (Effect of Methylxanthines on Skeletal Muscle...) 1984, 307

⁷⁸⁹ Tarka 1982, 292

⁷⁹⁰ Keeler 1992, 254

⁷⁹¹ Tarka 1982, 296

⁷⁹² Goodman 1965, 357

⁷⁹³ Stidworthy 1999, 145

⁷⁹⁴ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 310-315

⁷⁹⁵ Bock 1920, 575

Paul Trendelenburg dagegen machte die Beobachtung, dass Theophyllin und Theobromin am glatten Rindermuskel relaxierend wirken.⁷⁹⁶

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse musste ein unterschiedlicher Wirkmechanismus an Skelett- und glatter Muskulatur postuliert werden.

6.5.1 Elektrolytgleichgewicht und Wirkung auf das synaptische Neuron

6.5.1.1 Skelettmuskel

Am Froschmuskel stellvertretend für die Skelettmuskulatur wirkte das Theobromin kontraktilitätssteigernd.⁷⁹⁷ Im Laborversuch führte Theobromin zu einer vermehrten Erregbarkeit der Muskeln. Die Muskelzuckung zeigte einen raschen, steilen Anstieg und einen langsamen, allmählichen Abfall. Bei höherer Dosis trat eine Muskelstarre ein. In vitro wurde in Muskelzellen, die Methylxanthinen ausgesetzt waren, erheblich mehr Lactat produziert und mehr Sauerstoff verbraucht, es wurde mehr thermische Energie frei, dadurch war die Kontraktilität erhöht.⁷⁹⁸

Versuche am Rattenzwerchfell in den 70er Jahren ergaben eine deutliche Erhöhung der Zuckungsamplitude der Muskulatur unter Anwesenheit von Methylxanthinen, diese wurde bei Anheben der extrazellulären Kalium-Konzentration nochmals signifikant erhöht, die Calciumkonzentration hatte keine Auswirkungen. Daraus konnte gefolgert werden, dass möglicherweise auch Kaliumkanäle an der Methylxanthinwirkung beteiligt waren.⁷⁹⁹

Zum Wirkungsmechanismus wurde und wird noch vielfach geforscht:

Methylxanthine verstärkten nach Untersuchungen von 1949 die erregende Wirkung von K⁺-Ionen am isolierten Skelettmuskel. Dieses Phänomen veränderte sich auch nicht bei Anwesenheit von Atropin oder Curare und konnte durch die negative Wirkung auf das Enzym Cholinesterase⁸⁰⁰ allein nicht erklärt werden.⁸⁰¹ Die Rolle der Kalium-Ionen wurde bis heute nicht geklärt.

Nach neueren Untersuchungen gab es einerseits einen Effekt am Neuron, das, durch Methylxanthine stimuliert, vermehrt „feuern“ kann. Andererseits existierte ein Effekt an der Muskelzelle selbst.⁸⁰² Dieser Effekt auf die Muskelzelle erfolgte zum einen durch Hemmung des Enzyms Cholinesterase, das cAMP spaltet. Dies führte zu einer erhöhten Acetylcholin-Konzentration und somit erhöhten Muskelstimulation. (In einer Quelle fand sich als Ursache auch eine vermehrte Freisetzung von Acetylcholin durch

⁷⁹⁶ Locher 1989, 96

⁷⁹⁷ Hartwich 1911, 267

⁷⁹⁸ Goodman 1965, 360

⁷⁹⁹ Graffi et al 1961, 267

⁸⁰⁰ Tarka 1982, 290

⁸⁰¹ Goutier 1949, 170

⁸⁰² Fredholm (Effect of Methylxanthines on Skeletal Muscle...) 1984, 366

Methylxanthine⁸⁰³). Zum anderen gab es eine direkte Wirkung von Methylxanthinen auf Ca⁺⁺- Kanäle an der Muskelmembran. Es kam hierbei ohne Veränderung des Membranpotentials zu einem Ein- und Ausstrom von Ca⁺⁺ über die Zellmembran und, wahrscheinlich noch wesentlicher, zu einer Freisetzung von Calcium aus dem sarcoplasmatischen Retikulum.⁸⁰⁴ Die erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration führte zu einer direkten Erhöhung der Kontraktilität im Zytoplasma der Muskelfaser (verstärkte Muskelzuckung).⁸⁰⁵

Weiter wurde entdeckt, dass Theobromin in Kaninchenmuskeln die Umwandlung von Myogen in Myogenfebrin förderte, die funktionelle Relevanz dessen ist jedoch noch unklar.⁸⁰⁶

Vergleicht man die Wirkung der Methylxantine auf die Skelettmuskulatur, so ist die Theobrominwirkung im Vergleich zu anderen Methylxanthinen wie z.B. Coffein eher gering.⁸⁰⁷

6.5.1.2 Glatte Muskulatur

Im Gegensatz dazu relaxierte Theobromin glatte Muskelzellen, beispielsweise an den Bronchien.⁸⁰⁸ An der Darmmuskulatur wurde ebenfalls eine Muskelentspannung sowie ein adrenolytischer Effekt gesehen. (Hemmung der sympathischen vegetativen Nerven).

Für Oxypropyltheobromin wurde im Tierversuch 1959 eine relaxierende Wirkung auf die Muskelzellen der Koronarien sowie eine Verminderung des Widerstandes der Lungenstrombahn beobachtet.⁸⁰⁹ Über den genauen Wirkmechanismus an der glatten Muskulatur fanden sich in der Literatur keine Hinweise.

6.5.2 Sauerstoffverbrauch

Durch in-vitro-Studien von 1947 konnte gezeigt werden, dass unter Anwesenheit von Theobromin-Derivaten der Sauerstoffverbrauch⁸¹⁰ und die Glycolyse⁸¹¹ im Muskel erhöht ist. Die Energie im Muskel kann darunter schneller umgesetzt werden.⁸¹² Allerdings wird die Glycolyse nur primär aktiviert (besonders in Anwesenheit von Phosphat), sekundär wird sie inhibiert,⁸¹³ vor allem in Anwesenheit von Magnesium-Sulfat.⁸¹⁴

⁸⁰³ Fredholm (Effect of Methylxanthines on Skeletal Muscle...) 1984, 366

⁸⁰⁴ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 307

⁸⁰⁵ Goodman 1965, 360

⁸⁰⁶ Bock 1920, 511

⁸⁰⁷ Goodman 1965, 358

⁸⁰⁸ Giri 1999, 18

⁸⁰⁹ Uhlenbroock et al 1959, 235

⁸¹⁰ Gemmill 1947-1, 289

⁸¹¹ Gemmill 1947-2, 297

⁸¹² Hartwich 1911, 267

⁸¹³ Gemmill 1947-2, 293

⁸¹⁴ Gemmill 1947-2, 297

6.5.3 Muskelermüdung

Im Laborversuch von 1945 konnte gezeigt werden, dass intravenös verabreichte Dimethylxanthine wie Theobromin, Theophyllin und Coffein einen stimulierten Muskel im Laborversuch weniger schnell ermüden lassen. Zudem senken Dimethylxanthine die Erregungsschwelle für Acetylcholin an der neuromuskulären Synapse und reduzieren die Wirkung des Nervengiftes Curare.⁸¹⁵ Die Wirkungsreihenfolge der Methylxanthine war hierbei: (von der geringsten zur grössten Wirkung:) Diuretin (Theobromin-Natrium-Salicylat) < Theophyllin < Aminophyllin (Theophyllin-Ethylen-Diamin) < Coffein.

Bounameaux erklärt die laborchemisch geringere Muskelermüdung durch eine Hemmung des Enzyms Cholinesterase, das den Transmitterstoff Acetylcholin an der neuromuskulären Synapse abbaut.⁸¹⁶ Nach neueren Untersuchungen ist das Theobromin, besser noch das Coffein ein potenter Cholinesterasehemmer.⁸¹⁷ Ein ähnlicher Effekt des Theobromins auf die im Blut vorkommende Pseudocholinesterase konnte nicht nachgewiesen werden.⁸¹⁸ Im Hinblick auf ihre Wirkungsstärke auf die beiden Cholinesterasen unterscheiden sich die Methylxanthine Theophyllin, Theobromin und Coffein trotz sehr ähnlicher chemischer Struktur erheblich, die Ursache der so unterschiedlichen Wirkungsweise konnte jedoch nicht geklärt werden.⁸¹⁹

6.6 Gefässe

6.6.1 Vasodilatierende Wirkung

6.6.1.1 Koronarien

Bei Untersuchungen der Herzphysiologie zeigte sich um 1900 eine aktiv vasodilatierende Wirkung von Theobromin auf die Koronarien,⁸²⁰ man ging von einer relaxierenden Wirkung auf die Gefässmuskulatur aus.⁸²¹ Diese Wirkung war jedoch umstritten, siehe hierzu auch den klinischen Teil.

1956 wurde sogar eine Wirkungsreihenfolge der Theobrominderivate nach ihrer koronar durchblutungssteigernden Wirkung aufgestellt, wirksam waren dabei Theobromin und die Derivate 1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin, 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin, 1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin und 1-(Diäthyl-Aminoäthyl)-Theobromin.⁸²²

In neueren Untersuchungen fand sich klinisch eine Reduktion von Anzahl und Schweregrad der Angina pectoris. Jedoch konnte dies im Tierversuch nicht bewiesen

⁸¹⁵ Huidobro 1945, 386

⁸¹⁶ Bounameaux 1949, 370

⁸¹⁷ Tarka 1982, 289

⁸¹⁸ Bounameaux 1949, 370

⁸¹⁹ Bounameaux 1949, 375

⁸²⁰ Tarka 1982, 291

⁸²¹ Puckner 1930, 1306

⁸²² Taugner et al. 1956, 607

werden, so dass Angina pectoris keine eindeutige Indikation zur Gabe von Theobromin darstellte.⁸²³ Möglicherweise erklärt sich eine Wirkung bei Angina pectoris auch über eine bedeutende Beschleunigung der Koronarzirkulation.⁸²⁴

6.6.1.2 Grosse Arterien

Es gibt einzelne Berichte über eine prompte Erweiterung der Aorta nach Gabe von Diuretin, selbst nach mehrfachen Diuretin-Gaben trat dabei kein Gewöhnungseffekt auf.⁸²⁵

6.6.1.3 Periphere Arterien

Auch eine Dilatation der peripheren Arterien war umstritten, es gab Versuche mit und ohne Nachweis eines peripheren gefässerweiternden Effektes. In der Anwendung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit sei auf den klinischen Teil verwiesen.

6.6.1.4 Kapillaren und Lymphgefäße

Es wurde eine durch Xanthine gesteigerte Permeabilität der Gefässwände beschrieben, die den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe (z.B. Mobilisierung von Ödemen) erleichtert. Für Theophyllin wurde sogar eine erhöhte Wasserabgabe durch Perspiration und ein erhöhter Lymphfluss nachgewiesen.⁸²⁶

6.6.2 Blutdruck

Als eine mögliche Anwendung der Gefäss- und Herzwirkung von Theobromin wurde die Blutdrucksenkung vermutet. Bei Katzen rief das Theobromin bei Versuchen Anfang des 20.Jahrhunderts auch in höherer Dosierung keine Änderung des Blutdruckes hervor.⁸²⁷

Bei Hunden führten Theobromin-Gaben von 30mg/kg Körpergewicht jedoch zu einer Blutdrucksenkung.⁸²⁸ Bei klinisch unsicherer Wirkung blieb die Anwendung von Theobromin als Blutdrucksenker meist im Versuchsstadium. Auch konnten Methylxanthine schlecht mit Digitaliskörpern kombiniert werden, denn sie hatten bzgl. des Blutdrucks eine antagonistische Wirkung. Beispielsweise steigerte die Gabe von Strophanthin den nach der Gabe von Methylxanthinen gefallenem Blutdruck.⁸²⁹

⁸²³ Goodman 1965, 357, Tarka 1982, 289

⁸²⁴ Bock 1920, 544

⁸²⁵ Bock 1920, 547

⁸²⁶ Fülgraff 1969, 607

⁸²⁷ Hartwich 1911, 267

⁸²⁸ Bock 1920, 539

⁸²⁹ Bock 1920, 546

6.7 Magen / Darm

6.7.1 Reizwirkung

Theobromin hatte bei oraler Gabe eine starke Reizwirkung auf die Magenschleimhaut, klinisch meist in Form von Übelkeit oder Erbrechen.⁸³⁰ Daher wurde die häufige und intermittierende Gabe kleiner Dosen vorgeschlagen.⁸³¹ Insgesamt klagten Patienten, die Coffein, Theophyllin oder Theobromin erhielten, über saures Aufstossen, Sodbrennen, Oberbauchschmerzen, Druck über der Brust, Durchfall, Meteorismus oder auch Verstopfung.⁸³²

6.7.2 Muskulatur

Biochemisch bestand eine relaxierende Wirkung von Theobromin auf die intestinale glatte Muskulatur. Durch den schlaffen Tonus der intestinalen Sphinkter konnte eine bisweilen starke Durchfallneigung entstehen.⁸³³ In vitro kontrahierte sich das Darmpräparat in geringen Konzentrationen von Methylxanthinen, in hohen Konzentrationen von Methylxanthinen wurde der Tonus und die Kontraktionskraft vermindert, so dass keine einheitliche Aussage über die Wirkung gemacht werden konnte.⁸³⁴ Die relaxierende Wirkung auf den unteren Ösophagus sphinkter war gering, so dass dies als alleinige Ursache des beobachteten Sodbrennens unwahrscheinlich erschien.

6.7.3 Sekretion

Theobromin fördert wie alle Methylxanthine die Sekretion von Magensäure, aber auch von Pepsin, innerhalb von 15-45 Minuten nach parenteraler oder oraler Gabe. Das Volumen des Magensaftes wurde hierbei jedoch nicht beeinflusst.⁸³⁵ Es fand sich im Tierversuch ein erhöhter Ionentransport und ein erhöhter Sauerstoffverbrauch an der Magenmucosa, der deutlich stärker ausgeprägt war als nach Applikation von Histamin. Wenn Histamin und Methylxanthine gemeinsam wirkten, wurde die Magensäure-Konzentration nochmals potenziert.⁸³⁶ Methylxanthine regten die Wasserstoffionensekretion der Magenschleimhaut von Fröschen in Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-3} - 10^{-2}$ mol/l an. Dabei ergab sich von ihrer Stärke folgende Wirkreihenfolge: Theophyllin > Coffein > Theobromin > Histamin.⁸³⁷

Sowohl bei einmalig applizierten grossen Mengen, als auch bei regelmässig aufgenommenen kleineren Mengen, als auch bei intramuskulärer Injektionen von Methylxanthinen, besonders von Coffein, war die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung

⁸³⁰ Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 335

⁸³¹ Fülgraff 1969, 618

⁸³² Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 337

⁸³³ Kelly 1978, 178

⁸³⁴ Goodman 1965, 358, Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 336

⁸³⁵ Tarka 1982, 295

⁸³⁶ Goodman 1965, 359

⁸³⁷ Fülgraff 1969, 615

eines Magenulcus deutlich erhöht. Patienten mit einer angeborenen Disposition für Magenulcera reagierten verstärkt.⁸³⁸

6.7.4 Darmtätigkeit

Im Darm-Trakt wirkten die Methylxanthine sekretfördernd, dieses Phänomen könnte zusammen mit den Muskelwandphänomenen auch die Diarrhoe erklären, die z.B. nach starkem Kaffeegenuss auftreten kann.⁸³⁹

Es fand sich ausserdem im Darm unter Anwesenheit von Methylxanthinen eine höherer Absorptionsquote von Makromolekülen wie z.B. Proteinen, möglicherweise bedingt durch einen erhöhten intestinalen Blutfluss.⁸⁴⁰

6.8 Leber

6.8.1 Wirkung auf die Leberfunktion

Methylxanthine induzierten in Studien in höheren Dosen mikrosomale Enzyme der Leber. Theobromin wirkte dabei im Vergleich zu Theophyllin oder Coffein schwächer. So wurden zum Beispiel Anilin-Hydroxilierung, p-nitro-anisol- und aminopyrin-Demethylierungen ab Methylxanthin-Dosen von 37,5mg/kg/Tag induziert, bei Coffein oder Theophyllin entsprach dies ca. 20 Tassen Kaffee bzw. Tee. Es wurde eine Wirkung auf das Enzym Cytochrom P 450 postuliert. Wahrscheinlich handelte es sich aber eher um einen indirekten Effekt über den Einfluss auf Cytochrom b5, von dem postuliert wird, dass es für den Transfer eines Elektrons auf Cytochrom P450 während der Verstoffwechslung eines Substrates verantwortlich ist.

Speziell für Pentoxyphyllin, ein weiteres Methylxanthin fand sich auch ein hemmender Effekt auf die Fibrogenese in der Leber, es könnte somit eine Therapieoption bei Leberfibrose und Leberzirrhose sein.⁸⁴¹ Für Theobromin gab es diesbezüglich jedoch noch keine derartigen Studien.

Für das Derivat 1-Propyl-Theobromin wurde 1959 gezeigt, daß die hepatische Clearance bei Lebergesunden (gemessen durch die Bromsulphtalein-Clearance) signifikant anstieg, bei Leberkranken war sie zum Teil vermindert.⁸⁴²

Neuere Untersuchungen gaben nur einen bruchstückhaften Einblick in die Wirkungen von Theobromin auf die Leber: z.B. hemmte nach neueren Untersuchungen Theobromin in der Leber den Einbau von („labeled“) Valin in hepatische Proteine sowie die Sekretion von

⁸³⁸ Goodman 1965, 358

⁸³⁹ Tarka 1982, 295

⁸⁴⁰ Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 337

⁸⁴¹ Windmeier et al 1997, 181-196

⁸⁴² Banchieri et al. 1959, 3760-3764

Albumin aus isolierten Leberzellen. Allerdings wurde dagegen in zell-freien Systemen der Einbau von Aminosäuren durch Methylxanthine eher vertärkt.

Als weiteres wurde für Methylxanthine eine stimulierende Wirkung auf das Enzym Catalase, das in der Leber verschiedenen Metabolite oxidiert, beschrieben.⁸⁴³

Insgesamt ist der Protein-Metabolismus durch Methylxanthine nur wenig gestört,⁸⁴⁴ manche Autoren sagen sogar, die Protein-Synthese der Leber werde durch Methylxanthine überhaupt nicht beeinflusst.⁸⁴⁵ Die Biochemischen Vorgänge sind allerdings noch nicht ausreichend erforscht.

6.8.2 Verstoffwechslung über die Leber

Theobromin wirkt nicht nur auf die Aktivität von Cytochrom P450, umgekehrt ist Cytochrom P450 auch am Abbau von Theobromin zu 6-Amino-5-(N-Methyl-Formyl-Amino)-1-Methyl-Uracil beteiligt.⁸⁴⁶ Für die Demethylierung des Stickstoffatoms N3 ist wahrscheinlich das Isoenzym 1A2 des Cytochrom P450 zuständig, für die Demethylierung am Stickstoffatom 7 (und am Stickstoffatom 1 bei Coffein) sind die Isoenzyme 1A2 und 2E1 zuständig. Die Demethylierung erfolgt jedoch bei verschiedenen Tierarten unterschiedlich, so sind z.B. die Konzentrationen von Theobromin nach Injektion von Coffein (durch Demethylierung am Stickstoff N1 entsteht aus Coffein Theobromin) bei Pferden und Eseln unterschiedlich.

Diese Verstoffwechslung von Methylxanthinen (Konzentrationsabfall im Blut) könnte theoretisch zur Beurteilung der Leberfunktion herangezogen werden.⁸⁴⁷ Zur Beurteilung der Stoffwechselaktivität der Cytochromformen CYP1A2 und CYP2E1 ist Theobromin als Substrat jedoch ungeeignet,⁸⁴⁸ da mehrere Stoffwechselwege möglich sind und die Verstoffwechslung interindividuell zu unterschiedlich ist.⁸⁴⁹

6.9 Blut und Lyphatisches System

In den letzten Jahren wurden gerade im Anbetracht des möglichen Einsatzes von Methylxanthinen in der Tumorthherapie die Wirkungen auf das Blut und das lymphatische System untersucht.

6.9.1 Antimykotische/Antibakterielle und Immunologische Wirkung

Nach Studien von 1991⁸⁵⁰ besass das Theobromin wie alle Xanthine auch anti-entzündliche und anti-allergische Eigenschaften, zum Teil waren auch immunologische Phänomene mit

⁸⁴³ Tarka 1982, 290

⁸⁴⁴ Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 340-342

⁸⁴⁵ Tarka 1982, 294

⁸⁴⁶ Eteng 1997, 237

⁸⁴⁷ Peck 1997, 881

⁸⁴⁸ Rodopoulos et al. 1996, 382

⁸⁴⁹ Gates 1999, 299-305, Spiller 1984, 1-7ff

⁸⁵⁰ Persson et al. 1991, 210

Theobromin und seinen Verwandten assoziiert. Genaue Wirkmechanismen konnten jedoch noch nicht geklärt werden, es sollen hier einige Beispiele folgen:

W. Frey (geb. 1884) entdeckte bereits 1918, dass Diuretin unter geeigneten Bedingungen einen raschen Anstieg der Lymphozyten des Blutes bewirkte.⁸⁵¹ Er schrieb Theobromin somit eine Rolle in der Immunabwehr zu.

In einer Studie von 1978 wurde beobachtet, dass Xanthine die Acetylcholinesterase in Erythrozyten hemmen.⁸⁵² Allerdings konnte eine Hemmung der im Blut vorkommende Pseudocholinesterase in einer anderen Studie nicht nachgewiesen werden.⁸⁵³

In Laborversuchen wurde eine hemmende Wirkung der Xanthine auf Viren und Pilze beobachtet, so dass Methylxanthine vielleicht in Zukunft einmal in Pesticiden als Virustatika und Antimykotika eingesetzt werden könnten.⁸⁵⁴

1991 wurde nach Gabe von Theophyllin eine Steigerung der Aktivität der Suppressor-T-Zellen bei Asthma beobachtet. Dem entspricht möglicherweise eine immunsuppressive Wirkung der Methylxanthine.⁸⁵⁵

1981 entdeckte Becker eine Kreuzreaktivität von Kakao mit einem Glycoprotein aus Tabakblättern (TGP-L) und Zigaretten-Rauch-Kondensat (TGP-CSC). Kakao und die Tabakinhaltsstoffe stammten aus ähnlichen Pflanzenfamilien. Das TGP-Protein konnte den Faktor XII (Hagemann-Faktor) aktivieren und somit Koagulation, Fibrinolyse und Kinin-Ausschüttung induzieren. Es verkürzte die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Euglobin-Thrombus-Lyse-Zeit (Euglobin clot lysis time ECLT). Auch für Cacao/Theobromin wurde eine Verkürzung der Thromboplastinzeit nachgewiesen. (siehe unten)

Die Wirkung auf den Faktor XII war auch mit Allergien vergesellschaftet. Die Aktivierung von Faktor XII führte zu einer Ausbreitung und chemotaktischen Aktivierung von Makrophagen, die somit Antigene besser erkennen konnten. TGP-L im Tabak induzierte die Bildung von IgE-Antikörpern, die auch auf Kakao-Antigene anspringen und somit passive Haut-Anaphylaxie sowie pulmonale Anaphylaxie auslösen konnten. (Bereits 1/3 aller Hauttests an Probanden (Rauchern und Nichtrauchern) ergab eine cutane Anaphylaxie-Reaktion auf TGP-L). Daraus ergab sich der Schluss, dass das Zigarettenrauchen einer Schwangeren durch die Sensibilisierung zu TGP beim Kind die Auslösung multipler Allergien triggern könnte (weitere Kreuzreaktionen mit Kaffee, Pollen, Auberginen, Tomaten, grüne Paprika und Kartoffeln). Als weiterer Analogie-

⁸⁵¹ Bock 1920, 526

⁸⁵² Kelly 1978, 173

⁸⁵³ Bounameaux 1949, 370

⁸⁵⁴ Persson et al. 1991, 210

⁸⁵⁵ Persson et al. 1991, 217

Schluss könnte Kakao ebenfalls allergen wirken und andere Kreuzreaktionen über die Aktivierung des Faktors XII auslösen.⁸⁵⁶

6.9.2 Gerinnung

Bezüglich der Blutgerinnung zeigten sich zum einen gerinnungsfördernde Eigenschaften über die vermehrte Bereitstellung von Gerinnungsfaktoren. Zum anderen wurde den Methylxanthinen in den letzten Jahren auch eine antithrombotische und antikoagulatorische Wirkung über die Hemmung von Blutplättchen zugeschrieben.⁸⁵⁷

6.9.2.1 Gerinnungsfördernde Aspekte

Im Rahmen der gerinnungsfördernden Wirkung führten Xanthindiuretika beispielsweise bei Laboratoriumstieren zur Verkürzung der Prothrombinzeit und der Plasmakoagulationszeit.⁸⁵⁸ Die Hauptwirkung bestand in einer vermehrten Bereitstellung des Gerinnungs-Faktors V (Ac-Globulin) sowie in einer Erhöhung des Prothrombinspiegels und des Plasma-Fibrinogen-Spiegels für 2-3 Wochen. Dieser Effekt wurde wahrscheinlich über eine Stimulation der Leberfunktion ausgelöst. Eine mögliche klinische Anwendung wäre die Prävention von Blutungen bei verminderter Lebersynthese von Gerinnungsfaktoren z.B. nach Verletzungen der Leber.⁸⁵⁹

Theobromin konnte durch die vermehrte Bereitstellung von Prothrombin die Wirkung von Cumarinen vermindern. Als vermutliches klinisches Korrelat wurde nach oraler Gabe von Theobromin eine Coronarthrombose beobachtet.

Als bisher ungeklärtes Phänomen konnte Theobromin bei Hasen-Blutkörperchen eine Lyse mit Streptolysin hemmen, hier bleiben noch weitere Untersuchungen abzuwarten.⁸⁶⁰

6.9.2.2 Gerinnungshemmende Aspekte

Bei Versuchen in vitro konnte die durch ADP induzierte Plättchenaggregation durch Theobromin gehemmt und wieder aufgehoben werden. Bei genauerer Untersuchung konnte eine kompetitive Hemmung ausgeschlossen werden, möglicherweise spielten Prostaglandine als Mediatoren eine Rolle.⁸⁶¹ Die Hemmung der Blutplättchenaggregation durch Theobromin ist jedoch umstritten, in vivo konnte sie bisher nicht bewiesen werden. Adenosin selbst kann die Plättchenaggregation über A₂-Rezeptoren hemmen, so wäre eine Wirkung über Adenosin-Rezeptoren denkbar.⁸⁶²

Es soll noch erwähnt werden, dass im Kakao gefundene Flavonoide in einer Patientenstudie eine Gefässlilatation und eine Hemmung der Plättchenaggregation

⁸⁵⁶ Becker et al.1981, 866

⁸⁵⁷ Persson et al. 1991, 210

⁸⁵⁸ Fülgraff 1969, 622

⁸⁵⁹ Goodman 1965, 359

⁸⁶⁰ Tarka 1982, 293

⁸⁶¹ Tarka 1982, 293

⁸⁶² Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 322

auslösten.⁸⁶³ Sie führten zu einer reduzierten Ausschüttung des ADP-stimulierten P-Selectins und des PAC1,⁸⁶⁴ diese sind wichtige Biomarker für Thrombogenität. Desweiteren reduzieren sie den Epinephrin-induzierten fibrinogenbindenden Faktor des Glycoprotein IIb-IIIa, einem wichtigen Zielmolekül moderner Plättchen hemmender Therapie.⁸⁶⁵

Es wurde festgestellt, daß bei Gerinnungserkrankungen immer Mikropartikel von Thrombozyten im Blut auftraten, dies konnte zu einer schnelleren Gerinnungsaktivierung führen. Nach Kakao-Konsum war die Anzahl solcher Thrombozyten-Mikropartikel im Blut deutlich reduziert und somit das Risiko der Bildung von Blutgerinnseln deutlich gesenkt.⁸⁶⁶

6.9.2.3 Rheologische Veränderungen des Blutes

Ein weiterer interessanter Aspekt war die Wirkung von Theobromin auf die Oberflächenspannung des Blutes. Theobromin-Natrium-Salicylicum setzte die Oberflächenspannung des Blutes herauf, dadurch entzog es dem interstitiellen Gewebe Flüssigkeit,⁸⁶⁷ und konnte so beispielsweise Ödeme leichter mobilisieren.

6.10 Wirkung von Theobromin an Rezeptoren /als hormoneller Modulator

6.10.1 Rezeptoren

Um die biochemischen Wirkungen der Methylxanthine und deren Rolle in physiologischen Prozessen genauer zu erfassen, ist die Wirkung an Rezeptoren in den letzten Jahrzehnten vielfältig erforscht worden.

Xanthine wirken blockierend auf Muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren. Für einzelne Salze des 8-(Dialkylaminoalkoxy)-Theobromin (mehr noch bei Coffein), wurde 1959 eine Curariforme Wirkung nachgewiesen.⁸⁶⁸

Bei der Asthma-Therapie machte man sich eine Blockade von Histamin-Rezeptoren⁸⁶⁹ und eine Wirkung auf Beta2-Rezeptoren der Lunge zunutze.⁸⁷⁰

Eine positiv inotrope Wirkung am Herzen wurde einer Stimulation von Beta-1-Rezeptoren zugeschrieben.⁸⁷¹ Kompetitiv kann die Xanthinwirkung durch alpha-Blocker verstärkt und durch Betablocker abgeschwächt werden.⁸⁷²

⁸⁶³ Forscher fanden heraus: Schokolade ist gut fürs Herz 2000, 12

⁸⁶⁴ Keen 2001, 438S

⁸⁶⁵ Nestel 2001, 563

⁸⁶⁶ Keen 2001, 438S

⁸⁶⁷ Nesbit 1931, 1029

⁸⁶⁸ Chakravarty et al 1959, 607-608

⁸⁶⁹ Bock 1920, 552

⁸⁷⁰ Persson et al. 1991, 210

⁸⁷¹ Kelly 1978, 173

⁸⁷² Fülgraff 1969, 617

Alle Xanthine wirken als Rezeptor-Antagonisten für Adenosin A1 und Adenosin A2-Rezeptoren.⁸⁷³ Speziell Theobromin ist vornehmlich selektiv nur für A1-Rezeptoren.⁸⁷⁴ Bei einer Reaktion mit dem Adenosin-Rezeptor ändert sich der Purin-Ring so, dass eine ähnliche Struktur wie Adenosin erreicht wird und das Theobromin als Dipol am A1-Rezeptor agiert. Über diese Rezeptorbindung kann Theobromin beispielsweise an Membranen von Gehirnzellen oder Adipozyten Einfluss nehmen. Im Gegensatz dazu wirkt Coffein darüber hinaus auch an nikotinischen und muskarinischen Rezeptoren, an Serotonin-Rezeptoren, GABA-Rezeptoren und L-Typ-Calcium-Kanälen des Gehirns.⁸⁷⁵

Xanthine hemmen desweiteren die Phosphodiesterase, die cyclisches AMP inaktiviert. cAMP spielt unter anderem eine Rolle bei der Gefässpermeabilität und dem Na-Transport über Membranen. Über diese Membranwirkung ist wahrscheinlich auch die geringere Rückresorption von Natrium in den Tubuli der Niere zu erklären.

Xanthine bewirken cAMP-vermittelt auch eine vermehrte Ausschüttung von Insulin. Ebenso kommt es durch Erhöhung des cAMP zu einer grösseren Zahl freier Fettsäuren im Blut. Das cAMP aktiviert hierbei die Phosphorylase und die Lipase, es kommt zu einer vermehrten Lipolyse.

Ebenfalls cAMP-vermittelt beschleunigt sich während der G-Phase die Zellteilung, hierbei ist am aktivsten das Coffein, weniger aktiv das Theobromin und das Theophyllin. Dieser Einfluss führt möglicherweise zu einer erhöhten Mutagenität dieser Stoffe (siehe unten).⁸⁷⁶ Ähnlich wie cAMP hemmen Methylxanthine cGMP, das als Transmitterstoff in zellulären und subzellulären Systemen eine Rolle spielt.⁸⁷⁷

Theobromin konnte in Versuchen auch an Benzodiazepin-Rezeptoren binden, die Affinität war aber nicht gross (Vergleich: Affinität IC50: 390 müM Coffein, 620 müM Theophyllin, 2500 müM Theobromin).⁸⁷⁸

Eine nicht-kompetitive Hemmung der 5'-Nucleotidase und der Alkalischen Phosphatase durch Methylxanthine wurde ebenfalls in den letzten Jahren beschrieben. Es wurde postuliert, dass über die Hemmung der 5'-Nucleotidase unter anderem zentralnervöse Effekte hervorgerufen werden könnten. Die Wirkstärke war jedoch gering, so dass man von keinem wesentlichen biologischen Effekt ausging.⁸⁷⁹

Theobromin wirkte ab einer Dosis von 100 mg/kg KG auf Dopamin-Rezeptoren im Gehirn, hatte aber im Vergleich zu Coffein eine nur geringe Aktivität. (Die Dopamin-

⁸⁷³ Tarka 1982, 290

⁸⁷⁴ Shi 1999, 729

⁸⁷⁵ Hansch et al. 1986*, 625-626

⁸⁷⁶ Tarka 1982, 302

⁸⁷⁷ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 304-305

⁸⁷⁸ Hirsh 1984, 276-279

⁸⁷⁹ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 306

Rezeptoren regeln im Gehirn vor allem die Körpermotorik.) Als mögliches therapeutisches Anwendungsgebiet von Theobromin wurde somit beispielsweise das Hyperkinetischem Syndrom vorgeschlagen.⁸⁸⁰

6.10.2 Hormone

Weiterhin beeinflussten die Xanthine in mehreren Studien die Aktivität verschiedenster Hormone und Botenstoffe, beispielsweise von ACTH, Thyroxin, Somatotropin, Prostaglandinen, Glucagon, Insulin, Histaminen, Catecholaminen,⁸⁸¹ Cortikosteroiden,⁸⁸² Progesteron und Testosteron.

Nach Applikation von Methylxanthinen wurden Catecholamine und Beta-Endorphin über eine Stimulation des Hypophysenhormons ACTH ausgeschüttet. Jedoch fand sich bei Personen, die chronisch Coffein, Theophyllin oder Theobromin konsumieren, dieser Effekt nicht. Möglicherweise lag eine zentralnervöse Toleranzbildung vor.⁸⁸³ Im Speziellen wurde auch beschrieben, dass Methylxanthine analog dem Indometacin die Blutdruck-Antworten von Noradrenalin und Angiotensin vermindern konnten.⁸⁸⁴

Coffein hemmte ab einer Dosis von 500 mg (5 Tassen Kaffee) die pulsatile Ausschüttung des Wachstumshormons Somatotropin (Growth Hormon) über die Stimulation des Hypothalamischen Somatostatins. Theobromin war hierbei weniger potent. Prolaktin wurde nicht beeinflusst.⁸⁸⁵

Auf Prostaglandine wirkten Methylxanthine hemmend.⁸⁸⁶ Wahrscheinlich spielte die Wirkung auf Prostaglandine eine Rolle bei der Regulierung der Natrium-Ausscheidung in den Nierentubuli. Methylxanthine erhöhten nachweislich auch die Prostaglandinausscheidung im Urin⁸⁸⁷

Methylxanthine griffen nachweislich in die hormonelle Regelung des Calciumstoffwechsels ein. Möglicherweise existiert ein direkter Effekt auf die Calciumausschüttung, -Aufnahme und -Elimination in einigen Geweben.⁸⁸⁸

Methylxanthine erhöhen den Ca-Spiegel im Blut und hemmen bei Hypokalzämie das Hormon Calcitonin. Sie könnten somit auch therapeutisch bei Osteoporose eingesetzt werden. In einer In-vitro-Studie konnte Theophyllin in hohen Dosen Parathormon und Calcitonin freisetzen, Theophyllin wirkte dabei synergistisch mit dem entsprechenden

⁸⁸⁰ Hirsh 1984, 265

⁸⁸¹ Kelly 1978, 172

⁸⁸² Tarka 1982, 296

⁸⁸³ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 310

⁸⁸⁴ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 308

⁸⁸⁵ Spindel 1984, 358-359

⁸⁸⁶ Hirsh 1984, 243

⁸⁸⁷ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 324

⁸⁸⁸ Kelly 1978, 173

Hormon. (Calcium fällt bei Parathormon und steigt bei Calcitonin). Theophyllin bewirkte bereits bei Konzentrationen unter 0,1mMol erhöhte Plasma-Calcium-Spiegel.⁸⁸⁹

6.11 Tumorforschung

6.11.1 Mögliche carcinogene Wirkung von Methylxanthinen

Nur einzelne Studien bezeichneten Kaffee, Tee und Kakao und deren Methylxanthine Coffein, Theophyllin und Theobromin als möglicherweise carcinogene Stoffe.

Es existiert statistisch eine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und dem Auftreten von Brustkrebs. Für die Krebsentstehung wurde das Carcinogen Acetaldehyd verantwortlich gemacht. Nun fanden Forscher heraus, dass unter Anwesenheit der Xanthinoxidase und dem Cosubstrat Theobromin (und anderen Methylxanthinen) Alkohol verstärkt zu Acetaldehyd verstoffwechselt wird. Demnach könnte man schlussfolgern, dass der Konsum von Kakao, Kaffee, Tee und Fleisch (Purine) das Karzinomrisiko erhöhen könnte.⁸⁹⁰

Es gab Berichte, dass Ratten, die 15 Monate 150-250mg Coffein/Tag in ihrem Trinkwasser erhielten, verstärkt Tumore der Hypophyse, der Schilddrüse, der Brustdrüsen und des Uterus zeigten, diese Studie war jedoch ein Einzelfall („1977“), so dass das Thema weiterer Klärung bedarf.⁸⁹¹

6.11.2 Möglicher Einsatz in der Tumorthherapie

Die Xanthine bewirkten eine Zunahme der T-Suppressor-Zellen und wirken so möglicherweise immunsuppressiv.⁸⁹² Sie könnten möglicherweise auch Tumor-vorbeugend wirken.⁸⁹³

Es gab in den letzten Jahren mehrere Forschungsgruppen, die Theobromin und andere verwandte Xanthine für eine Behandlung von Tumoren in Betracht zogen.

Eine polnische Forschungsgruppe fand heraus, dass Theobromin einen Mediator der Angiogenese von Lungencarcinomen und Ovarialcarcinomen hemmt. Die wichtigsten angioproliferativen Faktoren sind der vascular endothelial growth factor (VEGF), der production of fibroblast growth factor (bFGF) und Interleukin-8 (IL-8). Theobromin konnte über die Hemmung von Adenosin-Rezeptoren in Kulturen in einer Konzentration von 20 µg/ml statistisch signifikant den VEGF hemmen und könnte möglicherweise in Zukunft therapeutische Verwendung finden, indem das Wachstum eingedämmt und speziell beim Ovarial-Carzinom die Bildung von Aszites gehemmt wird.⁸⁹⁴

⁸⁸⁹ Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 343

⁸⁹⁰ Castro et al 2001, 11-12

⁸⁹¹ Tarka 1982, 293

⁸⁹² Fink et al. 1987, 316

⁸⁹³ Persson et al. 1991, 210

⁸⁹⁴ Barcz 1998, 517-520

In weiteren Untersuchungen hemmten Methylxanthine die in Vitro-Migration von Malignen Melanom-Zellen in Collagen. Theophyllin hemmte sogar, nach Injektion von Tumorzellen in Mäuse, die Metastasenbildung in der Lunge. Diese Effekte waren für Theobromin nicht signifikant.⁸⁹⁵

Es sei noch erwähnt, dass für ein anderes Methylxanthin, das Pentoxifyllin, eine signifikante metastasenhemmende Wirkung gefunden wurde, das Theobromin wurde nicht auf diese Wirkung hin untersucht.⁸⁹⁶

Die Wirkung des Zytostatikums Doxorubicin konnte durch Methylxanthine wie Theobromin und Coffein deutlich verbessert werden. Dies war zurückzuführen auf einen verminderten Verlust des Chemotherapeutikums aus dem Tumorgewebe (verminderte Effusion) durch Erhöhung der cAMP-Konzentration im Tumorgewebe.⁸⁹⁷

In einer Studie von 1983 zeigten Mäuse, bei denen man Urethan und nachfolgend sieben mal Theobromin intraperitoneal gespritzt hatte, im Vergleich zu den Mäusen, die nur Urethan erhalten hatten, eine signifikant geringere Inzidenz von Lungentumoren. Auch war die Anzahl der Tumore pro Lunge in der Theobromin-Gruppe deutlich reduziert. (0,28 gegenüber 1,07 in der Kontrollgruppe).⁸⁹⁸

6.12 Fettstoffwechsel

Für Theobromin wurden sowohl fettaufbauende (vor allem in Leber und Niere), als auch fettabbauende (vor allem in den Fettzellen) Wirkungen beschrieben.

6.12.1 Lipotrophe Wirkung

1933 entdeckte Achard (geb.1860) eine histologisch darstellbare Zunahme des renalen Fettgewebes bei Hunden nach Gabe von oralem Theobromin, besonders in der Nähe der Henleschen Schleife.⁸⁹⁹

Man nimmt an, dass Methylxanthine im Organismus demethyliert werden und somit als Substrat für eine Cholinsynthese und nachfolgend einer Lipidsynthese dienen könnten.⁹⁰⁰

In einer Studie von 1947 wurde ein lipotropher (fettaufbauender) Effekt als Fettanreicherung im Lebergewebe von cholinfrei, aber methylxanthinreich ernährten Ratten nachgewiesen. Konträr dazu wurde das parametrale, das epididymale und das retroperitoneale Fettgewebe abgebaut. Die Ursachen und Regulationsmechanismen hierfür konnten bisher nicht gefunden werden.⁹⁰¹

⁸⁹⁵ Lentini 1998, 131-137

⁸⁹⁶ Gaikwad et al. 2000, 605-615

⁸⁹⁷ Kakuyama et al. 2001, 379-395

⁸⁹⁸ IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans 1991, 425

⁸⁹⁹ Achard et al. 1933, 155-156

⁹⁰⁰ Heppel 1947, 442-443

⁹⁰¹ Heppel 1947, 442-443

6.12.2 Lipolyse

Wahrscheinlich fördert Theobromin andererseits über eine Adenosinrezeptorhemmung und Phosphodiesterase-Hemmung (Abbau von cAMP) die Lipolyse.⁹⁰²

Im Blut wurden in Anwesenheit von Theobromin vermehrt freie Fettsäuren gemessen, auch die Fett-Oxidation war erhöht. Die Fettsäurefreisetzung war allerdings geringer bei adipösen Personen als bei Normalgewichtigen, in einem Tierversuch blieb bei adipösen Ratten der Fettsäurespiegel unverändert.⁹⁰³ Auch der Metabolismus innerhalb der Fettzelle war nach Gabe von Methylxanthinen erhöht. Es kam zu vermehrtem Blutfluss, Sauerstoffverbrauch und Aufnahme von Triglyceriden, Ketonkörpern und Glucose (dies möglicherweise aufgrund der erhöhten Plasmainsulinspiegel).

Die Lipolyse-Aktivität der Methylxanthine war wie folgt: 8-Phenyl-Theophyllin > Isobutyl-Methylxanthin > Theophyllin > Coffein > Theobromin > 3-Methyl-Xanthin > Enprophyllin.⁹⁰⁴

6.12.3 Wirkung auf den Cholesterinspiegel

Nach intraperitonealer Gabe von Theobromin traten bei Ratten erhöhte LDL-Cholesterinspiegel auf.

In einer Studie mit 4.500 Personen konnten nur leichte Tendenzen der Lipide festgestellt werden. Unter Einnahme von Kaffee/Tee zeigten sich eher niedrigere Triglyceride, eher erhöhtes Cholesterin und es ergab sich keine HDL- oder LDL-Variabilität.⁹⁰⁵

Dahingegen konnte der Genuss von Kakao durch enthaltene Flavonoide und Polyphenole,⁹⁰⁶ darunter besonders Catechin, Epicatechin und Quercetin, die Oxidation von Lipiden unterdrücken und die Bildung des LDL-Cholesterins bremsen.⁹⁰⁷

6.12.4 Artherogenese/Arteriosklerose

Für Theobromin-magnesium-oleat wurde eine Hemmung der Atherogenese beschrieben.⁹⁰⁸ (siehe klinischer Teil)

6.13 Gicht

Die Xanthin-Oxidase wandelt Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure um. Für die Methylxanthine, besonders das Theobromin, wurde ein hemmender Effekt auf die Xanthinoxidase gefunden. Nach Injektion von 75mg Theobromin/kg KG wurde eine

⁹⁰² Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 347; Tarka 1982, 296

⁹⁰³ Tarka 1982, 296

⁹⁰⁴ Fredholm (Effect of Methylxanthines on Skeletal Muscle...) 1984, 344

⁹⁰⁵ Fredholm (Effect of Methylxanthines on Skeletal Muscle...) 1984, 347-350

⁹⁰⁶ Entwarnung für Schokolade-Fans 2000, 1

⁹⁰⁷ Forscher fanden heraus: Schokolade ist gut fürs Herz 2000, 12

⁹⁰⁸ Tarka 1982, 293

Senkung des Harnsäure-Levels beobachtet. Insgesamt war der Effekt aber nicht stark genug, um klinischen Einsatz, z.B. als Ersatz-Präparat für Allopurinol, zu ermöglichen.

Umgekehrt wird ein kleiner Anteil der Methylxanthine auch über die Xanthin-Oxidase abgebaut, unter Behandlung mit Allopurinol war die Plasmahalbwertszeit von Theophyllin jedoch nur um 25% verlängert.⁹⁰⁹

Es wurde kontrovers diskutiert, ob Methylxanthine, die zu Harnsäure weiterverstoffwechselt werden können, zu einem erhöhten Harnsäurespiegel beitragen können. In einer Studie von 1945 fand man heraus, dass nach Gabe von Theobromin die Harnsäureexkretion im Urin nicht beeinflusst wurde. Ein Beitrag zur Gicht-Entstehung liege somit nicht vor.⁹¹⁰ Entgegen den Ergebnissen vieler Untersucher fand Valenti 1910 nach Gabe von Theobromin eine bedeutende Vermehrung sowohl der Harnsäure als auch der Purinbasen im Harn. Axisa fand bei einem Fall mit wahrscheinlicher Lebervenenthrombose eine Steigerung der Harnsäure,⁹¹¹ Die Harnsäureerhöhung könnte daher möglicherweise auf einer mangelnden Verstoffwechslung von Theobromin in der Leber beruhen.

6.14 Wirkung auf die Schilddrüse

Methylxanthine hemmen die Ausschüttung von TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon). Bei hypophysectomierten Tieren hatten die Methylxanthine keinen Effekt. Sehr hohe Dosen von Methylxanthinen führten zu einer Schilddrüsenhypertrophie.

Das Hormon Thyroxin wurde aufgrund des gehemmten TSH vermindert ausgeschüttet. Über eine Hemmung des Enzyms 5'-Deiodinase wurde zusätzlich die Konversion von T4 nach T3 gehemmt. So wurde Bildung einer Struma gefördert. Diese Effekte traten jedoch nur bei höheren Dosen auf, daher ist ein stoffwechselwirksamer Effekt bei normalem Konsum von Methylxanthinen unwahrscheinlich.⁹¹²

6.15 Speicheldrüsen und exokriner Pankreas

Methylxanthine verstärkten die Sekretion der Speicheldrüsen indem sie die Ausschüttung von Amylase und Kalium in den Schweißdrüsen erhöhten. Diese Ausschüttung war an den intrazellulären cAMP- und Calcium-Vorrat gekoppelt. (Methylxanthine bewirken über die Phosphodiesterase-Hemmung einen verminderten Abbau von cAMP und können auch intrazelluläre Calcium-Konzentrationen erhöhen.).

⁹⁰⁹ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 308

⁹¹⁰ Buchanan et al. 1945, 200

⁹¹¹ Bock 1920, 523

⁹¹² Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 342-343

Ähnliches gilt für die exokrine Funktion des Pankreas: Amylase, Sekretin und VIP (Vasoaktives intestinales Polypeptid) werden vermehrt ausgeschüttet. Jedoch war die Wirkung an beiden Drüsen nicht von klinischer Relevanz.⁹¹³

6.16 Endokriner Pankreas und Glucosetoleranz

Bereits vor 100 Jahren wurde ein Einfluss von Methylxanthinen auf den Glucosestoffwechsel beobachtet.

1895 fand sich nach Theobromin-Gabe eine verstärkte Ausscheidung von Glucose im Harn, in einem Testfall 2,63% Glucose. Die Zuckerausscheidung konnte sogar die Diurese überdauern.⁹¹⁴ 1898 wurde festgestellt, dass die Diuretinglucosurie immer mit einer Hyperglykämie assoziiert war. Postuliert wurden damals eine direkte Wirkung auf das Zuckerzentrum und die Wirkung über eine verstärkte Ausschüttung von Adrenalin.⁹¹⁵

Bei Katzen wurde 1936 beobachtet, dass subcutane Dosen von 0,35g/kg KG Diuretin eine zweigipflige Hyperglykämie auslösten, und zwar unabhängig von der verfütterten Nahrung. Zum einen trat eine erste Hyperglykämie-Spitze vier Stunden nach Injektion auf. Diese war von den Splanchnikusnerven abhängig und war nach Splenektomie gesteigert. Diese erste Hyperglykämie war vermutlich zentral gesteuert. Die zweite Hyperglykämie-Spitze trat am zweiten oder dritten Tag auf und blieb bis zum 6. Tag oder länger erhalten, diese Hyperglykämie schien keiner zentralen Regulation zu unterstehen und blieb durch eine Splenektomie unbeeinflusst, eine Glucosurie trat nicht auf.⁹¹⁶

Bei neugeborenen Ratten, deren Mütter ein kakaohaltiges Futter erhalten hatten, war die Sensibilität auf Glucose erhöht.

Eine subcutane Gabe von Diuretin löste bei Kaninchen und Katzen unabhängig von der Nahrung Hyperglykämien aus.⁹¹⁷

Neuere Untersuchungen zeigten, dass der Insulinspiegel nach Gabe von Methylxanthinen erhöht ist, auch die Glucosetoleranz zeigt sich pathologisch. Die Hyperglykämie oder die pathologische Glucosetoleranz nach Einnahme von Xanthinen ist wahrscheinlich cAMP-vermittelt. Postuliert wurde eine synergistische Wirkung von Xanthinen mit Betarezeptoren, beide erhöhen die Konzentration von cAMP und damit die Ausschüttung von Insulin.⁹¹⁸

⁹¹³ Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 338

⁹¹⁴ Bock 1920, 570

⁹¹⁵ Bock 1920, 570-571

⁹¹⁶ Fujii 1930, 322-323, Tanaka 1936, 266

⁹¹⁷ Tanaka 1936, 266

⁹¹⁸ Fülgraff 1969, 617

Auch das Glucagon, der Gegenspieler des Insulins, wird durch Methylxanthine beeinflusst. So waren beispielsweise die Glucagon-Spiegel in vitro bei niedrigen Dosen Theophyllin erniedrigt, bei hohen Theophyllinspiegeln erhöht.⁹¹⁹

Es wurde auch eine vermehrte Glykolyse von Glycogen zu Lactat bei Anwesenheit von Theobromin-Derivaten registriert, allerdings war die Glykolyse auch von Begleitstoffen abhängig: Unter Zusatz von Magnesiumsulfat hemmte Coffein die Glykolyse, unter Gabe von Phosphat wurde diese stimuliert.⁹²⁰

6.17 Haut

Über die Wirkung von Methylxanthinen ist nicht viel bekannt, lediglich sind allergische Hautreaktionen auf Xanthindiuretika beschrieben.⁹²¹

6.18 Gehirn

Cerebrale Wirkungen durch Methylxanthine sind bekannt seitdem Menschen Genussgetränke wie Kaffee, Tee oder Kakao zu sich nehmen. Dabei wurde dem Theobromin im Vergleich zu anderen Methylxanthinen wie Coffein und Theophyllin eine eher geringe anregende Wirkung zugeschrieben.

Die meisten spezifischen Versuche wurden jedoch erst im 20. Jahrhundert durchgeführt.

Beispielsweise zeigten im Tierversuch 1956 Theobromin und die Derivate 1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin, 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin, 1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin und 1-(Diäthyl-Aminoäthyl)-Theobromin eine cerebral durchblutungssteigernde Wirkung.⁹²²

Desweiteren beobachtete man bei verschiedenen Versuchstieren eine erhöhte Reizbarkeit nach Gabe von 5mg Diuretin,⁹²³ nach Gabe von Theobromin eine Reflexsteigerung.⁹²⁴

6.19 Arbeitsleistung und Körperumsatz

Es wurde schon früh festgestellt, dass die Arbeitsleistung unter Theobromin verändert ist. In Versuchen um die Jahrhundertwende 1900 zeigte sich in höheren Dosen eine deutliche Steigerung der Muskel-Arbeitsleistung. Die Totalarbeit über längere Zeit war im Vergleich zum normalen Muskel jedoch verringert.⁹²⁵

Im Tierversuch zeigte Theobromin bei einer Dosis von 180mg/kg KG keinen Effekt auf die Laufleistung von Mäusen. Theobromin hemmte sogar den positiven Effekt von Coffein auf die Laufleistung. Die wahrscheinlichste Hypothese in neuerer Zeit geht davon

⁹¹⁹ Fredholm (Gastrointestinal...) 1984, 341

⁹²⁰ Tarka 1982, 291

⁹²¹ Fülgraff 1969, 622

⁹²² Taugner et al. 1956, 607

⁹²³ Bock 1920, 872

⁹²⁴ Bock 1920, 529

⁹²⁵ Bock 1920, 585

aus, dass Theobromin Coffein nicht direkt hemmt, sondern dass die Gesamtmenge an Methylxanthinen einen bestimmten Grenzwert erreicht, über dem keine Methylxanthine mehr wirken können. Der hemmende Effekt von Theobromin auf Coffein konnte jedoch in Versuchen am Menschen nicht bestätigt werden. Wahrscheinlich wurde die Laufleistung unter anderem über einen Adenosin-Rezeptor gesteuert. Die Affinität von Coffein zum Adenosinrezeptor war um ein vielfaches höher als die Affinität des Theobromins zum Adenosinrezeptor. Somit war die zur Stimulierung der Laufleistung erforderliche Dosis von Theobromin war mehr als 3 mal so hoch wie die zur Stimulierung benötigte Coffein-Dosis.⁹²⁶

Die Erhöhung der Arbeitsleistung hing nach Studien von Goodman auch mit einem erhöhten Körperumsatz (metabolic rate)⁹²⁷ zusammen.

Bei grösseren Säugetieren und Menschen konnte eine Leistungssteigerung zumindest kurzzeitig nachgewiesen werden, siehe Hierzu Klinischen Teil und Kapitel Theobromin in der Tiermedizin.

6.20 Wachstum

Bezüglich des Einflusses von Methylxanthinen auf das Wachstum existieren unterschiedliche Untersuchungen.

1946 fand man beispielsweise, dass Coffein, Allyl-Theobromin und Propyl-Theobromin die Gewichtszunahme von Ratten in der Wachstumsphase hemmten.⁹²⁸ In einem Versuch mit Mäusen von 1952 hatte ein Ernährungsanteil von 0,24% Theobromin einen wachstumshemmenden Effekt von fast statistischer Signifikanz. Die untersuchten Mäuse fraßen 20% weniger Futter und waren unterernährt. Ähnliche Ergebnisse erhielt man bei Zusatz von Kakao-Pulver zur Nahrung. Z.B. war die Verdauung von Milchprotein bei Albinoratten unter Zusatz von Kakaopulver um 6-8% reduziert.⁹²⁹

Dagegen berichtete Tarka 1978 über eine verstärkte Gewichtszunahme von Ratten und Lämmern, die einen Prozentsatz von 0,08 bis 0,1% Theobromin in ihrer Nahrung konsumierten. Erklärt wurde die Gewichtszunahme mit einem gesteigerten Appetit der Ratten.

Die zur Voruntersuchung widersprüchlichen Daten könnten eventuell mit der unterschiedlichen Theobrominmenge in der Nahrung zusammenhängen. Auch bei der Verfütterung von Coffein fand sich eher eine Wachstumszunahme.

⁹²⁶ Hirsh 1984, 252-254

⁹²⁷ Goodman 1965, 359

⁹²⁸ Scott 1946, 114

⁹²⁹ Tarka 1982, 295-296

In einer Hypothese wurde ein Zusammenhang mit Harnstoff vermutet. Denn Untersuchungen an Hasen ergaben, dass eine intravenöse Injektion von 40mg/kg Theobromin zu einer Abnahme des ausgeschiedenen Harnstoffs und des Gesamtstickstoffs, soweit er nicht an Plasmaproteine gebunden ist, führte. Möglicherweise könnte daraus eine Zunahme des Ammoniaks resultieren, der in anabolen Vorgängen weiterverstoffwechselt wird und somit ein das Wachstum beeinflussender Faktor sein könnte. Für diese These gab es jedoch keine Beweise.⁹³⁰

6.21 Brust

Es gab Hinweise auf eine Rolle von Methylxanthinen in der Entstehung der fibrozystischen Brusterkrankung („fibrocystic breast disease“). Dabei soll über die Erhöhung von cAMP die Protein-Kinase überstimuliert werden, diese bewirke ein übermässiges Wachstum von fibrösem Gewebe und Brustzysten. Hierüber fand sich aber nur eine Studie.⁹³¹

6.22 Augen

Es liess sich 1999 zeigen, dass die Einnahme von ca. 30 mg/kg Theobromin zu einem signifikanten Anstieg von Aminosäuren (Hydroxylysin, Hydroxyprolin und Prolin) und zu einem deutlichen Anstieg der Collagen-Fibrillen-Dicke in der Sklera, v.a. in dessen hinterem Anteil, führte. Da dies die Stabilität des Augapfels erhöhte, könnte es möglicherweise Anwendung in der Augenheilkunde bei axialer Myopie finden, indem es eine Elongation des Augapfels verhindert.

Zudem gibt es die Hypothese, dass eine Makula-Degeneration im Alter durch eine erhöhte Rigidität der Sklera bedingt ist. Diese führt zu einer verminderten Blutversorgung und folglich bei Ischämie zu einer Neovaskularisation und Erblindung. Auch hier könnte in Zukunft ein Anwendungsgebiet von Theobromin liegen, indem die Rigidität durch Einlagerung von Collagen-Fibrillen herabgesetzt werden könnte.

Eine erhöhte Rigidität der Sklera wurde auch bei Patienten mit Engwinkelglaucom beschrieben. Desweiteren bestand bei diesen Patienten histologisch eine dramatisch erniedrigte Collagen-Menge, so dass die Anwendung von Theobromin (Festigt die Sklera und induziert verdickte Collagenfibrillen) plausibel wäre. Diese Anwendungen befanden sich jedoch noch im Versuchsstadium.⁹³²

Coffein, möglicherweise auch Theobromin (konnte wegen schlechter Löslichkeit nicht untersucht werden), beeinflusst zusätzlich die Funktion des Pigment-Epithels der Retina.

⁹³⁰ Tarka 1982, 294-295

⁹³¹ Tarka 1982, 303-304

⁹³² Trier et al. 1999, 1370-1375

Der Einfluss stellte sich durch veränderte Potentiale in der Elektro-Okulographie und in der Elektroretinographie dar. Diese Vorgänge sich jedoch noch nicht ganz verstanden.

6.23 Zähne

Erst kürzlich fand man, dass die Verstoffwechslung von Zuckermolekülen durch den Bakterienstamm *Streptokokkus mutans* durch Kakao deutlich gehemmt wird. *Streptokokkus mutans* führt im Mund zu Karies- und Plaque-Bildung. Es konnte gezeigt werden, dass Kakaomasse, in einer Diät zusammen mit 40% Zucker oder als Trinkkakao, die Karies- und Plaque-Menge deutlich, jedoch nicht signifikant, reduzieren konnte.⁹³³

Am Hamster wurde dieses Phänomen genauer untersucht. Hier wurde nach Verfüttern von Kakao-Pulver weniger Zahnkaries nachgewiesen. Es wurde postuliert, dass Theobromin einer der Hauptfaktoren ist, der vor Karies schützt. Man weiss nur soviel, dass sich die wirksamen Faktoren nicht in der Fettfraktion befinden, und dass Faktoren in der wasserlöslichen Fraktion, darunter wahrscheinlich Kakao-Tannin, an der Wirkung beteiligt sind. Die Hamster-Diät war ohne Wirkung auf das Wachstum und enthielt: Xanthine 0,2% (V.a. Theobromin), Vanillin 0,5-1%, Tannin 0,01-0,05%, Mimosa-Extrakt 0,05%, Quebracho 0,02%.⁹³⁴

6.24 Einfluss von Malaria

Ein eindeutiger Einfluss von Theobromin auf Malaria ließ sich nicht belegen, jedoch ist es in den Äquatorialländern üblich, den Patienten im akuten Malariaanfall Kakao zu verabreichen.

In einer Studie, in der die Wirkung von Methylxanthinen im akuten Malariaanfall untersucht wurde, zeigten sich analoge Theobromin-Plasmaspiegel bei Kranken und Gesunden. Jedoch zeigten andere Methylxanthine wie das Paraxanthin erniedrigte Plasmaspiegel bei Malariapatienten, was wahrscheinlich auf einen geringeren Leberstoffwechsel (Cytochrom P450 -CYP1A2 metabolisiert Coffein zu Paraxanthin) zurückzuführen ist. Die Verstoffwechslung von Theobromin durch Cytochrom P450 war bei Malariapatienten erstaunlicherweise signifikant erhöht, im Gegensatz zu erniedrigter Verstoffwechslung von Theophyllin und Coffein.⁹³⁵

Ein eindeutiger Effekt von Theobromin bei Malaria konnte bisher nicht belegt werden, die Einnahme von Kakao bei Malaria wird aber volksmedizinisch empfohlen.

⁹³³ Ooshima et al. 2000, 805-806

⁹³⁴ Tarka 1982, 279

⁹³⁵ Akinyinka 2000, 159-165

6.25 Temperaturwirkung

Die Berichte über die Temperaturwirkung der Methylxanthine sind nicht einheitlich. In einigen Versuchen wurde eine geringe Körpertemperaturerhöhung nach Gabe von Coffein, weniger ausgeprägt auch nach Gabe von Theobromin gemessen. Diese Wirkung war jedoch in mehreren anderen Versuchen nicht reproduzierbar.

In weiteren Studien wurde eine Erniedrigung der Körpertemperatur nach Gabe von Theobromin und Coffein gemessen. Möglicherweise war allerdings der fiebersenkende Effekt bei Kombination mit anderen Antipyretika gestört. So zum Beispiel war bei Kombination von Theobromin oder Coffein mit den Antipyretika und Analgetika Pyramidon und Phenacetin die fiebersenkende Wirkung nach Gabe des Fieber erzeugenden Stoffes Methylzellulose im Tierversuch sogar deutlich geringer als bei Applikation der Einzelsubstanzen. Eine Erklärung für dieses Phänomen wurde bisher nicht gefunden.⁹³⁶

6.26 Wechselwirkungen von Theobromin mit anderen Wirkstoffen

6.26.1 Andere Methylxanthine

Da die Methylxanthine sich in ihrer Struktur stark ähneln, werden sie zum Teil von den gleichen Enzymen verstoffwechselt. Abbauende Enzyme können von unterschiedlichen Methylxanthinen blockiert sein (Kompetition) oder es kann bei vermehrtem Substratangebot (z.B. Coffein und Theobromin) eine verstärkte Enzyminduktion auftreten. Beispielsweise war bei gleichzeitigem Coffein-Genuss die Theobromin-Wirkung vermindert.⁹³⁷ Zudem trat bei häufiger Verwendung ein Gewöhnungseffekt auf. Es gab jedoch auch Studien, in denen keine signifikante Interaktion zwischen Methylxanthinen untereinander, z.B. zwischen Theobromin und Coffein, festgestellt werden konnte.⁹³⁸

6.26.2 Gold-Derivate

Bei intravenöser Gabe einer Mischung aus Gold-Derivaten und Theobromin konnte die Toxizität des Goldpräparates gesenkt werden. Im Tierversuch fand man eine Verringerung der Mortalität von Ratten um bis zu 60% nach Gabe von hochdosiertem Natrium-Gold-Thiosulfat. Diesen Effekt konnte man weder durch eine erhöhte Wasser-Ausscheidung, noch durch einen protektiven Effekt auf das Nierengewebe, noch durch eine rein chemische Interaktion beider Stoffe erklären.⁹³⁹

⁹³⁶ Enders et al. 1953, 423-424

⁹³⁷ Günzburg 1922, 562

⁹³⁸ Tarka 1982, 297

⁹³⁹ Mellville 1944, 448

6.26.3 Digitalisglycoside

Auch die Toxizität von Strophanthin konnte durch gleichzeitige Gabe von Theobromin-Natrium-Salicylat verringert werden.⁹⁴⁰

6.26.4 Orale Kontrazeptiva

Bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva war die Metabolisierung von Theobromin und anderen Methylxanthinen verändert.⁹⁴¹

6.26.5 Antibiotika

Unter Anwesenheit von Theobromin konnte die wachstumshemmende Dosis verschiedener Antibiotika deutlich reduziert werden. So zum Beispiel senkte Theobromin die minimale Hemmkonzentration von Amikacin, Azithromycine und Ceftazidim auf das Bakterium *Burkholderia cepacia* um das Achtfache.⁹⁴² Vermutlich destabilisieren die Methylgruppen am Stickstoffatom von Theobromin die äussere Lipopolysaccharidmembran der Bakterien, und ermöglichen so dem Antibiotikum ein leichteres Angreifen.⁹⁴³

6.26.6 Vitaminpräparate

Hexyltheobromin (C₁₃H₂₀N₄O₂) wird heutzutage auch zur Stabilisierung von Vitaminpräparaten eingesetzt.⁹⁴⁴

6.26.7 Allopurinol

Die Einnahme von Allopurinol verhinderte nach Gabe für mehr als 14 Tage die Elimination von Theophyllin, wahrscheinlich gilt dies auch für Theobromin.⁹⁴⁵

6.26.8 Alkohol

Nach Gabe von Coffein 15 Minuten vor Alkoholgenuss konnte ein deutlich niedrigerer Blutalkoholspiegel festgestellt werden. Der Wirkmechanismus war vermutlich eine Relaxation der Magenmuskulatur mit sequentiell langsamerer Magenentleerung. Dies gilt sehr wahrscheinlich auch für Theobromin.

6.26.9 Barbiturate

Bereits 1888 fand Woldemar von Schröder (1850-1898) heraus, dass die diuretische Wirkung von Theobromin durch die gleichzeitige Gabe eines Narkotikums zu verbessern war.⁹⁴⁶ Möglicherweise war die Wirkung darauf zurückzuführen, dass in Anwesenheit von Phenobarbital eine 3-N-Demethylierung zu Paraxanthin verstärkt erfolgt, ebenso eine 7-N-Demethylierung. Das heisst, diese Metaboliten und letztlich auch Theobromin selbst

⁹⁴⁰ Gönczy 1940, 1241

⁹⁴¹ Spiller 1984, 1-7

⁹⁴² Rajyaguru 1998, 278

⁹⁴³ Rajyaguru 1998, 279

⁹⁴⁴ Elks 1990, 1178

⁹⁴⁵ Tarka 1982, 288

⁹⁴⁶ Fülgraff 1969, 594

wurden in Anwesenheit von Phenobarbital schneller ausgeschieden. Die Plasma-Coffein-Halbwertszeit beispielsweise sank unter Gabe von Phenobarbital von 4 h auf 1,5 h. Insgesamt bedeutete dies eine schnellere Wirkung an der Niere und eine promptere Diurese.⁹⁴⁷

Eine Mischung von Theobromin und Phenobarbital wurde später auch bei Angina pectoris eingesetzt.⁹⁴⁸

6.26.10 MAO-Hemmer

Wurden Methylxanthine, so auch Theobromin, im Rattenversuch mit MAO-Hemmern wie Pargyline, Iponiacid, Tranylcypraminen und Beta-Phenylisopropylhydrazinen kombiniert, so erhöhte sich die toxische Wirkung der Methylxanthine beträchtlich. Es kam zu Hyperthermie (im Gegensatz zur Hypothermie bei Intoxikation mit Methylxanthinen alleine), Desorientiertheit und Agitation.⁹⁴⁹

6.26.11 Verschiedene Zucker

Die erregende Wirkung von Theobromin, Theophyllin und Coffein wurde in einer Studie durch enterale oder parenterale Gabe von Lactose, Galactose, Saccharose oder Glucose antagonisiert.⁹⁵⁰

6.26.12 Nicht-steroidale Antiphlogistika

Bei Kombination von Theobromin oder Coffein mit den Antipyretika und Analgetika Pyramidon und Phenacetin war die fiebersenkende Wirkung nach Gabe des fiebererzeugenden Stoffes Methylzellulose im Tierversuch deutlich geringer als bei Applikation der Einzelsubstanzen.⁹⁵¹ (siehe oben)

6.27 Nachweismethoden für Theobromin

Die Möglichkeiten der Theobrominbestimmung in der Geschichte sind vielfältig. Die traditionellen Methoden waren die Titrierung mit Silbernitrat, die Papier-Chromatographie, die Gravimetrie und die Ultraviolett-Spektroskopie.⁹⁵²

Die heutzutage gängigen sind nach wie vor die Spektroskopie von ultraviolettem Licht, die Dünnschicht-Chromatographie, die Gas-Chromatographie und die hochauflösende Dünnschicht-Chromatographie (High performance liquid chromatography).

Die Titrierung mit Silbernitrat war vor 150 Jahren die gängigste Methode. Beispielhaft sei hier eine spezielle Anleitung zur Bestimmung kleinerer Mengen Theobromin aus dem Harn beschrieben: Man trocknet den Harn zusammen mit Gips,

⁹⁴⁷ Tarka 1982, 284

⁹⁴⁸ Puckner 1930, 1306

⁹⁴⁹ Tarka 1982, 297

⁹⁵⁰ Tarka 1982, 297

⁹⁵¹ Enders et al. 1953, 424

⁹⁵² IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans 1991, 424

extrahiert das Theobromin mit Chloroform, löst das Chloroform mit Ammoniak, säuert es an, damit das Theobromin nicht mit dem Ammoniak ein Salz bildet, extrahiert den Ammoniak, fällt das Theobromin mit Silbernitrat (AgNO_3); danach wird der AgNO_3 -Verlust nach Volhard titriert.⁹⁵³

Wenig später bediente man sich des Photometers. Es gab mehrere verschiedene Reaktionswege und Farbsubstrate, die proportional zum Theobromin-Gehalt einen Farbausschlag bildeten und dann photometrisch gemessen werden konnten. Bzgl. der genauen Reaktionskomponenten sei auf die speziellen chemischen Nachschlagewerke verwiesen.⁹⁵⁴

1949 wurde eine neue Methode beschrieben, mit der Theobromin und Theophyllin in Körperflüssigkeiten mittels ultraviolettem Licht spektrophotometrisch differenziert und quantitativ gemessen werden konnten. Durch Extraktion der Methylxanthine aus Gewebeproben mit einer Chloroform-Isopropylalkohol-Mischung und Auswaschen durch NaOH konnte auch die Theobromin- bzw. Theophyllinmenge im Gewebe selbst bestimmt werden.⁹⁵⁵ Durch unterschiedliche Absorptionsspektren bei einer Licht-Wellenlänge von 240 nm wurden beide Stoffe unterschieden.⁹⁵⁶ Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass Theophyllin beim Menschen fast vollständig in der Blutbahn bleibt und dessen Abbau im Blut ebenso schnell erfolgt wie im Gewebe.⁹⁵⁷

Später in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts konnten die verschiedensten Xanthinderivate dünn-schichtchromatographisch in Blut oder Urin voneinander getrennt werden. Auch eine papierchromatographische Methode war möglich, je nach Farbniederschlag auf dem Papier konnte im UV-Licht oder nach Entwickeln die Xanthinmenge semiquantitativ abgeschätzt werden. Auch die Kapillar-Elektrophorese wurde zur Bestimmung von Methylxanthinen verwendet.⁹⁵⁸

Heutzutage sind die UV-Spektrometrie (UVspectrophotometric determination - IOCCC-Method), die hochauflösende Dünnschicht-Chromatographie (High performance liquid chromatography – HPLC) und die Gas-Chromatographie (gas chromatography – GC) gebräuchlich. Die UV-Spektrometrie kann nicht verwendet werden, wenn das Produkt Milch enthält (z.B. im Milchkaffee), die Dünnschicht-Chromatographie hat den Vorteil, dass die einzelnen Komponenten wie z.B. Coffein und Theobromin individuell an ihren Spitzen erkannt werden können.⁹⁵⁹

⁹⁵³ Günzburg 1922, 550

⁹⁵⁴ Bruchhausen 1994, 848-849

⁹⁵⁵ Schack 1949, 283

⁹⁵⁶ Schack 1949, 285

⁹⁵⁷ Schack 1949, 291

⁹⁵⁸ Rodopoulos et al. 1996, 375

⁹⁵⁹ Matissek 1997, 179

6.28 Toxizität

Da die Methylxanthine durch den Konsum von Kaffee, Tee, Kakao und Mate einen nicht unwesentlichen Anteil in unserer Nahrung darstellen, ist es doch interessant, welche Toxizitäten diese Stoffe besitzen.

Für die Kakao-Pflanze und die Kaffee-Pflanze bedeutet der Alkaloid-Gehalt von 0,5%⁹⁶⁰ (Kakao) -4%(Kaffee) in jungen Blättern einen Schutz vor Pflanzenfressern.⁹⁶¹ So scheint es leicht möglich, dass diese Alkaloide auch grössere Tiere beeinträchtigen.

Nach verschiedenen Untersuchungen der letzten 100 Jahre ist Theobromin in hohen Dosen bei fast allen Spezies toxisch, angefangen bei Stubenfliegen, Mäusen, Ratten bis hin zu Hühnern, Hasen, Hunden, Kühen, Pferden und Menschen.⁹⁶²

Die ersten Beobachtungen zur Toxizität des Theobromins wurden während des 2. Weltkrieges gemacht⁹⁶³. Hühner wurden aufgrund der Nahrungsmittelknappheit mit Kakao-Schalen gefüttert, dabei fiel auf, dass die Hühner, die mit 10, 20 oder 30% Kakao gefüttert worden waren, eine erhöhte Sterblichkeitsrate aufwiesen.⁹⁶⁴

Insgesamt gilt das Theobromin als das am wenigsten toxische der drei wichtigsten Xanthine Theobromin, Theophyllin und Coffein.⁹⁶⁵

Die Tierversuche zur Toxizität der Methylxanthine waren zahlreich, man lernte jedoch auch aus der Dokumentation von Vergiftungsfällen.

6.28.1 Vergiftungsfälle bei Tieren

Von (1984) 77 gemeldeten tierischen Vergiftungsfällen waren nur 66% wirkliche Verdachtsfälle oder tatsächliche Vergiftungen. Die häufigsten Symptome waren: 1) Erbrechen (21%), 2) Hyperaktivität, 3) Depression (12%) 4) Ataxie(10%), 5) Tachykardie (8%) und 6) Tod (5%). Unter den Toten waren Hunde und Pferde.⁹⁶⁶ Drei Hunde hatten 2g/kg Theobromin innerhalb von 48 h zu sich genommen, ein anderer Hund fraß Schokolade, das ein Äquivalent von 15g/kg Theobromin enthielt. Verglichen mit der empfohlenen therapeutischen Dosis für Hunde von 20 mg/kg war das 750 mal so viel.⁹⁶⁷ Bei einem Hund mit 5kg Körpergewicht führte eine Dosis von 6 g Theobromin zum Tod.⁹⁶⁸ Ein anderer Hund fraß eine grössere Menge Kakaoschalen. Nach 8 Stunden bemerkte das Herrchen Unruhe und Aufregung, Durst und Diarrhoe, der Hund erbrach und hatte hämorrhagischen Urin. Nach 17 Stunden bekam er cerebrale Krampfanfälle und starb.

⁹⁶⁰ Winterstein 1931, 214

⁹⁶¹ Barton 1999, 147

⁹⁶² Eteng 1997, 238

⁹⁶³ Shaw 1994, 560

⁹⁶⁴ Eteng 1997, 237

⁹⁶⁵ Kelly 1978, 173

⁹⁶⁶ Hooser 1985, 313

⁹⁶⁷ Tarka 1982, 276

⁹⁶⁸ Le Gallen 1912, 28

Leber und Niere waren deutlich gestaut, das Nierenepithel geschädigt. Erfahrungsgemäss konnten bei Hunden Vergiftungen schon bei einem Nahrungsgehalt von 0,2%Theobromin auftreten.⁹⁶⁹ Auch bei Wildtieren wie z.B. dem Rotfuchs (und dem European badger) wurden Theobrominvergiftungen, wahrscheinlich durch Schokoladenreste, registriert, der Tod erfolgte durch Kreislaufkollaps.⁹⁷⁰

Die fuhrendsten Symptome waren zusammenfassend: Tachyarrhythmien, plötzlicher Herztod⁹⁷¹ und cerebrale Krampfanfälle.

6.28.2 Vergiftungen bei Menschen

Beim Menschen kommen Vergiftungen durch Methylxanthine sehr selten vor, die beschriebenen Fälle hatten meist eine iatrogene Ursache, wahrscheinlich besteht bei Menschen eine höhere Toleranz gegenüber Theobromin.⁹⁷² Die beschriebenen Symptome waren Bewusstseinsstörungen, Unruhe, Benommenheit, Erbrechen, cerebrale Krampfanfalle⁹⁷³ bis hin zum Koma, selten traten auch Proteinurie und Hämaturie auf.⁹⁷⁴

Beim Menschen fanden sich als leichtere toxische Erscheinungen bei längerer Einnahme von grossen Mengen Kakao (entsprechend tgl. 100g Kakaopulver) Schwitzen, Zittern und starke Kopfschmerzen. Sehr empfindliche Frauen gaben bereits bei einer Menge von 50 g Kakao Kopfschmerzen an.⁹⁷⁵

6.28.3 Tierversuche zur Theobromin-Toxizität

Seit dem Einsatz von Theobromin wurden auch Tierversuche zur Toxizität durchgeführt, So konnte beispielsweise bereits 1886 gezeigt werden, dass es unter Theobromin-Gabe im Vergleich zu anderen Methylxanthinen relativ leicht zu einem diastolischen Herzstillstand kommen könne.⁹⁷⁶

In späteren Untersuchungen fanden sich zusammenfassend nach toxischen bis tödlichen Dosen Theobromin zum einen cerebrale Symptome, zum anderen Kreislaufsymptome. Zu den cerebralen Symptomen zählten Lethargie, eine gesteigerte Spontanmotorik, spastische Zuckungen, cerebrale Krampfanfalle⁹⁷⁷ bis hin zu Lähmungserscheinungen mit steifgestreckten Gliedern.⁹⁷⁸ Die Kreislaufsymptome waren Atemnot und Herzlähmung.⁹⁷⁹

⁹⁶⁹ Drolet et al. 1984, 902

⁹⁷⁰ Jansson et al. 2001, 362-365

⁹⁷¹ Sutton 1981, 564

⁹⁷² Shaw 1994, 560

⁹⁷³ Poe 1953, 269

⁹⁷⁴ Tarka 1982, 279

⁹⁷⁵ Tarka 1982, 277

⁹⁷⁶ Bock 1920, 530

⁹⁷⁷ Lang 1953, 772

⁹⁷⁸ Fülgraff 1969, 621

⁹⁷⁹ Lang 1953, 772

In Gewebeschnitten zeigte sich eine Thymusatrophie,⁹⁸⁰ (entdeckt bei Hamstern und Mäusen), eine Hypertrophie der Nebennierenrinde, Hypertrophie von Speicheldrüsen, Leber, Herz, und Lunge sowie eine Hemmung der Oogenese.⁹⁸¹ Auch Stauungen mehrerer Organe und Hämorrhagien in Peritoneal- und Thorakalhöhle traten auf.⁹⁸² Eine Akkumulation von Theobromin in Organen wurde nicht beobachtet.⁹⁸³

Noch eine interessante Beobachtung: Der Quotient der Theobromin-Konzentrationen Gehirn-Blut nahm mit dem Alter ab, bei neugeborenen Ratten betrug dieser noch 0,96, nach 30 Tagen bereits 0,6. Somit besteht für Neugeborene eine erheblich grössere cerebrale Theobromin-Toxizität.⁹⁸⁴

6.28.4 Toxizität von Theobromin-Derivaten

Im 20.Jahrhundert wurde versucht, einen Vergleich von Theobrominderivaten nach ihrer Toxizität zu erreichen.

So stellte z.B. Scott 1946 eine Toxizitätsreihenfolge anhand von Versuchen an Mäusen auf: Allyl-Theobromin > (giftiger als) Ethyl-Th. > Crotyl-Th. > Methyl-Th.(=Coffein) > Propyl-Th. > Butyl-Th > Isoamyl-Th. > Methallyl-Th. > Methoxyethyl-Theobromin.⁹⁸⁵ Eine fast identische Reihenfolge fand er für das krampfauslösende Potential derselben Derivate. Er schloss daraus, dass die chemische Aktivität des Theobromin-Derivates mit steigender Länge der gesättigten aliphatischen Seitenkette bis hin zum Ethyl-Substituent zunahm, noch längere Seitenketten als die Ethyl-Seitenkette verringerten wieder die Aktivität der Metaboliten.⁹⁸⁶

In weiteren Untersuchungen wurden ermittelt:

Die mittlere Krampfdosis für Theobromin betrug 255mg/kg KG, für 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin 430mg/kg KG.

Die tödliche Dosis des Theobromin-Derivats Agurin bei Katzen betrug 0,18-0,2 g/kg KG. Die tödliche Dosis des Theobrominderivats Äthyltheobromin (3,7-Methyl-1-Äthyl-2,6-Dioxypurin) betrug für Frösche 1 mg und für Kaninchen 0,4-0,5g. (Tod durch Lähmung des Rückenmarks und der Medulla oblongata).⁹⁸⁷

Beim Derivat Polmethylen-Bis-Ethyl-Theobromin, je nach der Menge seiner Methylgruppen betrug die letale Dosis 9mg/kg bei der Tetramethylgruppe, 1,3 mg/kg bei der 6-Methylgruppe und 1 mg/kg bei der 10-Methylgruppe. (Atemnot und Krämpfe)⁹⁸⁸

⁹⁸⁰ IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans 1991, 428

⁹⁸¹ Tarka 1982, 278

⁹⁸² Strachan 1994, 284

⁹⁸³ IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans 1991, 425

⁹⁸⁴ IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans 1991, 425

⁹⁸⁵ Scott 1946, 113, Tarka 1982, 291

⁹⁸⁶ Scott 1946, 113

⁹⁸⁷ Bock 1920, 596

⁹⁸⁸ Morin 1958, 273-274

Bei Acetyl-Theobromin wurden starke Kaumuskelkrämpfe beobachtet, der Tod trat durch Atemlähmung und Herzlähmung ein.

Bei Diuretin (mehrfachen Dosen von 0,5g Diuretin /kg KG) starben Kaninchen durch Azidose bei extremem Chloridverlust sowie Kaliumverlust. Die Toxizität durch Chloridverlust konnte durch Gabe von Salzlösungen gemildert werden.⁹⁸⁹

Weitere Derivate wie Benzoyl, Cinnamoyl, Benzyl- und Carbomethoxytheobromin zeigen eine leicht giftige Wirkung, sie lähmten wie Diuretin vor allem die Harnkonzentrierung und die Diurese, jedoch geringer als bei Theobromin alleine.⁹⁹⁰

6.28.5 Theobromin in Futtermitteln

Bei Hühnern wurde gezeigt, dass ein Anteil von 15 % Kakao-Restprodukten (aus der Kakaoherstellung) oder mehr zu akuter Vergiftung und zum Tod führten. Bei Hühnerküken wurde ein Nahrungsanteil von 6% Kakaoschalen (Anteil 1,3% Theobromin) verfüttert, dabei veränderte sich das Gewicht nach 3 Wochen nicht, wenn jedoch der gleiche Anteil in Form von reinem Theobromin appliziert wurde, war das Hühnerwachstum statistisch signifikant gesenkt bei messbar erhöhten Theobrominspiegeln.⁹⁹¹

Ausgewachsene Hasen, die über 120 Tage einen Theobromin-Anteil von 1,0-1,5% ihrer Nahrung erhielten, zeigten eine erhöhte Sterblichkeitsrate.⁹⁹²

Bei jungen Schweinen führte ein Anteil von 2,5 % Kakao-Restprodukten zu Verdauungsstörungen und ein Anteil von 8% zum Tod, vorangehend verzögertes Wachstum, Lethargie, Kratzen und Gleichgewichtsverlust.⁹⁹³

Bei sechs Kälbern traten bei einem Kakao-Reste-Anteil von 5-10% der Nahrung Irritabilität, Schwitzen, vermehrte Atemfrequenz und erhöhter Puls auf. Ein Kalb hatte einen cerebralen Kramfanfall und starb. Milchkühe, die eine Woche lang täglich 1kg Kakaoschalen gefressen hatten, gaben weniger Milch, jedoch zeigte sich, wenn enttheobrominierte Kakaoschalen verfüttert wurden, kein Effekt auf die Milchproduktion.⁹⁹⁴ Erwachsene Kühe schieden Theobromin auch in der Milch aus, in einem Versuch von 1933 erhielten Kühe 3 Wochen lang täglich 9g Theobromin, daraufhin betrug die höchste Theobrominkonzentration in der Milch 7mg/l.⁹⁹⁵

Mäuse starben ab einem Nahrungsanteil von 26% an Restprodukten aus der Verarbeitung von Kakaobohnen und ab einem Anteil von 31% an Kakaoschalen.⁹⁹⁶

⁹⁸⁹ Kerpel-Fronius et al. 1953, 171

⁹⁹⁰ Vieth 1929, 13-26

⁹⁹¹ Day 1983, 466-468

⁹⁹² Eteng 1997, 238

⁹⁹³ Tarka 1982, 276

⁹⁹⁴ Eteng 1997, 238

⁹⁹⁵ Fülgraff 1969, 620

⁹⁹⁶ Rhule 1999, 46

Somit muss insgesamt gefolgert werden, dass eine zu hohe Einnahme von Methylxanthinen in Form von Tee, Kaffee, Kakao und Schokolade wahrscheinlich durchaus Gesundheitsschäden mit sich bringen könnte. Jedoch sind zur genaueren Abschätzung noch weitere Studien vonnöten. Für Tiere gibt es bereits eine Obergrenze für die Menge von Kakaoprodukten, die verfüttert werden darf (Siehe Kapitel: Theobromin in der Tiermedizin)

6.28.6 Definition lethaler Dosen

Aus den Erfahrungen mit Vergiftungsfällen und vielen Tierversuchen wurden die lethalen Dosen, an denen 50% der Versuchstiere starben (LD_{50}), definiert: Die 50% lethale Dosis beträgt für Coffein je nach Tierart 120-150 mg/kg, beim Menschen ca. 150-200mg/kg, für Theophyllin bei Ratten 200 mg/kg.

Bezüglich Theobromin gibt es relativ wenige Daten. Die LD_{50} von Theobromin beträgt 950 mg/kg (in weiteren Quellen 687 bzw. 530mg/kg KG⁹⁹⁷) für Ratten.⁹⁹⁸ Bei Mäusen betrug sie 1356 mg/kg KG,⁹⁹⁹ für Hunde ca. 300mg/kg Theobromin. Bei Hunden wurden jedoch auch schon fatale Vergiftungen ab 115mg/kg beobachtet, der Tod trat 6-20 Stunden nach oraler Aufnahme ein.¹⁰⁰⁰ Bei Menschen ist für Theobromin eine lethale Dosis von ca. 600-800 mg/kg anzunehmen, es liegt jedoch keine Studie hierüber vor.

Für einige Theobromin-Derivate konnten die 50% lethale Dosen LD_{50} definiert werden:

1-(Beta-Oxyäthyl)-Theobromin 660 mg/kg KG, 1-(Beta-Oxypropyl)-Theobromin 580 mg/kg KG, 1-(Gamma-Oxypropyl)-Theobromin 1055 mg/kg KG und 1-(Diäthyl-Aminoäthyl)-Theobromin 815 mg/kg KG.¹⁰⁰¹

6.29 Fertilität

Bei Hähnen, die in ihrer Nahrung 0,1% Coffein erhielten, war die Spermienproduktion deutlich beeinträchtigt, nach 17 Tagen war die Spermienanzahl deutlich vermindert, nach 30 Tagen konnte keine Samenflüssigkeit mehr gewonnen werden. Nach Absetzen des Coffeins war dies wieder reversibel. Wenn jedoch Spermien von Truthähnen zusammen mit Methylxanthinen incubiert werden, so änderte sich das Befruchtungsvermögen der Spermien nicht.¹⁰⁰²

Bei Ratten kam es bei 0,5-1% Coffein, Theophyllin und Theobromin in der Nahrung zu schwerer Atrophie der Hoden und zu Aspermatogenesis.¹⁰⁰³ Mäuse und Hamster waren

⁹⁹⁷ Taugner et al 1956, 607

⁹⁹⁸ Tarka 1982, 279

⁹⁹⁹ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 428

¹⁰⁰⁰ Stidworthy 1999, 144-145

¹⁰⁰¹ Taugner et al. 1956, 607

¹⁰⁰² Parkhurst et al 2000, 1803-1809

¹⁰⁰³ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 429

hierbei weniger anfällig als Ratten. Bei den Ratten war die Störung der Spermiogenese nicht reversibel, nachdem 49 Tagen lang nach der Exposition theobrominfrei ernährt wurde. Bei Ratten führte in einer weiteren Studie eine Ernährung mit Kakaopulver, umgerechnet 75 und 110 mg Theobromin/kg KG, zu einer Toxizität, die eine Fortpflanzung vollständig hemmte.

In einer Studie von 1980 wurden Hunden 1 Jahr lang 25, 50, 100 und 150 mg/kg KG Theobromin gegeben. Nach diesem Jahr konnte keine Hodenatrophie festgestellt werden. Auch fand man keine Störung der Spermiogenese.¹⁰⁰⁴

Hingegen wurde in einer Studie von 1991 erstaunlicherweise eine Zunahme der Motilität von Spermien beobachtet.¹⁰⁰⁵

Insgesamt ist die Relevanz dieser Untersuchungen für den Menschen unklar, da die Hemmung der Spermiogenese bisher nur an Nagetieren bzw. beim Hahn nachgewiesen werden konnte und auch in der Anfälligkeit der Tiere erhebliche Unterschiede bestehen.

Einzelne Untersuchungen zeigten eine verminderte Fertilität von Frauen proportional zum Kaffee-Konsum.¹⁰⁰⁶ Beim Mann kann überschlagen werden, dass eine Tagesdosis von 250-300 mg/kg Methylxanthine erforderlich wäre, um eine Hodenatrophie zu verursachen. Diese Menge kann wohl auch von den ausgiebigsten Kaffee/Tee/ Schokolade-Genießern nicht erreicht werden.¹⁰⁰⁷

6.30 Mutagenität

Die Aussagen über die Mutagenität des Theobromins in der Literatur unterscheiden sich beträchtlich.

1957 wurde in einer Studie postuliert, dass Theobromin für den Menschen nicht toxisch sei, da der Mensch im Gegensatz zu vielen Tieren das Theobromin demethylieren und somit abbauen könne.¹⁰⁰⁸

Epstein (Dominant lethal test bei 180mg/kg Coffein, 380mg/kg Theobromin, 380mg/kg Theophyllin) und Thayer (no incidence of chromatid breaks in 29 to 48 cells) konnten keinen mutagenen Effekt feststellen.

Bei im Trinkwasser gelöstem Coffein in Dosen von bis zu 39mg/Tag (entspricht 19-30 Tassen Kaffee pro Tag) konnte in den späten 70er Jahren ebenfalls keine Mutagenität beobachtet werden werden.¹⁰⁰⁹

¹⁰⁰⁴ Tarka 1982, 298

¹⁰⁰⁵ Persson et al. 1991, 210

¹⁰⁰⁶ Keeler et al. 1992, 522

¹⁰⁰⁷ Tarka 1982, 298

¹⁰⁰⁸ Cornish 1957, 320

¹⁰⁰⁹ Tarka 1982, 302

1948 berichtete M. Demerc über eine mutagene Potenz des Coffeins bei Mikroorganismen und N. Fries über eine Mutation durch Coffein bei Pilzen.¹⁰¹⁰

In ersten Studien postulierte man durch die Wirkung von Theobromin vermehrte Chromosomenbrüche. Die Auswirkungen seien bei E.coli auch deswegen verstärkt, weil E. coli Theobromin nicht demethylieren und somit nicht eliminieren könne. Mutagen wirke Theobromin ausser bei E.coli auch bei dem niedrigen Eukaryonten *Euglena gracilis*. Auf Stämme der *Salmonella typhimurium* habe Theobromin keinen Effekt.¹⁰¹¹

1956 wurde gezeigt, dass Coffein, Theophyllin und Theobromin die Enzyme (Purin-Nucleotid-Phosphorylasen) des Ribose- und des Deoxyribose-Typs bei E.Coli hemmten, wodurch es zu einem erniedrigten Spiegel von Nukleinsäure-Metaboliten kam, der die Mutagenität erhöhte.

1965 konnte zum ersten mal die Mutagenität von Coffein auf eine Säugetierzellkultur nachgewiesen werden. Unter Anwesenheit von Coffein, Theobromin und Theophyllin zeigte sich ein verstärkter mutagener Effekt von UV-Licht. Man fand heraus, dass einige Methylxanthinabkömmlinge eine mit UV-Licht synergistische Wirkung bezüglich der Mutagenität besaßen. (1,3,7,9-Tetra-Methylxanthin-Methyl-Sulfat, 8-Chloro-Coffein, Ethyl-Theophyllin, 6-Dimethyl-Amino-Purin, 6-Methoxy-Purin, 8-Ethoxy-Coffein, 1,3-Dimethyl-Harnsäure, 3-Methyl-Harnsäure). Biochemisch gingen die Autoren davon aus, dass die Methylgruppe an Position 1 für die Mutagenität und den antimetabolischen Effekt bedeutsam sei und dass die Methylgruppe in Position 3 die Bewegung der Chromosomen beeinflusse.¹⁰¹² Theobromin hemme dabei selektiv einige Purin-Nucleosid-Phosphorylasen und habe nur eine sehr geringe Kapazität, Acridine-Orange in vitro aus DNA-Molekülen zu verdrängen.

Bei Säugetieren selbst kam es zu einer starken Erhöhung des Schwester-Chromatid-Austauschs bei chinesischen Hamstern, Chromosomen-Abberationen wurden jedoch nicht beobachtet. Theobromin in fast toxischen Dosen erhöhte auch die Häufigkeit des Auftretens von mutanten tk Kolonien in Maus-Lymphomzellen.

Bei Tierversuchen von 1982 zur Mutagenität des Theobromins zeigte der „Sister-chromatid exchange (SCE) Test für Knochenmark-Zellen eine signifikant erhöhte Gen-Austauschrate innerhalb weniger Stunden bei einer über eine Magensonde gegebenen Kakao-Dosis von 5g Kakao/kg Körpergewicht. Es ergab sich hier für gerösteten und ungerösteten Kakao das gleiche Ergebnis. Bei Applikation von reinem Theobromin fand man eine dosisabhängig stark erhöhte Genaustauschrate, bei Gabe von Theobromin-freiem Kakao keine

¹⁰¹⁰ Tarka 1982, 301

¹⁰¹¹ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 432

¹⁰¹² Tarka 1982, 301

Veränderung gegenüber dem Normalkollektiv.¹⁰¹³ Somit folgerte man, dass die im Tierversuch gefundene Mutagenitätserhöhung vom Theobromin stammen müsse. Ähnliche Ergebnisse, wenn auch nicht signifikant, lieferten in der gleichen Studie der Micronucleus Test, die Chromosomen-Aberrations-Analyse und der Ames-Test, bei dem die Mutation des Bakterienstammes *Salmonella typhimurium* beobachtet wird.¹⁰¹⁴

1999 wurden weitere Tests durchgeführt, so wurde *in vivo* bei Mäusen, denen bis zu 50mg Theobromin/kg KG intraperitoneal injiziert wurde, durch Colchizin ausgeschwemmte Knochenmarkszellen untersucht, auch hier zeigte sich ein signifikanter Schwesterchromatid-Austausch bei schwacher Mutagenität.¹⁰¹⁵

Interessanterweise zeigten sich bei einer Studie in der zweiten (!) Generation von Mäusen, in deren Trinkwasser Coffein zugesetzt wurde (die erste Generation erhielt kein Coffein) gehäuft funktionale Schäden.¹⁰¹⁶

Beim Menschen wurde in Lymphozyten-Kulturen kein Schwester-Chromatidaustausch festgestellt, jedoch fanden sich Strangbrüche bei menschlichen Lymphozyten in Kultur.¹⁰¹⁷

Es ist schwierig, von den Ergebnissen im Tierversuch auf die Relevanz beim Menschen zu extrapolieren, in jedem Fall sind die relevanten *in vitro* Konzentrationen so hoch, dass sie beim Menschen wohl kaum durch normale Nahrungsaufnahme erreicht werden können.

6.31 Teratogenität

Die Xanthinderivate Coffein, Theophyllin und Theobromin können aufgrund ihrer chemischen Struktur leicht die Plazentabariere überwinden. In den letzten Jahren wurden vermehrt Untersuchungen zur Wirkung der Methylxanthine auf den Embryo durchgeführt, hierbei wurde in einigen Tierversuchen eine teratogene Wirkung gefunden,¹⁰¹⁸ einige Beispiele im folgenden:

Bei Rattenföten zeigte sich nach Fütterung der Muttertiere mit Coffein eine Zunahme chemischer Metabolite im Gehirn. (DANN, Zink, cAMP, Proteine, Alkalische Phosphatase, zirkulierende Catecholamine, Lactat).¹⁰¹⁹ Klinisch führte dies zu einer Veränderung des Benehmens der Ratten in Form von vermehrter Laufaktivität und Emotionalität.¹⁰²⁰ Da der Fötus noch eine verminderte Fähigkeit haben kann, Metabolite wie Coffein, Theobromin, Theophyllin oder Paraxanthin zu demethylieren, ist er durch eine

¹⁰¹³ Renner1982, 277-278

¹⁰¹⁴ Renner1982, 276

¹⁰¹⁵ Giri 1999, 22

¹⁰¹⁶ Keeler et al.1992, 254

¹⁰¹⁷ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 432

¹⁰¹⁸ Tarka 1982, 275

¹⁰¹⁹ Keeler et al.1992, 254

¹⁰²⁰ Tarka 1982, 298

Überladung mit diesen Substanzen gefährdet. Diese Substanzen könnten möglicherweise die Gehirnentwicklung stören.

Missbildungen traten vor allem nach Gabe von Coffein und Theophyllin gehäuft auf. Hierunter waren: Bei Schweinen, Mäusen und Ratten Mikrognathie,¹⁰²¹ Gaumenspalten und Defekte der Digiti in bis zu 20% der Neugeborenen. Bei Ratten und Hühnern fand man Gehirn- und Rückenmarksdefekte (verzögerter Schluss des Neuralrohres, z.B. Microphthalmus, Exencephalie, kurzer Nacken, anormaler Schnabel). Auch Hämorrhagien¹⁰²² und Abnormalitäten der Extremitäten (durch Hämorrhagien in die frühe Gelenkhöhle) wurden beobachtet,¹⁰²³ An viszeralen Missbildungen gab es Ösophagus-Ektopien, Hydronephrosen,¹⁰²⁴ und eine gestörte sexuelle Differenzierung der Gonaden.¹⁰²⁵ Missbildungen nach oraler Gabe von 25-200 mg/kg Theobromin wurde nur beim Hasen untersucht: Es traten vaskuläre und Fingermissbildungen sowie eine verzögerte Ossifikation verschiedener Knochen, besonders des Sternums ab einer Dosis von 43 mg/kg auf.¹⁰²⁶

Es gab desweiteren Berichte, dass Methylxanthine, speziell Coffein, eine plazentare Vasokonstriktion bewirken.¹⁰²⁷ Auch wurde ein erniedrigtes Placenta-Gewicht gemessen.¹⁰²⁸

Postnatal fand sich ein vermindertes Geburtsgewicht sowie vermehrt Hypoproteinämie und Ödeme.¹⁰²⁹ Insgesamt war die Sterberate (Aborte, Frühgeburten und nachgeburtliche Komplikationen¹⁰³⁰) der Föten erhöht.¹⁰³¹

Spezielle Studien zeigten eine erhöhte Teratogenität intraperitonealer und subcutaner Injektionen von Theobromin (bei intraperitonealer Injektion von bis zu 600mg Theobromin/kg) bei Mäusen und Hasen, subcutane Injektionen schienen noch toxischer als intraperitoneale. Bei manchen Mäusen war die Dosis auch für das Muttertier letal.¹⁰³²

Erstaunlicherweise gab es einen Unterschied zwischen akuter und chronischer Einnahme von Methylxanthinen. Z.B. war die akute Zufuhr von Coffein bei trächtigen Ratten toxisch, bei chronischer Anwendung könnte sie protektiv sein, so traten darunter weniger hypoxische Hirnschäden im Neugeborenenalter auf.¹⁰³³ Man fand jedoch auch

¹⁰²¹ Tarka 1982, 298

¹⁰²² Keeler et al.1983, 170

¹⁰²³ Tarka 1982, 298

¹⁰²⁴ Tarka 1982, 299

¹⁰²⁵ Eteng 1997, 239

¹⁰²⁶ Tarka 1982, 300

¹⁰²⁷ Eteng 1997, 239

¹⁰²⁸ Keeler et al.1992, 254

¹⁰²⁹ Tarka 1982, 298

¹⁰³⁰ Eteng 1997, 240

¹⁰³¹ Tarka 1982, 298-301

¹⁰³² Tarka 1982, 298

¹⁰³³ Shi 1999, 729

„schützende“ Substanzen: Gab man z.B. Mäusen vor einer intravenösen Coffeindosis 15-60 mg des Betablockers Propranolol, so wurde eine deutlich geringere Missbildungsrate, besonders der Kieferspalten, verzeichnet.¹⁰³⁴

Beim Menschen wurde bisher kein teratogener Effekt beobachtet.¹⁰³⁵ Von der Organisation Food and Drug Administration wurde jedoch schwangeren Frauen empfohlen, den Kaffee-Konsum zu begrenzen.¹⁰³⁶ 1992 wurde die Empfehlung publiziert, während der Schwangerschaft nicht mehr als eine Tasse Kaffee pro Tag zu sich zu nehmen.¹⁰³⁷

¹⁰³⁴ Tarka 1982, 298

¹⁰³⁵ Keeler et al.1992, 522

¹⁰³⁶ Tarka 1982, 301

¹⁰³⁷ Keeler et al.1992, 522

7 Theobromin in der Tiermedizin

7.1 Relevanz durch Verfütterung von Cacao

In der Tierzucht werden Reste aus der Kakaoverarbeitung aufgrund ihres hohen Protein- und Energie-Gehaltes gerne verfüttert, dies gilt speziell für Pferde, Hunde, Schweine, Rinder und Hühner.¹⁰³⁸

Bei Gabe von theobrominhaltigem Futter wurden folgende Symptome beobachtet:

Anorexie, verminderte Trinkmenge, erhöhte Pulsfrequenz, Erhöhung von CK, Blutzucker und Schilddrüsenhormon. Eine Neigung zu flüssigem Stuhlgang könnte auf eine relaxierende Wirkung des Theobromins auf die intestinale glatte Muskulatur, besonders der Sphinkter, zurückzuführen sein.¹⁰³⁹

Wie schon in der Sektion Toxikologie erörtert, kann nur ein bestimmter Prozentsatz der Nahrung durch Kakao-Reste und Kakao-Schalen ersetzt werden, meist ist eine Menge von ca. 20% toxisch. (Z.B. Mäuse: lethal >28% bei Resten von Kakao-Bohnen, >31% bei Resten aus Kakao-Schalen, Schweine: 20%)

So wurden in den letzten Jahren Verfahren entwickelt, die Kakao-Reste weniger toxisch zu machen, so z.B. die Reste 90 Minuten zu kochen und damit einen Großteil des Theobromins zu eliminieren.¹⁰⁴⁰

Die Theobromin-Toxizität bei der Verfütterung grösserer Mengen Kakaoschalen führte 1981 sogar zu einer Aufnahme in die Futtermittelverordnung: „Die Verwendung von Kakaoschalen im Rahmen der Tierernährung ist gem. §3 und der zugehörigen Anlage 1 der Futtermittelverordnung vom 8.4.1981 statthaft. Allerdings besteht eine Höchstmengenbegrenzung insoweit, als die Konzentration von Theobromin im Alleinfuttermittel für Rinder 700 ppm (parts per million) und in anderen Alleinfuttermitteln 300 ppm nicht überschreiten darf (Anlage 5 FMVO).“

In einer Studie von 1981 wurde diese Verordnung jedoch in Frage gestellt. Es wurden Kakaoschalen an Schafe verfüttert und man stellte bereits bei einer Dosis von 3g/kg KG eine reduzierte Futteraufnahme der Tiere fest. Die empfohlene Menge von 700 ppm würde wahrscheinlich einer Menge von 50g/kg KG entsprechen und sei daher eher zu hoch angesetzt. Ausserdem sei die Verstoffwechslung langsam, nach 4 Stunden erreichte beim Schaf die Plasmakonzentration sein Maximum. Die Plasmahalbwertszeit nach

¹⁰³⁸ Kelly 1978, 171

¹⁰³⁹ Kelly 1978, 175-180

¹⁰⁴⁰ Rhule 1999, 46

Kakaoschalenverfütterung betrug 15,5 Stunden bei Theobromin und 24,5 Stunden für Coffein, so dass es zu einer Kumulation von Methylxanthinen kommen könne.¹⁰⁴¹

Die Festsetzung einer Höchstmengengrenze für Theobromin in Futtermitteln ist aber auch schon wegen der dosisabhängig unterschiedlichen Ausscheidung und den ausgeprägten Verstoffwechslungsunterschieden zwischen den Tierarten problematisch. So z.B. hatten Esel nach Gabe von Coffein einen höheren Theobromin-Plasmaspiegel als Pferde. Beim hepatischen Abbau von Coffein durch Cytochrom P 450 fiel als Abbauprodukt eine grössere Menge Theobromin an als beim Pferd.¹⁰⁴² Es wird beispielsweise beim Pferd Coffein zu 4% unverändert, zu 15% in Form von Dimethylxanthinen (Theobromin, Theophyllin, Paraxanthin) und zu 30% als Methyl-Harnsäuren ausgeschieden, durch die starke Verstoffwechslung dauert die Exkretion Tage). Beim Hund hingegen wird Coffein fast ausschliesslich unverändert ausgeschieden, ebenso Theobromin.¹⁰⁴³

Auch bei Hühnern hat, wie bereits erwähnt, die Beimischung von Kakaoprodukten Relevanz. In einer Studie war nach Verfütterung von reinem Theobromin das Wachstum der Hühner bei Theobrominspiegeln von 0,052 und 0,078 statistisch signifikant vermindert. Bei Füttern mit einem Nahrungsanteil von 6% Kakaoschalen (Anteil 1,3% Theobromin) veränderte sich das Gewicht nach 3 Wochen nicht.¹⁰⁴⁴

7.2 Missbrauch als Doping-Mittel bei Pferden und Hunden

Es war in den letzten Jahren eine beliebte Praxis, Renn-Hunde, z.B. Windhunde, und Rennpferde mit Coffein oder Theobromin zu füttern. Mit Coffein und Theobromin als Stimulanzien des Kreislaufs sowie des ZNS¹⁰⁴⁵ wurde versucht, ein besseres Laufergebnis zu erzielen.

Mittlerweile wird der Urin der Renn-Tiere regelmässig mit chromatographischen Methoden v.a. auf Coffein aber auch auf Theobromin untersucht.¹⁰⁴⁶ Theobromin kann nach der oralen Gabe außer im Urin auch im Blut und im Speichel¹⁰⁴⁷ nachgewiesen werden.

In diesem Zusammenhang ist die Frage nach Toxizität und Verstoffwechslung besonders interessant. Es existieren unterschiedliche Daten für die Persistenz von Theobromin im Urin von Pferden, jedoch ist allen gemeinsam, dass das Theobromin auch bei kleineren Futtermengen noch über Tage im Urin nachgewiesen werden kann.¹⁰⁴⁸

¹⁰⁴¹ Aly 1981, 711-719

¹⁰⁴² Peck 1997, 881-884

¹⁰⁴³ Dyke et al. 1998, 115

¹⁰⁴⁴ Day 1983, 466-468

¹⁰⁴⁵ Wells 1988, 30

¹⁰⁴⁶ Wells 1988, 31f

¹⁰⁴⁷ Lang 1953, 362

¹⁰⁴⁸ Kelly 1978, 175-180

(Für Theobromin wird bei Pferden eine Plasmahalbwertszeit von 12,8 Stunden (für Theobromin selbst) und 27,2 Stunden für sein Abbauprodukt 3,7-Methyl-Harnsäure angegeben. Die komplette Ausscheidung von Theobromin dauerte beim Pferd durchschnittlich 100 Stunden, dabei persistierte das Theobromin beträchtliche Zeit im Körpergewebe. Im Blutplasma lag der Theobrominspiegel stets unter der Nachweisgrenze (100ng/ml).¹⁰⁴⁹)

Ein besonderes Problem stellt der Nachweis von Theobromin im Urin dar.

Ab einer Gabe von 1 mg/kg KG Theobromin und geringer kann das Theobromin im Urin nicht mehr nachgewiesen werden. In durchschnittlichen Futtermitteln sind bei 70% messbare Theobrominmengen bis 1mg/kg enthalten. Bei der Herstellung von Kraftfutter kann eine Beimengung von Theobromin nicht ausgeschlossen werden. Die Theobrominaufnahme bei normaler Kraftfuttermittelfütterung kann höchstens auf ein Maximum von 0,8mg/kg KG beschränkt werden. Es ist oft schwierig, die Theobromin-Aufnahme der Tiere zu steuern, beispielsweise ist Theobromin in Abfallprodukten von Bäckereien (die teils Kakao zum Backen verwenden) in höherem Maße enthalten.

Es musste die Gabe von kakaoschalenhaltigem Futter mindestens zwei Tage lang ausgesetzt werden, damit die Pferde die Dopinggrenze beim Rennen nicht überschritten.¹⁰⁵⁰

Aufgrund der nicht vermeidbaren Theobrominspuren im Futter setzte 1988 der Englische Jockey-Club seine Richtlinien bezüglich Theobromin neu fest, danach darf im Urin der Rennpferde höchstens 2müg/ml Theobromin enthalten sein. Dieser Richtlinie schlossen sich die meisten europäischen Clubs an.¹⁰⁵¹

Eine Studie von 1990 bewertete diese Dopinggrenze von 2 müg/kg KG Theobromin im Urin als gut gewählt, da bei der Aufnahme von Nahrungswürfeln, die 2mg/kg Theobromin enthielten, eine maximale Konzentration von 0,9 müg/ml im Urin nachzuweisen war. Nahrungswürfel mit höheren Konzentrationen als 12mg Theobromin/kg Körpergewicht sollten nicht verfüttert werden.¹⁰⁵² Die für Pferde als ungefährlich angesehene tägliche Theobromin-Menge beträgt derzeit 5g.

Die Association of Racing Commissioners International (ARCI) legte eine Klassifizierung von potentiell beeinträchtigenden Substanzen vor, danach ist Coffein ein Klasse-2-Wirkstoff, also ein Wirkstoff mit hohem Doping-Potential, Theophyllin ein Klasse-3-Wirkstoff, also mit geringerem, aber signifikantem Doping-Potential und Theobromin ein Klasse-4-Wirkstoff mit geringem Doping-Potential.¹⁰⁵³

¹⁰⁴⁹ Delbeke et al 1991, 109

¹⁰⁵⁰ Delbeke et al 1991, 112-115

¹⁰⁵¹ Delbeke et al. 1991, 107

¹⁰⁵² Haywood et al. 1990, 244-246

¹⁰⁵³ Harkins et al. 1998, 10

Dass es nicht schwer ist, die Doping-Grenze zu überschreiten, sollen folgende anekdotischen Beispiele zeigen: Ein Trainer wurde einmal disqualifiziert, weil er einem Pferd eine Packung eines Instant-Kakaogetränks gegeben hatte. Desweiteren wurden gern Doan's Pills verwendet, ein Mittel für Rückenschmerzen bei Menschen, das Theobromin und Salicylsäure enthält, damit komme man auch schnell über die Dopinggrenze.¹⁰⁵⁴ Bei einem weiteren Rennpferd wurde einmal ein erhöhter Methylxanthinspiegel gemessen, weil es lediglich hin und wieder von seinem Trainer Erdnüsse mit Schokoladenüberzug bekommen hatte. Daraufhin wurden Versuche mit diesen Schokoerdnüssen durchgeführt. Es wurde berechnet, dass über 8 Tage täglich eine analoge Menge vom 37 mg Theobromin in Form von Schokoerdnüssen gegeben wurde, darauf konnten in Latenz bei den Pferden Höchstdosen von 7,2 bis 11,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (erlaubter Doping-Grenzwert: $2\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁰⁵⁵) detektiert werden. Noch 6 Tage nach der letzten Schoko-Erdnuss war Theobromin im Urin nachweisbar.¹⁰⁵⁶

Es ist erlaubt, vor Rennen das Schleifendiuretikum Furosemid zu geben, um Pferde, die möglicherweise durch Training induziert Hämorrhagien in der Lunge haben, zu behandeln. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass das Urin-Doping-Ergebnis dadurch noch modifiziert werden kann, daher ist der Dopinggrenzwert nach wie vor umstritten.¹⁰⁵⁷

Die Doping-Diskussion hat sein Ende noch nicht gefunden, es bleibt also nach wie vor spannend.

¹⁰⁵⁴ Harkins et al. 1998, 14

¹⁰⁵⁵ Schulz 1994, 280

¹⁰⁵⁶ Dyke et al. 1998, 114

¹⁰⁵⁷ Delbeke et al. 1991, 114

Diskussion

Theobromin im historischen Kontext

Geschichtlich betrachtet ist Theobromin einer der Stoffe, mit dem sich die moderne Medizin entwickelt hat.

In der Menschheitsgeschichte wurden zunächst Pflanzen und Mineralien als Arzneimittel genutzt. Später konnten mittels Destillation „Quintessenzen“ aus Pflanzensud gewonnen und als Arznei gegeben werden.

Im 19. Jahrhundert wurden die chemischen Extraktionsmethoden so gut, dass einzelne Moleküle aus Pflanzen isoliert werden konnten. Der nächste Schritt in der Medizingeschichte war der Drang der Forscher, die Wirkungen der neu gefundenen Substanzen zu verstehen und nach medizinisch nützlichen Effekten zu suchen. Hunderte von Labor- und Tierversuchen sind hierzu dokumentiert.

Das Morphin ist in dieser Entwicklung als eine der Vorreitersubstanzen anzusehen. Das extrahierte Molekül zeigte eine wesentlich stärkere schmerzhemmende Wirkung als die Mohnpflanze selbst. Es stand damit ein neuartiges, äußerst effizientes Schmerzmittel zur Verfügung.

Ebenso segensreich war in der Medizingeschichte die Entdeckung einer stark wassertreibenden Wirkung von Theobromin im Tierversuch. Nach ersten Studien war schnell klar, dass mit dem neuen Molekül aus der Kakaobohne ein Medikament mit revolutionärer Wirkung gefunden worden war. Eine große Gruppe von schweren und chronischen Krankheiten wie z.B. die Herzschwäche konnten nun mit dem ersten Diuretikum Theobromin behandelt werden.

Betrachtet man heute die Krankheitsdiagnosen, so bildet die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankten die größte Gruppe. Der Anteil der Diuretika an den Gesamtverschreibungen ist beträchtlich, eine Therapie ohne Diuretika kaum vorstellbar. Auch wenn es damals noch nicht so viele chronisch Kranke gab, so waren es doch tausende von Patienten, denen durch Besserung von Ödemen und Atemnot Linderung verschafft werden konnte.

Gesellschaftlich ergab sich für schwer kranke Patienten durch theobrominhaltige Medikamente die Chance, länger arbeiten zu können, mehr Lebensqualität zu haben und älter zu werden. Vielleicht haben Theobromin und seine Derivate auch zum Bevölkerungswachstum der damaligen Zeit einen Beitrag geleistet.

Als weiteres Novum in der Geschichte der Medizin entstand unter anderem mit dem Medikament Theobromin und seinen Derivaten eine bisher nicht gekannte pharmazeutische

Industrie. Bis dato mischte der Apotheker nach den Angaben des Arztes bestimmte Wirkstoffe in Pillen ein. Nun wurden aufgrund der großen Nachfrage tausende von theobrominhaltigen Pillen gebraucht. Schnell entwickelte sich eine Arzneimittelindustrie, die Fertigpillen herstellte. Die ursprüngliche Handwerkstätigkeit des Apothekers war auf die Industrie übergegangen. An dem Beispiel von Theobromin zeigt sich somit, wie die Industrialisierung auch in Bereichen der Medizin und Pharmazie Fortschritte machte.

Medizin wurde zum Wirtschaftsfaktor. Firmen begannen, neue Derivate zu entwickeln und nach weiteren medizinisch und wirtschaftlich nützlichen Wirkstoffen zu suchen.

Die neu entstandenen Pharmafirmen beteiligten sich im folgenden auch an der Forschung. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern gelangen viele Entdeckungen und das medizinische Verständnis wuchs. Neue Medikamente entstanden, die in krankhafte physiologischen Vorgänge regulierend eingreifen konnten.

Auch hier kann Theobromin als Beispiel dienen. Als Diuretikum wirkt es zum einen prärenal über eine Vermehrung der Herzauswurfleistung und der Herzfrequenz. Zum anderen erhöht sich der Filtrationswiderstand an der Glomeruluskapsel. Als dritten Angriffspunkt vermindert es eine Natrium- und Chloridrückresorption in den proximalen Tubuli. Es wurden anhand dieser Erkenntnisse neue Diuretika entwickelt, die ebenfalls an den proximalen Tubuli die Rückresorption von Natrium, Chlorid und Kalium hemmen, jedoch in stärkerer Weise als Theobromin. Daher basiert die Entwicklung der neuen Thiazid- und Schleifendiuretika zumindest teilweise auf den Erkenntnissen über den Wirkungsmechanismus des Theobromins.

Die Veränderungen in medizinischen Behandlungsmöglichkeiten, Arzneitherapie und Industrie konnten sich nur durch Wirkstoffe wie dem Theobromin so vollziehen. Man könnte sogar behaupten, die Medizin in unserer heutigen Form basiert auf der Entdeckung von Wirkstoffen wie dem Theobromin.

Theobromin heute

In den vorangegangenen Kapiteln wurden zahlreiche Aspekte zum Wirkstoff Theobromin beleuchtet und eingehend dargestellt. Einige interessante Forschungsarbeiten lassen auf künftige medizinische Anwendungen wie zum Beispiel bei Tumorerkrankungen hoffen.

Bei der kritischen Beurteilung fällt aber auf, dass die heutzutage zentrale Frage nach der Relevanz von Theobromin in unserer Ernährung in weiten Teilen unbeantwortet bleibt.

Eine Fülle von Detailinformationen machen Theobromin zu einem gut untersuchten Wirkstoff. Trotzdem lassen sich seine Auswirkungen in unserer Ernährung bei einem pro-Kopf-Verbrauch von 5-10 kg Kakao jährlich bisher nicht abschätzen. Es existieren dazu lediglich eine Hand voll Studien.

Dabei lassen einige Forschungsergebnisse erkennen, dass Theobromin mit Vorsicht anzuwenden ist: In Laborversuchen zeigten sich unter Anwesenheit von Theobromin, Coffein und Theophyllin bei Bakterien und Säugetierzellen Genveränderungen. Es existieren auch Berichte über eine verminderte Fruchtbarkeit von Hähnen und Nagetieren sowie eine erhöhte Missbildungsrate unter Einwirkung von Theobromin. Diese Ergebnisse konnten beim Menschen bisher nicht bestätigt werden. Dies mag auch daran liegen, dass die im Laborversuch verwandten Theobromindosen (die ca. 70 Tassen Schokolade entsprechen würden) unter normaler Ernährung nicht erreicht werden. Theobromin ist jedoch, wie die meisten Stoffe, in höheren Dosen als giftig anzusehen.

Für Tiere wurde bereits festgelegt, bis zu welcher Höchstdosis die Nahrung Kakaoanteile enthalten darf. Vielleicht wäre es sinnvoll, auch für Menschen einen solchen Grenzwert zu suchen, unterhalb dem der Kakaokonsum sicher als unbedenklich erachtet werden kann?

Es wird Aufgabe der nächsten Jahrzehnte sein, den in seiner therapeutischen Wirkung so segensreichen Wirkstoff Theobromin auch in seiner ernährungsphysiologischen und epidemiologischen Wirkung zu untersuchen.

Zusammenfassung:

Als Inhaltsstoff des Kakaos hat Theobromin eine sehr lange Geschichte. Kakao war bereits vor 3000 Jahren bei den Bewohnern Mittelamerikas hauptsächlich als kultisches Getränk, aber auch als Nahrungs- und Arzneimittel in Gebrauch.¹⁰⁵⁸ Überlieferungen zufolge wurde Kakao als Stärkungsmittel bei Fieber¹⁰⁵⁹ und Magen-Darm-Erkrankungen¹⁰⁶⁰ verwendet. Ebenso behandelte man damit Brustschmerzen und Wassereinlagerungen.¹⁰⁶¹ Aus der Kakaobutter stellten die Indios verschiedene Wundsalben und Zäpfchen her.¹⁰⁶²

Nach der Entdeckung Amerikas wurde Kakao auch in Europa bekannt. Zunächst entwickelte sich die aus Kakaobohnen zubereitete Schokolade zum Gesellschaftsgetränk beim Adel,¹⁰⁶³ später schätzte die gesamte Bevölkerung Schokoladentafeln als beliebte Speise.¹⁰⁶⁴ Dabei galt Kakao nicht nur als Genussmittel sondern auch als vorzügliches Arzneimittel.

Noch im 16. und 17. Jahrhundert wurden alle Arzneimittel nach der von Hippokrates (460-377 v.Chr.) und Galen (129 n.Chr.–Anfang 3.Jhrh.) geprägten Einteilung in feuchte, trockene, warme und kalte Arzneimittel charakterisiert. Dieser Einteilung folgend wurde Kakao als kühlend und befeuchtend klassifiziert¹⁰⁶⁵ und bei Zuständen mit heißen und trockenen Körpersäften empfohlen.

Im 18. und 19. Jahrhundert begann man, die Wirkungen von Arzneimitteln in vielen Versuchen empirisch zu überprüfen und ordnete den Arzneimitteln bestimmte Behandlungsindikationen zu.

Kakao diente hauptsächlich als Stärkungsmittel bei Infektionen und chronischen Erkrankungen.¹⁰⁶⁶ Auch als Herz-¹⁰⁶⁷ und Lungentherapeutikum¹⁰⁶⁸ fand es Verwendung. Die Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden¹⁰⁶⁹ und Frauenkrankheiten¹⁰⁷⁰ sowie der Einsatz als Aphrodisiakum¹⁰⁷¹ waren umstritten. Die später entwickelte feste Schokolade eignete sich dazu, Wirkstoffe einzumischen, z.B. bei den „Santonin-Plätzchen“

¹⁰⁵⁸ Coe 1997, 42

¹⁰⁵⁹ Forscher fanden heraus: Schokolade ist gut fürs Herz 2000, 12

¹⁰⁶⁰ Delzenne 2001, 120

¹⁰⁶¹ Graziano 1998, 133

¹⁰⁶² Graziano 1998, 133

¹⁰⁶³ Schoeller 1969, 108

¹⁰⁶⁴ Seligson 1994, 1060S

¹⁰⁶⁵ Heise, Neudruck von Drey neue Curieuse Tractätgen vom Trancke Cafe, von dem sinesischen The und der Chocolata. 1686, 225-234

¹⁰⁶⁶ Dillinger et al. 2000, 2066S

¹⁰⁶⁷ Keen 2001, 438S

¹⁰⁶⁸ Graziano 1998, 136-137

¹⁰⁶⁹ Keiner 1969, 1116

¹⁰⁷⁰ Dillinger et al. 2000, 2067S

¹⁰⁷¹ Menabuoni 1994, 11, Dillinger et al. 2000, 2066S

Arzneimittel gegen Spulwürmer.¹⁰⁷² Die Kakaobutter wurde wegen ihrer fast unbegrenzten Haltbarkeit als Zäpfchen und Grundlage für Salben oder Seifen geschätzt.¹⁰⁷³

Im 19. Jahrhundert erkannte man, dass Wirkungen von Kräutern und Arzneipflanzen auf einzelne Wirkstoffe zurückgeführt werden konnten.¹⁰⁷⁴ Auch Kakao wurde auf seine Inhaltsstoffe hin untersucht. 1842 konnte der russische Chemiker Alexander Woskresensky (1809-1880) aus der Kakaobohne ein bisher unbekanntes Molekül extrahieren und in seiner chemischen Struktur identifizieren. Er nannte es Theobromin.¹⁰⁷⁵

Im Laufe der Jahrhunderte hatte sich das Medizinverständnis grundlegend geändert. Durch nachprüfbare Versuche verstand man zunehmend physiologische und chemische Zusammenhänge und deren Ursachen für Krankheiten. Im Zuge dieser empirischen Forschung konnte für den Stoff Theobromin eine wassertreibende Wirkung in Tierversuchen und Patientenstudien nachgewiesen werden.¹⁰⁷⁶ Eine so stark diuretische Wirkung hatte bisher keine der bekannten Heilpflanzen. Demgegenüber war die Anzahl der Erkrankungen groß, die mit Ödemen und Aszites einhergingen. Mit dem intravenös applizierbaren Theobromin waren nun viele Erkrankungen behandelbar, zum Beispiel Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, Leberzirrhose und Lymphstau. Die Therapie selbst war mit relativ wenigen, hauptsächlich gastrointestinalen, Nebenwirkungen verbunden.¹⁰⁷⁷ Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts wurde das intravenös applizierbare Theobromin in vielen Krankenhäusern Europas und Amerikas verwendet.

Mit der Entwicklung des oral applizierbaren Salzes Theobromin-Natrium-Salicylat (Diuretin) durch Dr. Christian Gram (1853-1938) erreichte das Diuretikum Theobromin eine bis dato nicht gekannte Popularität.¹⁰⁷⁸ Der Bedarf an oralen Theobrominderivaten zur Behandlung vieler, auch leichter, chronischer Krankheiten war immens. Wachsende Industriezweige widmeten sich der Herstellung und Weiterentwicklung des Theobromins. Eine neue Pharmaindustrie wuchs heran. Nach der Jahrhundertwende wurde Diuretin in Amerika ca. 16 mal auf 10.000 Einwohner verschrieben.¹⁰⁷⁹ Damit war es eines der am häufigsten verwandten Medikamente dieser Zeit. Erst nach vierzig Jahren wurde Theobromin langsam von den Quecksilberdiuretika und im folgenden von den Thiazid- und Schleifendiuretika abgelöst.

¹⁰⁷² Fincke 1936, „Beiträge...“ Teil II 19

¹⁰⁷³ Coe 1997, 134; Ewald 1883, 486

¹⁰⁷⁴ Locher 1989, 31

¹⁰⁷⁵ Bley 1842, 201

¹⁰⁷⁶ Rau 2001, 59

¹⁰⁷⁷ Le Gallen 1912, 40

¹⁰⁷⁸ Gram 1890, 18

¹⁰⁷⁹ Rau 2001, 65

Doch nicht nur als Diuretikum wurde Theobromin eingesetzt. Bei Herzschwäche wurde ihm ein positiv inotroper Effekt und somit eine Verbesserung der Herzauswurfleistung zugeschrieben.¹⁰⁸⁰ Ein koronardilatierender Effekt bei Angina pectoris war umstritten, klinisch berichteten Patienten jedoch über Erleichterung bei Herzschmerzen.¹⁰⁸¹

Auch Asthma konnte erfolgreich mit Theobromin behandelt werden.¹⁰⁸² Es wurde jedoch im Laufe der Zeit von seinem stärker wirksamen chemischen Verwandten Theophyllin verdrängt.¹⁰⁸³

Daneben gab es noch weitere Anwendungsgebiete für Theobromin im Herzkreislaufsystem: Periphere arterielle Verschlusskrankheit,¹⁰⁸⁴ Arteriosklerose,¹⁰⁸⁵ Herzrhythmusstörungen¹⁰⁸⁶ und arterieller Hypertonus.¹⁰⁸⁷ Cerebral gab es Behandlungsversuche bei Migräne,¹⁰⁸⁸ vaskulärer Demenz,¹⁰⁸⁹ Schlaganfall,¹⁰⁹⁰ Hydrocephalus¹⁰⁹¹ und Angstzuständen.¹⁰⁹² Seltene Indikationen waren, Gallenkoliken,¹⁰⁹³ Prostatitis,¹⁰⁹⁴ Infektionen,¹⁰⁹⁵ Rheuma und die Regulierung von Monatsblutungen.¹⁰⁹⁶ Einzelne Studien berichteten auch über eine Steigerung der Arbeitsleistung¹⁰⁹⁷ sowie den Einsatz bei akuten Vergiftungen z.B. mit Morphin, Chlor, Brom,¹⁰⁹⁸ Digitalis¹⁰⁹⁹ oder Quecksilber.¹¹⁰⁰

Für die vielseitige Anwendung wurden ca. 30 verschiedene Theobromin-Derivate und Wirkstoffkombinationen entwickelt. Die gebräuchlichsten waren die Theobromin-Salicylat-Verbindungen, speziell das Theobromin-Natrium-Salicylat (Diruetin)¹¹⁰¹ und die Theobromin-Calciumverbindungen, speziell das Theobromin-Calcium-Salicylat (Theocalcin).¹¹⁰²

Auch die Forschung profitierte damals wie heute von dem vielseitigen Wirkstoff. Zunächst entwickelte sich in Labor- und Tierversuchen ein Verständnis für die

¹⁰⁸⁰ Mutschler 1996, 167, Kelly 1978, 172

¹⁰⁸¹ Hunnius 1966, 689

¹⁰⁸² Persson et al. 1991, 210

¹⁰⁸³ Goodman 1965, 358

¹⁰⁸⁴ Goodman 1965, 357

¹⁰⁸⁵ Bejdl 1956, 891-892

¹⁰⁸⁶ Uhlenbrook et al. 1959, 229

¹⁰⁸⁷ Klein et al., 1960, 223-228, Goodman 1965, 361, Körtge et al. 1957, 553, Fredholm 1984, 320

¹⁰⁸⁸ Roesler 1932, 484

¹⁰⁸⁹ Schinko 1958, 175

¹⁰⁹⁰ Roch 1921, 1009-1011

¹⁰⁹¹ Nesbit 1931, 1030-1032

¹⁰⁹² Gallavardin 1903, 695-696

¹⁰⁹³ Goodman 1965, 363

¹⁰⁹⁴ Le Gallen 1912, 45

¹⁰⁹⁵ Le Gallen 1912, 40

¹⁰⁹⁶ Hofstätter 1929, 1354-1355

¹⁰⁹⁷ Féré 1901, 593-596

¹⁰⁹⁸ Ewald 1883, 239

¹⁰⁹⁹ Bock 1920, 1393

¹¹⁰⁰ Audry 1911, 286

¹¹⁰¹ Gram 1890, 12-19

¹¹⁰² Fülgraff 1969, 597; List 1979, 111

physiologischen Wirkungen von Theobromin. Beispielsweise zeigte die Forschung mit Theobromin, daß die Funktion der Niere durch Regulationsmechanismen im Kreislauf,¹¹⁰³ im Filtrationsteil (Glomerula)¹¹⁰⁴ und im Resorptionsteil (proximaler Tubulus)¹¹⁰⁵ moduliert wird. Dies war Grundlage für die Entwicklung neuer Diuretikagenerationen.

An der quergestreiften Muskulatur entdeckte man unter Einwirkung von Theobromin eine verstärkte Muskelkontraktion.¹¹⁰⁶ Gleichzeitig kam es unter anderem zu einer Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration. Die Abhängigkeit von intrazellulärer Calciumkonzentration und Kontraktionskraft bestätigte sich in vielen weiteren Versuchen mit unterschiedlichen Substanzen wie z.B. Digitalis.¹¹⁰⁷

In den letzten Jahrzehnten wurden auf biochemischer Ebene die Wirkungen von Theobromin auf verschiedene Rezeptoren untersucht. Beispielsweise verstärkt es über Betarezeptoren die Kontraktionskraft des Herzens¹¹⁰⁸ und steuert cAMP-assoziierte Stoffwechselfvorgänge, wie z.B. die Regulation der Gefäßpermeabilität.¹¹⁰⁹ Die Folgen dieser Rezeptorwirkungen können nach bisherigem Stand des Wissens jedoch noch nicht umfassend abgeschätzt werden.

Theobromin zeigt antiallergische, antibakterielle, antimykotische und immunsuppressive Eigenschaften.¹¹¹⁰

Über die Modulation von Hormonen wie Thyroxin, Insulin oder Catecholaminen kann der gesamte Stoffwechsel beeinflusst werden.¹¹¹¹ So führt beispielsweise die Theobromingabe zu einer kurzfristigen Leistungssteigerung.¹¹¹² Doping-Versuche an Rennpferden und Rennhunden nutzten diesen Effekt.¹¹¹³

Im Bereich der Krebsforschung zeigte sich unter Einfluss von Theobromin und seinem chemischen Verwandten Pentoxyphyllin eine Hemmung der Angiogenese bestimmter Carcinome.¹¹¹⁴ Somit wäre ein Einsatz in der Tumortherapie in einigen Jahren denkbar.

Besorgnis erregten in den letzten Jahren einzelne Studien, bei denen unter Anwesenheit von Theobromin, Coffein und Theophyllin bei Bakterien und Säugetierzellen

¹¹⁰³ Rau 2001, 74

¹¹⁰⁴ Wasicky 1929, 536

¹¹⁰⁵ Rau 2001, 74

¹¹⁰⁶ Bock 1920, 575

¹¹⁰⁷ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 307

¹¹⁰⁸ Kelly 1978, 173

¹¹⁰⁹ Fredholm (Cardiovascular...) 1984, 304-305

¹¹¹⁰ Persson et al. 1991, 210

¹¹¹¹ Kelly 1978, 172

¹¹¹² Féré 1901, 593-596

¹¹¹³ Wells 1988, 30

¹¹¹⁴ Gaikwad et al. 2000, 605-615

Genveränderungen festgestellt worden waren.¹¹¹⁵ Auch über die Beeinflussung der Fertilität bei Hähnen¹¹¹⁶ und Nagetieren¹¹¹⁷ sowie eine erhöhte Teratogenität¹¹¹⁸ wurde berichtet. Erfreulicherweise konnten bisher beim Menschen mutagene Wirkungen, Sterilität oder Missbildungen im Mutterleib nach Konsum von Kakao nicht bestätigt werden. Rechnet man die im Tierversuch verwendeten Dosen hoch, so kann ein Mensch eine derartige Dosis (sie entspricht in etwa 70 Tassen Schokolade) bei normaler Ernährung nicht zu sich nehmen.

Wie in vielen Facetten gezeigt, führte die Entdeckung des Theobromins zu grossen Veränderungen in der Medizingeschichte. Durch Theobromin wurden die Palette behandelbarer Erkrankungen wesentlich erweitert, das Wachstum einer neuen Pharmaindustrie ermöglicht und Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Medikamentengenerationen gewonnen.

Auch heute ist Theobromin in der Forschung und vor allem in der Ernährung bei einem jährlichen Pro-Kopf-Konsum von 7 kg Kakao¹¹¹⁹ immer noch aktuell.

¹¹¹⁵ Renner 1982, 277-278; Giri 1999, 22; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 432; Tarka 1982, 301

¹¹¹⁶ Parkhurst et al 2000, 1803-1809

¹¹¹⁷ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1991, 429

¹¹¹⁸ Tarka 1982, 275; Keeler et al. 1983, 170; Eteng 1997, 239-240

¹¹¹⁹ Seligson et al. 1994, 1060ff

Literaturverzeichnis:

1. Achard, Ch., Verne, J., Bariéty, M., Hadjigeorges, E.: Action de la Théobromine sur les graisses du rein chez le chien. Comptes rendus de la Société de Biologie 112 (1933) 155-156
2. Ärzte Zeitung: Schokolade als Hustenmittel. 24.11.2004
3. Akinyinka, O.O., Sowunmi, A., Honeywell, R., Renwick, A.G.: The effects of acute falciparum malaria on the disposition of caffeine and the comparison of saliva and plasma-derived pharmacokinetic parameters in adult Nigerians. European Journal of Clinical Pharmacology. 56,2 (May 2000) 159-165
4. Aly, Zinat H.: Untersuchungen über Coffein und Theobromin bei Schafen. Zentralblatt Veterinärmedizin [A]. 28 (1981) 701-719,
5. Amar, Maxime: Recherches physiologiques sur l'emploi de la digitaline & de la tTheobromine chez l'enfant. Med. Diss. Paris 1909
6. Amonn, Otto: Kaffee, Tee, Kakao, Ihr Verbrauch in den Industriestaaten der westlichen Welt nach dem zweiten Weltkrieg. Berlin 1954 (Institut für Wirtschaftsforschung Nr. 22)
7. Aremu, C.Y., Agiang, M.A., Ayatse, J.O.: Nutrient and antinutrient profiles of raw and fermented cocoa beans. Plant foods for human nutrition 48 (1995) 217-223
8. Audry, C.: Utilité de la théobromine contre l'intoxication mercurielle. Annales de dermatologie et de syphiligraphie 2,5 (1911) 286
9. Bach, H., Weigel, H.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen wasserlöslichen Theobrominpräparat. Medizinische Klinik 51, 2 (1956) 1641-1642
10. Banchieri, G.C., Milillo, V.A.: Modificazioni indotte dalla 1-(beta-idrossipropil)-teobromina sulla clearance epatica della BSF. Minerva Medica 50 (1959) 3760-3764

11. Barcz, Ewa., Sommer, Ewa., Sokolnicka, Irena., Gawrychowski, Krzysztof, Roszkowska-Purska, Katarzyna, Janik, Przemislaw, Skopinska-Rózewska, Ewa: The influence of theobromine on angiogenic activity and proangiogenic cytokines production of human ovarian cancer cells. *Oncology Reports* 5 (1998) 517-520
12. Baron, Alyse M., Donnerstein, Richard L., Samson, Ricardo A., Baron, Jonathan A., Padnick, Jodi N., Goldberg, Stanley J.: Hemodynamic and electrophysiologic effects of acute chocolate ingestion in young adults. *The American Journal of Cardiology* 84 (1999) 372
13. Barton, D., Nakanishi, K.: *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Oxford 1999 Vol. 8 147
14. Bayerischer Rundfunk: *Schokolade: Die Speise der Götter*. München 1997
15. Becker, Carl G., Hamont, Nancy V., Wagner, Mary: Tobacco, cocoa, coffee, and ragweed: cross-reacting allergens that activate factor-XII-dependant pathways. *Blood* 58,5 (1981) 861-867
16. Bejdl, W., Czech, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Arteriosklerose und deren Beeinflussung durch Theobromin-Magnesium-Oleat (Perskleran). *Wiener medizinische Wochenschrift* 106, 42 (1956) 891-892
17. Benedetti, Giuseppe, Mazza, Francesco: Azione della 1-(beta-idrossi-propil)-Theobromina nelle malattie cardiovascolari et renali. *Minerva Medica* 50 (1959) 3705-3708
18. Bertrand, Gabriel, Berredo Carneiro, P.: Sur l'existence et sur la répartition de la caféine et de la théobromine dans les organes du Guarana (*Paullinia cupana* H.B: et K.). *Annales de l'Institut Pasteur* 49 (1932) 381-386
19. Bley, L. Fr.: Über Theobromin. In: Brandes, R., Wackenroder, H. (Hrsg.): *Archiv der Pharmazie 1842 des Apotheker - Vereins Norddeutschland*. 79,2 (1842) 201-203.

20. Bliss, A. Richard, Morrison Robert W.: A comparative study of two xanthine diuretics. Theophylline Sodium Acetate and Theobromin Sodium Salicylate. Journal of the American pharmaceutical Association 22 (1933) 404-411.
21. Bock, Johannes: Die Purinderivate. In Heffter, A. (Hrsg.): Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin 1920
22. Böhme H., Hartke K.(Hrsg.): Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe 1968.
23. Bonvehi, J.Serra, Coll, F.Ventura: Parameters affecting the quality of processed cocoa powder: acidity fraction. Zeitschrift für Lebensmittel Untersuchung und Forschung 204 (1997) 287-292
24. Bounameaux, Y., Goffart, M.: Pouvoir anticholinestérasique de la caféine, de la théophylline et de la théobromine. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie 80 (1949) 361-377
25. Brandes R., Wackenroder H. (Hrsg.): Archiv der Pharmazie 1842 des Apotheker - Vereins Norddeutschland 79,2 (1842) 221-222
26. Brock, William, H.: Viewegs Geschichte der Chemie, Braunschweig/Wiesbaden 1997
27. Bruchhausen, F. von, Dannhardt, G., Ebel, S., Frahm, A.W., Hackenthal, E., Hänsel, R., Holzgrabe, U., Keller, K., Nürnberg, E., Rimpler, H., Schneider, G., Surmann, P., Wolf, H.K., Wurm, G. (Hrsg.): Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. 5.Auflage. Berlin 1994 847-852
28. Buchanan, Oliver H., Christman, A.A., Block, Walter D.: The Metabolism of the methylated purines. The Journal of Biological Chemistry 157 (1945) 189-201
29. Budavari, Susan, O'Neil J., Smith, A., Heckelman P.E. (Hrsg.): The Merck Index, 11. Edition Whitehouse Station N.J. USA 1989

30. Büttner, H.E., Mörlner, H.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem Kalziumnitrittheobrominkalzium (Vasoklin). Münchner Medizinische Wochenschrift 79,2a (1932) 1197
31. Busse, W, Höft, H., Martini, F., Stöttner, G.: Rationelle Herztherapie mit Digoxin-Purinkörper-Kombinationen. Münchner Medizinische Wochenschrift, 101,10 (1959) 407-411.
32. Castro, G.D., Delgado de Layno, A.M, Constantini, M.H., Castro, J.A.: Cytosolic xanthine oxidoreductase mediated bioactivation of alcohol to acetaldehyde and free radicals in rat breast tissue. Its potential risk of alcohol-promoted mammary cancer. Toxicology 160 (2001) 11-18
33. Caudle, Austin.G., Bell, Leonard N.: Caffein and theobromine contents of ready-to-eat chocolate cereals. Journal of the American Dietetic Association 100,6 (June 2000) 690-692
34. Chakravarty, Diptish C., Jones, James W.: Quaternary ammonium salts of 8-(dialkylaminoalkoxy)-theobromines and – caffeine as curariform agents. Journal of the American Pharmaceutical Association 48,10 (1959) 607-608
35. Clarence-Smith, William Gervase: Cocoa Pioneer Fronts since 1800. The role of small holders, planters and merchants. Basingstoke 1996
36. Coe, Sophie D., Coe, Michael D.: Die wahre Geschichte der Schokolade. Frankfurt 1997
37. Collien, A.: Kakao ist eine heikle Pflanze. Traunsteiner Tagblatt – Chiemgaublätter 47 (1999) 7
38. Cornish, Herbert H., Christman, A.A.: A study of the metabolism of theobromine, theophylline, and caffeine in man. Journal of biological chemistry 228 (1957) 315-323
39. Cuatrecasas, Jose: Cacao and its Allies – A taxonomic revision of the genus Theobroma. Washington 1962

40. Dalous, E., Serr, G.: Étude des variations morphologiques de l'épithélium du tube contourné sous l'influence de la théobromine. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* 9 (1907) 102-111
41. Damm, Paul: *Abkömmlinge des Theobromins und der 3-7-Dimethylharnsäure*. Med. Diss.. Breslau 1913
42. Day, Elbert J., Dilworth, Ben C.: Toxicity of Jimson weed seed and Cocoa shell meal to broilers. *Poultry Science* 63,3 (1984) 466-468
43. Dechambre, A.: *Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales*. Paris 1870
44. Delbeke, F.T., Debackere, M.: Urinary excretion of theobromine in horses given contaminated pelleted food. *Veterinary Research Communications* 15 (1991) 107-116
45. Delzenne, Nathalie M.: Le chocolat, un remède ancien remis au goût du jour. *Journal de Pharmacie de Belgique* 56,5 (2001) 119-124
46. Denke, Margo A.: Effects of cocoa butter on serum lipids in humans: historical highlights. *American Journal of Clinical Nutrition* 60 (suppl)(1994) 1014S-1016S
47. *Deutsches Arzneibuch*. 5. Ausgabe, Berlin (Verlag R.v. Decker) 1910
48. Dillinger, Teresa L., Barriga, Patricia, Escárcega, Sylvia, Jimenez, Martha, Salazar Lowe, Diana, Grivetti, Luis E.: Food of the Gods: Cure for Humanity? A Cultural History of the Medicinal and Ritual Use of Chocolate. *Journal of Nutrition* 130 (2000) 2057S-2072S
49. Dragendorff, Johann Georg Noel: *Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institute der Universität Dorpat – Einige Notizen über Theobromin*. *Archiv der Pharmacie* 213 (1878) 1-7
50. Drolet, R., Arendt, T.D., Stowe, C.M.: Cacao bean shell poisoning in a dog. *Journal of the American Veterinarian Association* 185,8 (1984) 902

51. Dumesnil, M.E.: Sur un dérivé soluble de la théobromine: la théobromine lithique. *Journal de Pharmazie et de Chimie* 6, 23 (1906) 326-328
52. Dyke, T.M., Sams, R.A.: Detection and determination of theobromine and caffeine in urine after administration of chocolate-coated peanuts to horses. *Journal of Analytical Toxicology* 22 (1998) 112-116
53. Eckart, W.: *Geschichte der Medizin*, Berlin 2001
54. Elks, J., Ganellin, C.R.: *Dictionary of Drugs*. 1990
55. Enders, A, Hertlein, W., Wiedersheim, M.: Die Wirkung von Phenacetin, Pyramidon, Coffein und Theobromin auf die normale und die durch Methylcellulose erhöhte Temperatur. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*. 94,4 (1953) 416-425
56. Entwarnung für Schokolade-Fans. *Die Krankenhauszeitung* 4 (2000)
57. Erkenntnisse aus dem Bodensatz. *Traunsteiner Tagblatt* 19.7.02 16
58. Eteng, M.U., Eyong, E.U., Akpanyung, E.O., Agiang, M.A., Aremu, C.Y.: Recent advances in caffeine and theobromine toxicities: a review. *Plant Foods for Human Nutrition* 51 (1997) 231-243
59. Ewald, C. A. Dr., Lüdecke, E.: *Handbuch der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnung*. 10.Aufl. Berlin 1883 238-239 486-487 584-585
60. Falque, M., Lesdalons, C., Eskes, A.B.: Comparison of two cacao (*Theobroma cacao* L.) clones for the effect of pollination intensity on fruit set and seed content. *Sexual Plant Reproduction* 4 (1996) 221-227
61. Fancini, P.: Considerazioni sull'uso clinico di una nuovo derivato idrosolubile della teobromina. *Minerva Medica* 50 (1959) 3662-3665

62. Féré, M.C.: Note sur l'influence de la théobromin sur le travail. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie 53 (1901) 593-596
63. Fincke, H.: Die früheste Literatur über Kakao und Schokolade bis zum Ende des 17.Jahrhunderts. Gordian 976 (1935) 21-23
64. Fincke, H.: Die Kakao- und Schokoladen-Literatur von Anfang des 18. bis zum Anfang des 19.Jahrhunderts. Gordian 979 (1936) 36-37, Gordian 981 (1936) 20-21
65. Fincke, H.: Kleine Beiträge zur Geschichte des Kakaos und der Schokolade. Teil I: Gordian 983(1936) 25-27, Teil II: Gordian 984 (1936) 19-21, Teil III: Gordian 985(1936) 24-25, Teil IV: Gordian 986 (1936) 24-26
66. Fink, G., Mittelman, M., Shohat, B., Spitzer, S.A.: Theophylline-induced alterations in cellular immunity in asthmatic patients. Clin. Allergy 17 (1987),316-321
67. Fischler, F.: Zur Frage der verstopfenden Wirkung des Kakaos und über eine Verhütung dieser Wirkung. Münchner Medizinische Wochenschrift 80,1b (1933) 534-535.
68. Forscher fanden heraus: Schokolade ist gut fürs Herz. Traunsteiner Tagblatt 23.2.2000 12
69. Fraga, C.G., Hammerstone, J.F., Lazarus, S.A., Schmitz, H., Keen Carl.L.: More antioxidants in cocoa. The Journal of Nutrition 131,3 (2001) 835.
70. Franke, Günther, Thieme, Hans-Joachim: Die Behandlung des Bluthochdruckes mit einem Rauwolfia-Kombinations-Präparat. Therapie der Gegenwart 97,12 (1958) 497-499
71. Fredholm, Bertil B.: Cardiovascular and Renal Actions of Methylxanthines. In: Tarka, Stanley M., Hurst, W.Jeffrey, Shively, C.A., Martin, R.A., Hirsh, Kenneth, Fredholm, Bertil B., Spindel, Eliot. (Hrsg.): The Methylxanthines Beverages and Foods: Chemistry, Consumption and Health Effects. New York 1984 303-330
72. Fredholm, Bertil B.: Effects of Methylxanthines on Skeletal Muscle and on Respiration. In: Tarka, Stanley M., Hurst, W.Jeffrey, Shively, C.A., Martin, R.A., Hirsh, Kenneth,

- Fredholm, Bertil B., Spindel, Eliot. (Hrsg.): The Methylxanthines Beverages and Foods: Chemistry, Consumption and Health Effects. New York 1984 365-375
73. Fredholm, Bertil B.: Gastrointestinal and Metabolic Effects of Methylxanthines. In: Tarka, Stanley M., Hurst, W. Jeffrey, Shively, C.A., Martin, R.A., Hirsh, Kenneth, Fredholm, Bertil B., Spindel, Eliot. (Hrsg.): The Methylxanthines Beverages and Foods: Chemistry, Consumption and Health Effects. New York 1984 331-354
74. Freifeld, Leon: Versuche über die Wirkungen verschiedener Theobrominderivate auf die Diurese und das Herz. Med. Diss. Bern 1917.
75. Fuchs, Felix: Zur Diuretinbehandlung bei Reizzuständen der Harnblase. Wiener klinische Wochenschrift 43,b (1930) 1473-1474
76. Füllgraff, G.: Xanthinderivate als Diuretica. Handbuch der experimentellen Pharmakologie Band 24 594-640. Berlin 1969
77. Fujii, Ijuro: Diuretine Hyperglycaemia in Cats. The Tohoku Journal of experimental medicine 15 (1930) 285-323 (Sendai, Japan)
78. Gaikwad, S.Y, Jagtap, A.G, Ingle, A.D., Ra, S.G., Gude, R.P.: Antimetastatic efficacy of niosomal pentoxifylline and its combination with activated macrophages in murine B16F10 melanoma model. Cancer Biotherapy Radiopharmacology 15,6 (2000) 605-615
79. Gallavardin, Luis, Péhu, M.: De la théobromine comme hypnagogue au cours de certaines cardiopathies artérielles. Lyon médical 101 (1903) 695-696
80. Le Gallen, Robert: Contribution à l'Etude pharmacologique et thérapeutique de la Théobromine. Med. Diss.. Bordeaux 1912.
81. Gates, Simon, Miners, John O.: Cytochrome P450 isoform selectivity in human hepatic theobromine metabolism. British Journal of Clinical Pharmacology 47 (1999) 299-305
82. Geissler, Ewald (Hrsg.): Real-Encyclopädie der gesamten Pharmacie Band IX. Berlin 1907

83. Gemmill, Chalmers.L.: The effects of caffeine and theobromine derivatives on oxygen consumption of muscle. The journal of pharmacology and experimental therapeutics 91 (1947) 288-291
84. Gemmill, C.L.: The effect of caffeine and theobromine derivatives on muscle glycolysis. The journal of pharmacology and experimental therapeutics 91 (1947) 292-297
85. Gérard, M.G.: Réaction de la théobromine. Journal de Pharmazie et de Chimie 6,23 (1906) 476-477
86. Giertz, H., Oberdorf, A., Rummel, W.: Zur Pharmakologie wasserlöslicher Theobromin-Derivate. Arzneimittelforschung 6 (1956) 457-459
87. Giri, A.K., Das, M., Reddy, V.G., Pal, A.K.: Mutagenic and genotoxic effects of theophylline and theobromine in Salmonella assay in vivo chromatid exchanges in bone marrow cells of mice. Mutation research 444,1 (July 1999) 17-23
88. Gönczy, István von; Pilter, Alexander: Diuretininjektionen bei Angina Pectoris. Klinische Wochenschrift 19,2 (1940) 1239-1241
89. Goodman, L.S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 3rd edition. New York 1965 354-366
90. Goutier,R.: Sensibilisation aux ions potassium par les méthylxanthines. Archives Internationales de Physiologie 57,2 (1949) 154-172
91. Grabner, G., Kaindl, F., Reinhardt, F., Basu, S.N.: Klinische und experimentelle Erfahrungen mit einem wasserlöslichen Theobrominpräparat. Wiener Medizinische Wochenschrift 106 (1956) 263-265
92. Graffi, A., Gummel, H., Jung, F., Krauwald, A., Rapoport, S.M.: Die Coffein-, Theobromin-, und Theophyllinwirkung auf das isolierte Phrenikus-Zwerchfell-Präparat der Ratte bei unterschiedlichen extrazellulären Kalium- und Calciumionenkonzentrationen. Acta Biologica et Medica Germanica 6,4 (1961) 267-278

93. Gram, Christian: Klinische Versuche über die diuretische Wirkung des Theobromin. Therapeutische Monatshefte 4 (1890) 10-19.
94. Graziano, Martha Makra: Food of the Gods as Mortals' medicine: The uses of chocolate and cocoa products. Pharmacy in History 40,4 (1998) 132-146
95. Greger, R.F., Knauf, H., Mutschler, E. (Hrsg.): Handbook of Experimental Pharmacology Volume 117 (Diuretics). Berlin 1995
96. Guagliano, G., Soppani, L., Vittori, F.: Modificazioni del circolo arteriolo-capillare in soggetti affetti da arteropatie obliteranti croniche periferiche dopo trattamento con l'1-(beta-idrossipropil)-teobromina. Minerva Medica 50 (1959) 3815-3819
97. Günzburg, Ludwig: Über Theobrominausscheidung und Theobromindiurese. Biochemische Zeitschrift 129 (1922) 549-562
98. Häusler, H.P., Job, C., Zellner, H.: Bericht über die pharmakologische und klinische Prüfung eines wasserlöslichen Theobromin-Derivates. Wiener Medizinische Wochenschrift 104 (1954) 499-504, 560-564
99. Hansch, Corwin, Sammes, Peter, Taylor, John: Comprehensive Medicinal Chemistry – The rational design, mechanistic study and therapeutic application of chemical compounds vol.3. Oxford 1990
100. Harkins, J. Daniel, Mundy, George D., Stanley, Scott D., Tobin, Thomas: An overview of Methylxanthines and their regulation in the horse. Equine Practice 20, 1 (1998) 10-16
101. Hartwich, Carl: Die menschlichen Genussmittel. Leipzig 1911
102. Haywood, P.E., Teale, P., Moss, M.S.: The excretion of theobromine in thoroughbred racehorses after feeding compounded cubes containing cocoa husk – establishment of a threshold value in horse urine. Equine veterinary Journal 22, 4 (1990) 244-246

- 103.Heise Ulla (Hrsg.): Neudruck von: Drey neue Curieuse Tractätgen von dem Trancke Cafe, Sinesischem The und der Chocolata, in Verlegung Friedrich Arnsts Bautzen 1686, München 1986
- 104.Heppel, Leon A., Porterfield, Virginia T., Peake, Evelyn G.: The lipotropic activity of caffeine, theobromine and theophylline. *Archives of Biochemistry* 15 (1947) 439-443
- 105.Herlitz, C.W.: Some remarks on the treatment with coffeein derivatives of asthmatic bronchitis in children. *Acta Paediatrica* 13 (1932) 203-205
106. Hirsh, Kenneth: Central Nervous System Pharmacology of the Dietary Methylxanthines. In: Tarka, Stanley M., Hurst, W.Jeffrey, Shively, C.A., Martin, R.A., Hirsh, Kenneth, Fredholm, Bertil B., Spindel, Eliot. (Hrsg.): *The Methylxanthines Beverages and Foods: Chemistry, Consumption and Health Effects*. New York 1984 235-301
- 107.Hoffmann, Dolf: Über die Hypertoniebehandlung mit Rhodan-Kalzium-Diuretin. *Münchener medizinische Wochenschrift*. 76,1a (1929) 540-541
- 108.Hofstätter, R.: Einfluss des Diuretins auf Menstruation und Uterusblutungen. *Wiener medizinische Wochenschrift* 79 (1929) 1354-1356
- 109.Hooser, S.B.: Methylxanthine (Theobromine, Caffeine, Theophylline) Toxicosis in Animals – A Review of 1984 Cases at the MAPCC. *Veterinary and human Toxicology* 27 (1985) 313
- 110.Hoskin, Jonathan C.: Sensory properties of chocolate and their development. *American Journal of Clinical Nutrition* 60 (suppl) (1994) 1068S-1070S
- 111.Huidobro, F.: A comparative study of the effectiveness of 1,3,7,Trimethylxanthine and certain dimethylxanthines (1,3, Dimethylxanthine and 3,7, Dimethylxanthine) against fatigue. *Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* 84 (1945) 380-386
- 112.Hunnius, Curt: *Pharmzeitisches Wörterbuch*. 4. Aufl. Berlin 1966 689

- 113.IARC (International Agency for research on cancer) Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans – Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal. Vol 51 1991
- 114.Issekutz, Béla: Die Geschichte der Arzneimittelforschung. 1960 318-320
- 115.Jansson, D.S., Galgan, V., Schubert, B., Segerstad, C.H.: Theobromine intoxication in a redfox and a European badger. *Journal of Wildlife Diseases* 37,2 (2001) 362-365
- 116.Jantsch, H.: Zur Behandlung der peripheren Arteriosklerose – Über den Einfluss der Theobromin-Magnesium-Oleat-Medikation auf das Oszillogramm der Extremitäten. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 81 (1956) 776; 785-787
- 117.Kakuyama, A., Sadzuka, Y.: Effekt of methylxanthine derivatives on doxorubicin transport and antitumor activity. *Current Drug Metabolism* 2,4 (2001) 379-395
- 118.Kaufman, Jerome G., Bernstein, Arthur, Weiss, Fred, Klosk, Emanuel, Feldman, Harold S.: Experiences with a new oral mercurial diuretic – Merpurate. *Circulation* 12 (1955) 52-59
- 119.Kaufman, Jerome G., Bernstein, Arthur, Weiss, Fred, Klosk, Emanuel, Simon, Franklin, Feldman, Harold S.: Oral Mercurial Diuresis. *Journal of the American Geriatrics Society* 4 (1965) 774-780
- 120.Keeler, Richard F., Tu, Anthony T.: *Handbook of Natural Toxins, Vol. 1: Plant and Fungal Toxins* 1983; *Vol 7: Food Poisoning* 1992.
- 121.Keen, Carl L.: Chocolate: Food as Medicine/Medicine as Food. *Journal of the American College of Nutrition* 20,5 (2001) 436S-439S
- 122.Keiner, F.: Das Kakaotränk. *Therapie der Gegenwart* 108,8 (1969) 1110-1122
- 123.Kelly, W.R, Lambert M.B.: The use of cocoa-bean meal in the diet of horses: Pharmacology and Pharmacokinetics of Theobromine. *British Veterinary Journal* 134 (1978) 171-180

- 124.Kerpel-Fronius, Edmond, Butler, Allan M.: Salt and water losses in Diuretin diuresis and their relation to serum non-protein nitrogen and electrolyte concentrations. *The Journal of experimental Medicine* 61 (1935) 157-172
- 125.Kiple, K.F., Ornelas K.C. (Hrsg.): *The Cambridge World History of Food*. Cambridge 2000
- 126.Klein, K., Pichler, O.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Theobrominwirkung auf Kreislauf und Lungenfunktion. *Wiener Zeitschrift für innere Medizin und ihre Grenzgebiete* 41 (1960) 223-228
- 127.Knapp, Arthur W., Coward, Katherine H.: Vitamin D in cacao shell. *The Analyst* 59 (1934) 474-478
- 128.Körtge, P., Kühne, P., Schultz, G.W.: Kreislaufanalysen bei Hypertonikern nach parenteralen Gaben von wasserlöslichen Theobrominderivaten. *Ärztliche Wochenschrift* 12,25 (1957) 552-555
- 129.Kogge, W.: Die Therapie des Altersherzens mit einer neuen Theophyllin-Theobromin-Kombination. *Medizinische Klinik* 54, 21 (1959) 1021-1022
- 130.Kratter, Eduard: Praktische Erfahrungen über Theominal. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 52,2 (1926) 1858-1859
- 131.Kreutz, A.: Über den Theobromingehalt des Kakao und eine neue quantitative Bestimmung desselben. *Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genussmittel* 16 (1908) 579-584
- 132.Kris-Etherton, Penny M., Derr, Janice A., Mustad, Vikkie A., Selison, Fran H., Pearson, Thomas A.: Effects of a milk chocolate bar per day substituted for a high-carbohydrate snack in young men on an NCEP/AHA Step 1 Diet. *American Journal of Clinical Nutrition* 60(suppl) (1994) 1037S-1042S
- 133.Kritchevsky, David: Stearic acid metabolism and artherogenesis: history. *American Journal of Clinical Nutrition* 60(suppl) (1994) 997S-1001S

134. Krüger, Martin, Schmidt, Julius: Das Verhalten von Theobromin im Organismus des Menschen. *Archiv für experimentelle Pathologie* 45 (1901) 359-261
135. Kuschinski, G., Muscholl, E.: Die Wirkung neuer Theophyllin und Theobromin-Derivate auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels. *Arzneimittel-Forschung* 8,1 (1958) 14-18
136. Lamuela-Raventós, Rosa M., Andrés-Lacueva, Cristina, Permanyer, J., Izquierdo-Pulido, María: More antioxidants in cocoa. *The Journal of Nutrition* 131,3 (2001) 834
137. Lang, Konrad, Lehnartz, Emil (Hrsg.): *Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse*. 10. Aufl. Berlin 1953
138. Lentini, A., Kleinman, H.K., Mattoli, P., Autuori-Pezzoli, V., Nicolini, L., Pietrini, A., Abbruzzese, A., Cardali, M., Beninati, S.: Inhibition of melanoma pulmonary metastasis by methylxanthines due to decreased invasion and proliferation. *Melanoma Research* 8 (1998) 131-137
139. Lerceteau, E., Robert, T., Pétiard, V., Crouzillat, D.: Evaluation of the extent of genetic variability among *Theobroma cacao* accessions using RAPD and RFLP markers. *TAG Theoretical and Applied Genetics* 95 (1997) 10-19
140. Lickint, Fritz: Kakaogenuss und Kopfschmerz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 64,2 (1938) 1545-1546
141. Lindt: *Chocolade-Lexikon*. 2000
142. List, P.H., Hörhammer, L. (Hrsg.): *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Band 6, Teil C. Berlin 1979 89-114
143. Littré, É., Robin, C. (Hrsg.): *Dictionnaire de Médecine de Chirurgie, de Pharmacie de Sciences accessoires et de l'art Vétérinaire*. Paris 1858
144. Locher, W.: *Theophyllin – Die Geschichte eines Wirkstoffs im Wandel der Anwendung*. München 1989

145. Maldener, R.: Schlaglichter der Chemiegeschichte, Frankfurt 1998
146. Malmy, M.M.: Sur une réaction différentielle de la tThéobromine et de la cCaféine. Journal de Pharmacie 7.Serie 23.24 (1921) 89-91
147. Marcus, D.A., Scharff, L., Turk, D., Gourley, L.M.: A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache, Cephalalgia 1997; 17; 855-862
148. Matissek, Reinhard: Evaluation of xanthine derivatives in chocolate – nutritional and chemical aspects. Zeitschrift für Lebensmittel, Untersuchung und Forschung A 205 (1997) 175-184
149. McGovern, Teresa, McDevitt, Ellen, Wright, Irving S.: Theobromin sodium salicylate as a vasodilator. The Journal of clinical investigation 15 (1936) 11-16
150. Melville, K. I.: The influence of theophylline and theobromine upon the acute toxicity of gold compounds in rats. Revue Canadienne de Biologie 3(1944) 442-449.
151. Menabuoni, Marco: Cioccolato 1994
152. Mielke, Heinz Peter: Tee, Kaffee, Kakao. Viersen 1988
153. Moodie-Kublalsingh, Sylvia: The Cocoa Panyols of Trinidad – An oral record. London 1994.
154. Moleschott, J.: Die Physiologie der Nahrungsmittel. Darmstadt (C.W. Leske) 1850.
155. Morgan, Jeff: Chocolate: a flavor and texture unlike any other. American Journal of Clinical Nutrition 60 (suppl) (1994) 1065S-1067S
156. Morin, Hélène: Toxicité et pouvoir curarisant de sels d'ammonium quaternaire dérivés de polyméthylène-bis-éthyl-théobromine. Comptes rendus des Séances de la Société de biologie et de ses filiales 152,1 (1958) 273-274

- 157.Müller, Friedrich: Erich Meyer, Sonderdruck aus der Münchener Medizinischen Wochenschrift, 45 (1927), 1921
- 158.Müller, H.: Théominal bei Hochdruckbeschwerden. Deutsche medizinische Wochenschrift. 52,2 (1926) 1186
- 159.Mueller, Wolf: Bibliographie des Kakao. Hamburg 1951
- 160.Mueller, Wolf: Seltsame Frucht Kakao – Geschichte des Kakaos und der Schokolade. Hamburg 1957
- 161.Mumford, G.K., Benowitz, N.L., Evans, S.M, Kaminski, B.J., Preston, K.L., Sannerud, C.A., Silverman, K., Griffiths, R.R.: Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. European Journal of Clinical Pharmacology 51 1996 319-325
- 162.Mutschler, Ernst: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7.Aufl. 1996
- 163.Negwer, Martin: Organic-chemical drugs and their synonyms. Berlin 1994
- 164.Nesbit, Harold T.: Hydrocephalus successfully treated by the use of theobromine sodiosalicylate. Southern Medical Journal 24 (1931) 1028-1032
- 165.Nestel, Paul J.: How good is Chocolate?. American Journal of Clinical Nutrition. 74 (2001) 563-564
- 166.Neufeldt, Sieghard: Chronologie Chemie. Weinheim 2003
- 167.Neumüller, Otto Albrecht (Hrsg.): Römpps Chemie-Lexikon, 8. Aufl., Stuttgart 1988
- 168.Oberparleiter, Sabine: Untersuchungen zu Aromavorstufen und Aromabildung von Kakao. Med. Disss.. München 1996.
- 169.Ooshima, T., Osaka, Y., Sasaki, H.Osawa, K., Yasuda, H., Matsumoto, M.: Cariostatic activity of cacao mass extract. Archives of Oral Biology 45,9 (2000) 805-808

170. Parkhurst, A.M., Korn, N., Thurston, R.J.: The effect of methylxanthines on the mobility of stored turkey sperms. *Poultry science* 79,12 (2000) 1803-1809
171. Partington, J.R.: *A History of Chemistry, Vol.4*. London 1964
172. Peck, M.S., Mealey, K.L., Matthews, N.S., Taylor, T.S.: Comparative pharmacokinetics of caffeine and three metabolites in clinically normal horses and donkeys. *American Journal of Veterinary research* 58 (1997) 881-884
173. Persson, C.G.A., Pauwels, R.: Pharmacology of Anti-Asthma Xanthines. In: Page, C.P., Barnes, P.J. (Hrsg): *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 98*, Berlin 1991
174. Pickenhagen, Wilhelm, Dietrich, Paul, Keil, Borivoij, Polonsky, Judith, Nouaille, Françoise, Lederer, Edgar: Identification of the Bitter Principle of cocoa. *Helvetica Chimica Acta* 58 (1975) 1078-1086
175. Plavec, V.: Über den klinischen Wert der Theobrominpräparate. *Wiener- Klinisch-therapeutische Wochenschrift* 11 (1904) 169-179
176. Plötz, Robert: Von der Kakaobohne zur Schokolade – Sonderausstellung vom 28. September bis 23. November 1986. Niederrheinisches Museum für Volkskunde und Kulturgeschichte Kevelaer in Zusammenarbeit mit dem Museum Zons. Kevelaer 1986.
177. Poe, Charles F., Johnson, Cecil C.: Toxicity of Caffeine, Theobromine and Theophylline. *Acta pharmacologica et toxicologica* 9 (1953) 267-274
178. Poggendorf, J.C., *Biographisch – Literarisches Handwörterbuch zur Geschichte der exakten Wissenschaften*. Amsterdam 1970
179. Pommerehne, H.: Über Pseudotheobromin und die damit isomeren Verbindungen, das Theobromin, Theophyllin und Paraxanthin. *Archiv der Pharmazie* 236 (1898) 105-122

180. Puckner, W.A. (Council of Pharmacy and Chemistry): Therapeutic claims for Theobromine and Theophylline preparations. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 54 (Apr.-Jun. 1930) 1306
181. Rahman, Abdul Aziz: *The Cocoa Industry in Malaysia*. Kieler Arbeitspapiere Nr. 449 Kiel 1990.
182. Rajyaguru, Jayshree M., Muszynski, Michael J.: Sensitization of *Burkholderia cepacia* to antibiotics by cationic drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41 (1998) 277-280
183. Rau, Silvia: *Vom Coffein zum Furosemid: Entdeckung, Erforschung und Entwicklung der Diuretika im 19. und 20. Jahrhundert*. Frankfurt 2001
184. Ravainen, Osmo: Transmission of Cocoa viruses by mealybugs (Homoptera: Pseudococcidae). *Journal of the Scientific Agricultural Society of Finland* 48,3 (1976) 210-294
185. Rémond, A., Colomies, H.: Recherches sur l'Allyl-Théobromine. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. 84 (1921) 480-482
186. Renner, H.W., Münzner, Ruth: Genotoxicity of cocoa examined by microbial and mammalian systems. *Mutation Research* 103 (1982) 275-281
187. Rhule, S.W.A.: Performance of Pigs on Diets Containing Detoxified Sheanut Cake. *Tropical Animal Health and Production* 31 (1999) 45-53
188. Richelle, M., Tavazzi, I., Offord, E.: Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa and tea). *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 49,7 (2001) 3438-3442
189. Richter, Hans J., Böhm, M.: *Pharmazeutisch-medizinisches Lexikon*. Berlin 1989

- 190.Roch, M.M., Katzenelbogen, M.S.: Du Théobryl (Allylthéobromine) et de son action diurethique et déchlorurante comparée à celle de la théobromine. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 44 (1921) 1009-1011
- 191.Rodopoulos, N., Höjvall, L., Norman, A.: Elimination of theobromine metabolites in healthy adults. Scandinavian Journal of Clinical Investigation 56 (1996) 373-383
- 192.Roesler, G.: Zur Behandlung von Gefässkrämpfen. Medizinische Klinik 28,1 (1932) 484-485
- 193.Schack, Jerome A., Waxler, Samuel H.: An ultraviolet spectrophotometric method for the determination of theophylline and theobromine in blood and tissues. Journal of pharmacology and experimental therapeutics 97 (1949) 283-291
- 194.Schelenz, H.: Geschichte der Pharmazie. Berlin 1904
- 195.Schenk, Herbert: Zur Behandlung der Hypertonie. Medizinische Klinik 53 (1958) 1792-1794
- 196.Schinko, H., Radmayer, E.: Therapeutische Erfahrungen bei der Behandlung der Cerebralsklerose mit Theomagnol. Wiener klinische Wochenschrift 70 (1958) 175-179
- 197.Schmid, E., Bubnoff, M., Taugner, R.: Zur Kreislaufwirkung der Purinkörper am wachen Hund – Vergleichende Untersuchungen mit Coffein, Teobromin, Theophyllin, Euphyllin, Oxyäethyltheophyllin und Dihydroxypropyltheophyllin. Arzneimittel-Forschung 5 (1955) 194-201
- 198.Schmitz, R.: Geschichte der Pharmazie, Band I, Eschborn 1998
- 199.Schneider, Wolfgang: Geheimmittel und Spezialitäten – Sachwörterbuch zu ihrer Geschichte bis um 1900. Frankfurt 1969
- 200.Schneider, Wolfgang: Geschichte der pharmazeutischen Chemie. Frankfurt 1972

- 201.Schneider, Wolfgang: Lexikon zur Arzneimittelgeschichte, Band V Pflanzliche Drogen. Frankfurt 1974
- 202.Schoeller, Hannes W.: Tee, Kaffee, Kakao. München 1969
- 203.Schott H.: Die Chronik der Medizin. Gütersloh 2000
- 204.Schulz, Rüdiger: Fütterungsbedingtes Doping bei Pferden. Tierärztliche Umschau 49 (1994) 280-284
- 205.Schwiegk, H. (Hrsg.): Handbuch der Inneren Medizin. Band 8, 5.Aufl.. Berlin 1968
- 206.Scott, Charles C., Anderson, Robert C., Chen, K.K.: Further study of some 1-substituted theobromine compounds. Journal of pharmacology and experimental therapeutics 86(1946) 113-119
- 207.Scupham, George W.: Effect of Theobromine on peripheral vascular disease. Archives of Internal Medicine 54 (1934) 685-693
- 208.Seligson, Frances H., Krummel, Debra A., Apgar, Joan L.: Patterns of Chocolate consumption. American Journal of clinical Nutrition 60 (suppl) (1994) 1060S-1064S
- 209.Shaw, I.G.: Theobromine poisoning in dogs. The Veterinary Record 134,21 (1994) 560
- 210.Shi, Dan., Daly, John W.: Chronic effects of Xanthines on levels of central receptors in mice. Cellular and Molecular Neurobiology 19 (1999) 719-732
- 211.Shively, C.A., Tarka, Stanley M.: Methylxanthine composition and consumption patterns of Cocoa and chocolate products. Progress in clinical and biological research 158 (1984) 149-178 and in: Tarka, Stanley M., Hurst, W.Jeffrey, Shively, C.A., Martin, R.A., Hirsh, Kenneth, Fredholm, Bertil B., Spindel, Eliot. (Hrsg.): The Methylxanthines beverages and foods: chemistry, consumption and health effects. New York 1984 149-178
- 212.Spiller, Gene A.: Overview of the Methylxanthine beverages and foods and their effect on health. Progress in clinical and biological research 158 (1984) 1-7

- 213.Spindel, Eliot: Action of the Methylxanthines on the pituitary and pituitary-dependent hormones. In: Tarka, Stanley M., Hurst, W.Jeffrey, Shively, C.A., Martin, R.A., Hirsh, Kenneth, Fredholm, Bertil B., Spindel, Eliot. (Hrsg.): The Methylxanthines beverages and foods: chemistry, consumption and health effects. New York 1984 355-365
- 214.Stewart, Harold J.: The use of Theocalcin in the treatment of heart failure of the congestive type. The Journal of Clinical Investigation 8 (1930) 389-417
- 215.Stidworthy, Mark.: What was your Diagnosis? Journal of Vererinary Postgraduate Clinical Study 21,3 (1999) 144-145
- 216.Stille, Günther: Der Weg der Arznei: von der Materia medica zur Pharmakologie. Karlsruhe 1994.
- 217.Storey, D.M., Koutsou, G.A., Lee, A., Zumbe, A., Oliver, P., Le Bot, Y., Flourie, B.: Tolerance and breath hydrogen excretion following ingestion of maltitol incorporated at two levels into milk chocolate consumed by healthy adults with and without fasting. Journal of Nutrition 128 (1998) 587-592
- 218.Strachan, E.R., Bennett, A.: Theobromine poisoning in dogs. The Veterinary Record, 134,11 (1994) 284
- 219.Stroud, William D., Laplace, Louis B., Wagener, Joseph A., Miller, Ira Ben: Clinical Experience with Mercurital, an oral Mercurial diuretic, in ambulatory patients. The Pennsylvania Medical Journal 53,9 (1950) 953-956
- 220.Sutton, P.P., Pavia, D., Bateman, J.R.M., Clarke, S.W.: The effect of oral aminophylline on lung mucociliary clearance in man. Chest 80 (suppl) 1981, 889-892
- 221.Sutton, R.H.: Cocoa poisoning in a dog. The veterinary record 109,25 (1981) 563-564
- 222.Tanaka, Hidekazu: Diuretine Hyperglycaemia in Splenectomized Cats. The Tohoku Journal of experimental Medicine 30 (1936/1937) 266-279

223. Tarka, Stanley M., Hurst, W. Jeffrey: Introduction to the chemistry, isolation, and biosynthesis of Methylxanthines. In: Tarka, Stanley M., Hurst, W. Jeffrey, Shively, C.A., Martin, R.A., Hirsh, Kenneth, Fredholm, Bertil B., Spindel, Eliot. (Hrsg.): The Methylxanthines beverages and foods: chemistry, consumption and health effects. New York 1984 9-16
224. Tarka, Stanley M., Arnaud, Maurice J., Dvorchik, Barry H., Vesell, Elliot S.: Theobromine kinetics and metabolic disposition. *Clinical pharmacological Therapy* 34,4 (1983) 546-555
225. Tarka, S.M.: The toxicology of cocoa and methylxanthines: a review of the Literature. *Critical reviews in Toxicology* 9 (1982) 275-312
226. Taugner, R., v. Bubnoff, M., Weth, H., Waltz, H., Hochrein, H., Bartels, M., Schmid, E., Raff, F., Tzoumertis, J., Hammrich, O., Schnell, D., Krieg, H., Vogt-Moykoff, J.: Vergleichende Untersuchungen über neue wasserlösliche Derivate von Theophyllin und Theobromin. *Arzneimittel-Forschung* 6 (1956) 601-610
227. Taylor Brother's original soluble Cocoa and dietetic Cocoa. Advertisement ca. 1939. Archiv Bayerische Staatsbibliothek München
228. Teufl, Conny: Alles über Kaffee und Schokolade. TV-Verlags-Union 1997
229. Thoms, Hermann (Hrsg.): Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie. Band III Teil 1 (Nahrungs- und Genussmittel) Berlin 1925
230. Topp, Ernst: Kaffolid-Abbau der 7,9-Diäthyl-Harnsäure und des Theobromins. *Med. Diss.* Kiel 1911.
231. Trier, Klaus, Ohlsen, Elith Bjarne, Kobayashi, Takasi, Ribel-Madsen, Soren Munk: Biochemical and ultrastructural changes in rabbit sclera after treatment with 7-Methylxanthine, theobromine, acetazolamide, or L-ornithine. *British Journal of Ophthalmology* 83, 12 (1999) 1370-1375
232. Tschirch, Alexander, Oesterle, Otto; Anatomischer Atlas der Pharmakognosie und Nahrungsmittelkunde. Leipzig 1900.

- 233.Uhlenbroock, Kurt., Schweer, Maria.: Der spasmolytische Effekt des Oxypropyltheobromins auf die Gefäße. *Arzneimittel-Forschung* 9 (1959) 229-236
- 234.Uhlig, T., Merckenschlager, A., Brandmaier, R., Egger, J.: Topographic mapping of brain electrical activity in children with food-induced attention deficit hyperkinetic disorder. *European Journal of Paediatrics* 156 (1997) 557-561
- 235.Usmani, Omar Sharif, Belvili, M.G., Patel, H.J., Crispino, N., Birrell, M.A., Korbonits, M., Korbonits, D., Barnes P.J.: Theobromine inhibits sensory nerve activation and Cough. *Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) Journal* 19,2 (2005) 231-233
- 236.Valverde, José Louis: Das aztekische Kräuterbuch von 1552, Martín de la Cruz' „*Libellus de medicinalibus indorum herbis*“ in Beziehung zu Quellen der Nahuatl-Medizin. In: Internationale Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie e.V. (Hrsg.): *Botanical drugs of the Americans in the old and new worlds: invitational symposium at the Washington congress 1983*, Übersetzung vom Englischen ins Deutsche: Hein, W.-H., Dietrich, K.. Stuttgart 1984. 81-92
- 237.Vedrilla, D., Ehrenreich, R.: Klinische Erfahrungen mit Perskleran bei Arteriosklerose. *Wiener medizinische Wochenschrift* 40 (1957) 830-831
- 238.Vieth, Hermann, Leube, Erwin: Über die Wirkungen einiger Derivate des Theobromins. *Biochemische Zeitschrift*. 163 (1925) 13-26
- 239.Von der Kakaobohne zur Schokolade – Sonderausstellung vom 28.September bis 23.November 1986. Niederrheinisches Museum für Volkskunde und Kulturgeschichte Kevelaer in Zusammenarbeit mit dem Museum Zons. Kevelaer 1986.
- 240.Wasicky, Richard: *Lehrbuch der Physiopharmakognosie für Pharmazeuten*. Wien 1929 (Teil I) und 1932 (Teil II).
- 241.Weisburger, J.H.: Antimutagenesis and anticarcinogenesis, from the past to the future. *Mutation Research* 480/481 (2001) 23-25.

242. Wells, David J., Hanks, Bryant M., Yarbrough, Clarke S., Davis, Melba A.: Determination of Methylxanthine Stimulants in Urine of Racing Greyhounds by High-Performance Liquid Chromatography. Resolution of a Contested Drug Administration Case. *Journal of analytical toxicology* 12 (1988) 30-32.
243. Windmeier, C., Gressner, A.M.: Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *General pharmacology* 29,2 (1997) 191-196.
244. Winterstein, Ernst, Trier, Georg.: *Die Alkaloide – eine Monographie der natürlichen Basen.* 2.Aufl. Berlin 1931 212-215.

Danksagung:

Ich möchte mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Locher für die gute Betreuung bedanken.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des Lehrstuhls für Geschichte der Medizin für Ihre stete Hilfsbereitschaft.

Besonders möchte ich mich bei den freundlichen und kompetenten Mitarbeitern der Münchner Bibliotheken bedanken, allen voran die Bayerische Staatsbibliothek sowie die Bibliotheken der Lehrstühle für Chemie, Biochemie und Pharmazie.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie, die mich zu jeder Tages- und Nachtzeit unterstützt hat.

Cordula Schaarschmidt

Lebenslauf:

Cordula Schaarschmidt geb. 9. 2. 1972 in Traunstein

Schul- und Universitätsausbildung:

1978-1982	Grundschule
1982-1989	Gymnasium Staatlichens Landschulheim Marquartstein
1989-1990	High School- Jahr in Melbourne, Australien
1990-1992	Gymnasium Staatlichens Landschulheim Marquartstein
Juli 1992	Abitur
1992-1994	Studium der Elektrotechnik an der TU München
1994-1996	Studium der Medizin an der LMU München
1996-1999	Studium der Medizin an der TU München
1999-2000	Praktisches Jahr an der LMU München

Medizinische Praktika:

März 1994	2 Wochen Praktikum Ambulanz Klinikum Traunstein
Aug.-Okt. 1994	8 Wochen Pflegepraktikum im Krankenhaus Prien, Innere
März 1995	2 Wochen Praktikum in Radiologischer Praxis Traunstein
April 1996	4 Wochen Famulatur im Städt. Krankenhaus München-Schwabing, Kardiologie/Pulmologie
August 1996	4 Wochen Famulatur Bronglais General Hospital, Wales, Grossbritannien, Abdominalchirurgie
August 1997	2 Wochen Praktikum Psychiatrische Klinik, Taufkirchen, Psychiatrie
Sept.-Okt. 1997	4 Wochen Famulatur Praxis Prof. Dr. Vogel, München, Gastroenterologie und Kardiologie
März-Apr. 1998	8 Wochen Famulatur in Buschkrankenhäusern in Togo, Allgemeinmedizin, Tropenmedizin, Pädiatrie
August 1998	4 Wochen Famulatur Klinikum Traunstein, Gastroenterologie
Apr.-Aug. 1999	PJ Klinikum Traunstein, Pädiatrie
Aug.-Dez. 1999	PJ Klinikum Innenstadt, München, Chirurgie
seit Dez. 1999	PJ Klinikum Traunstein, Innere

Medizinische Berufstätigkeit:

August 2000- Juli 2006	6 Jahre Innere Medizin, Klinikum Traunstein, Facharztprüfung Innere Medizin September 2006
Sep.-Nov 2006	3 Monate Praxistätigkeit für die Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren
Seit Dez. 2006	Anstellung in Allgemeinarztpraxis