

Koffein

Thomas W. Baumann (Flurlingen)

Zusammenfassung

Am Anfang des 19. Jh. begannen «Scheidekünstler» mit der intensiven Suche nach den Wirkstoffen in Pflanzen. Mit verblüffender Koinzidenz und unabhängig voneinander gelang es um 1820 mehreren Forschern in «Deutschland», Frankreich und im Zarenreich, Koffein aus Kaffeebohnen zu kristallisieren. Was sie jeweils in den Händen hielten und wem die Priorität gebührt, bleibt noch abzuklären. Erst kurz vor der Wende zum nächsten Jahrhundert gelang dann die Strukturaufklärung und chemische Synthese. Koffein und verwandte Verbindungen, die als «Purin-Alkaloide» zusammengefasst werden, finden sich in Pilzen sowie Meerestieren und haben, soweit bekannt, im Pflanzenreich eine auf die Kerngruppe der höheren zweikeimblättrigen Blütenpflanzen (core eudicots) limitierte Verbreitung. Ein «Koffeinbaum» macht die phylogenetischen Bezüge sichtbar. Zudem werden die koffeinhaltigen Gattungen charakterisiert. Koffein ist das weltweit am meisten verwendete psychoaktive Stimulans. Es entfaltet seine Wirkung u.a. als Antagonist (Blockierung) der Adenosin-Rezeptoren im Gehirn. Diese stehen mit anderen Rezeptoren in Verbindung und modulieren verschiedenste neurologische Prozesse. Aus solchen Interaktionen wird beispielsweise auch erklärt, weshalb der Koffeinkonsum das Risiko reduziert, an Parkinson zu erkranken. Die Koffeinanalytik – nicht zuletzt durch die Behandlung der Apnoe bei Frühgeborenen herausgefordert – wird kurz beschrieben. Koffein bzw. die koffeinhaltigen Genussmittel haben den Menschen von Anbeginn und durch alle Kulturen hindurch begleitet. Mögliche negative Auswirkungen unseres heutigen Koffeinkonsums auf Gesellschaft und Umwelt werden abschliessend gestreift.

Caffeine

At the beginning of the 19th century «artsmen in separating» started the search for the active principles in plants. Amazingly, several researchers from «Germany», France and the Czarism coincidentally and independently succeeded in crystallizing caffeine from coffee beans. What they had in their hand in each case, and who is entitled to claim priority, is a matter of further studies. Structure elucidation and chemical synthesis was achieved not until shortly before the turn of the next century. Caffeine and related compounds, collectively named «purine alkaloids», occur in fungi and marine organisms. In the plant kingdom they are, as far as known, confined to the core eudicots. A so-called «Caffeine Tree» illustrates the phylogenetic relations. Simultaneously, the caffeine-containing genera are characterized. Caffeine is the world's most widely used psychoactive stimulant, and acts *inter alia* as an antagonist by blocking the adenosine receptors of the brain. The latter are in exchange with other receptors and modulate various neuroprocesses. For example, these insights provide the explanation why the risk of getting Parkinson is reduced in caffeine consumers. The analytics of caffeine – not least challenged by the therapy of premature infants' apnea – are shortly described. Caffeine or caffeine-containing stimulants have accompanied human beings in the very beginning and through all cultural epochs. Finally, possible negative impacts on society and ambience by our actual caffeine consumption behavior are touched on.

Schlagwörter: Analytik – Entdeckung – globaler Konsum – Pharmakologie – Phylogenie – Purin-Alkaloide
Key words: analytics – discovery – global consumption – pharmacology – phylogeny – purine alkaloids

1 ENTDECKUNG

1.1 Runges «naturphilosophische Kaffebase»

Im Jahre 1819 versetzt der Student Friedlieb Ferdinand

Runge (1794–1867) in Jena eine Portion Arabica-Rohkaffee der käuflichen Sorte Cheribon aus Java mit kaltem Wasser und lässt den Ansatz für unbestimmte Zeit stehen. Aus dem filtrierten wässrigen Extrakt scheidet er nacheinander die

Kaffeesäuren mit Bleizucker¹ und Bleiessig² ab, entfernt dann das Blei mit Schwefelwasserstoff und erhält nach Einengen die *koagulierende Masse der Kaffeebasis* [sic!]. Zur Trockne gebracht und in wenig Alkohol gelöst, schießt daraus in kristallinen Blättchen die *Kaffeibase* – heute als «Koffein» Inbegriff des globalen und gesellschaftlichen Stimulus.

Runge publiziert diese Entdeckung in der durch ihn begründeten Reihe *Neueste phytochemische Entdeckungen* (RUNGE, 1820), die er bereits durch den zweiten Band (RUNGE, 1821), gespickt mit wilden Spekulationen, in den geistigen Bankrott³ reitet. Nicht alles istbarer Unsinn; wir finden auch Passagen wie: *Die Phytochemie ist Mineralchemie wiederholt in einer höheren Potenz* und: *Es gibt in der ganzen chemischen Pflanzenstoffwelt durchaus keine andere[n] [Pflanzenstoffe] als Basen oder Säuren und die Verbindungen von beyden*. Diese einfachen Konzepte bedingen Runges Erfolge als Scheidekünstler. Sie sind jedoch kaum mit seiner ausufernden Nomenklatur⁴ in Einklang zu bringen. Der Begriff «Koffein» steht bereits im Raume und wird sowohl von Runge in *Neueste phytochemische Entdeckungen* (RUNGE, 1820; S. 96: *Coffein*) als auch von Lorenz Oken in der Rezension zu diesen erwähnt (OKEN, 1820; Sp. 335: *Coffein*). Doch diese Bezeichnung passt nicht in das Konzept des Entdeckers. Seine *Kaffeibase*, der erste Stein des maroden Gebäudes, hat als Fachausdruck nicht überlebt.

Die Entdeckung von Koffein glückt in Jena, weil dort unter der Katalyse von Goethe zur richtigen Zeit die drei Forscher Oken, Döbereiner und Runge aufeinander treffen und günstig zusammenwirken. Unheilvoller Zeitgeber der Szene ist der studentische Burschenschaftler Karl Ludwig Sand⁵ (1795–1820), **der den Ankömmling Runge mit Johann**

Wolfgang Döbereiner (1780–1849) **bekannt macht und bald** darauf mit der Ermordung des Schriftstellers August von Kotzebue (1761–1819) **das Ende der Jenaer Karriere** von Lorenz Oken⁶ (1779–1851) besiegelt.

Johann Wolfgang Goethe (1749–1832) – besetzt von der Naturphilosophie Schellings (1775–1854) – scharft in Jena einen Kreis von Professoren um sich. Zu ihm zählen zu jener Zeit auch der junge, unbändige und inspirierende Naturphilosoph Lorenz Oken, der u. a. bei Schelling Vorlesungen besucht hat, sowie der bescheidene, hochtalentiertere Autodidakt und Experimentator Döbereiner. Lorenz Oken, Wissenschaftler mit Feuer und Geist, wirkt wie ein Magnet auf Studierende aus nah und fern, so auch auf Runge (RUNGE, 1866/7):

Im Jahre 1819⁷ war ich von Hamburg aus, nach dreijährigem Aufenthalt in Berlin und Göttingen, nach Jena gegangen, um hier in Natur- und Heilkunde mein Wissen zu vermehren und womöglich den Doktorhut zu erwerben.

In der fröhlichsten Stimmung trat ich in das liebe Jena ein, mit meinem Ränzel auf dem Rücken. Damals reisten wir Studenten noch wie die Handwerksburschen und sicher viel gemüthlicher als jetzt mittelst der Eisenbahn. Als ganz unbekannt schaute ich mich nach Jemand um, der mir über Wirthshaus oder Wohnung irgend einen Aufschluss zu geben im Stande sei. Da trat mir eine derbe, untersetzte Burschengestalt entgegen, mit andalusischer Gesichtsfarbe, feurigen, dunkelbraunen Augen und ebenso gefärbtem Haar, und antwortete mir auf meine höfliche Frage: «Du findest eine gute Wohnung dort in der Unterlauengasse bei der Wittve Starke. Ich wohne ihr gerade gegenüber, (...)» (...) Am Abend des folgenden Tages empfang ich den Besuch von meinem Gegenüber-Nachbar, der Tags vorher mein

¹ Bleiazetat; $Pb(CH_3COO)_2$

² Basisch-essigsäures Blei: $Pb(CH_3COO)_2 + 2Pb(OH)_2$

³ Sigismund Hermbstädt (1760–1833) schreibt in seinem Gutachten (siehe ANFT, 1937; S. 15): *Aus seinen [Runges] eingereichten Schriften spricht Okens Geist; schöne Worte, aber selten haltbare Beweise.*

⁴ Man muss sich vor Augen halten, dass erst eine Handvoll Pflanzenstoffe bekannt sind. Nach einer fast endlosen Aufgliederung in *Samenpflänzchen-, Fruchtsamenpflänzchen-, Laubpflänzchenknospen-, Blütenpflänzchen- und Fruchtpflänzchenstoffe* [etc. ad inf.] schreibt er auf S. 114: *Wem das nothwendig[e] In- und Durcheinanderseyn alles Existirenden klar geworden, den kann dies nicht befremden.* [!]

⁵ Karl Ludwig Sand ermordete am 23. März 1819 in Mannheim den Schriftsteller August von Kotzebue. Sand wurde am 5. Mai 1820 zum Tode verurteilt und kurz darauf, am 20. Mai, hingerichtet.

⁶ Bereits mit seiner Antrittsvorlesung (1807) gerät Oken *nolens volens* in einen verhaltenen, die Beziehung stark belastenden Prioritätsstreit mit Goethe bezüglich der Wirbeltheorie des Schädels. Für noch mehr Ärger sorgt Okens Gründung der Zeitschrift *Isis*, die er mit politischen Artikeln spickt. Seine Karikaturen in der Berichterstattung über das Wartburgfest (1817), an dem u. a. auch ein Werk von Kotzebues verbrannt wird, führt zur Konfiszierung von Heft 195 des ersten Jahrganges (ENGELHARDT, 2003). Unter dem Eindruck von Kotzebues Ermordung (23. März 1819) und im Vorfeld der Karlsbader Beschlüsse (20. September 1819) kommt es zu einem Gerichtsverfahren gegen Oken und am Tag von Runges Promotion (!), dem 21. Mai 1819, zur staatlichen Aufforderung, entweder die Zeitschrift einzustellen oder die Professur aufzugeben. Oken wählt das Letztere und wird auf den 1. Juni 1819 freigestellt. 1833 wird Oken erster Rektor der Universität Zürich (KUHN-SCHNYDER, 1980; ZITTEL, 2001).

⁷ Es sollte heissen 1818. Runge zog zu Michaelis (29. September) 1818 nach Jena und schrieb sich dort am 30. Oktober 1818 in die Immatrikulationsliste ein (ANFT, 1937).

Wegweiser gewesen war. Er bekannte sich als «Anbildling der Gottesgelahrtheit» und nannte sich Sand⁸. (...) Der Verfasser liederlicher Schauspiele [Kotzebue] erschien ihm als der Erbfeind Deutschlands, und er sah das Heil Deutschlands in seiner Beseitigung. (...) Dieser Sand nun (...) leitete mich auch von vornherein auf die rechte Fährte, indem er mich bei Doebereiner einführte, dem berühmtesten Scheidekünstler damaliger Zeit.

Runge zeigt dem gewiefen Döbereiner, wie er die Giftigkeit der Hexenpflanzen Tollkirsche, Bilsenkraut und Stechapfel, die zusehends zur Eliminierung ungeliebter Zeitgenossen eingesetzt werden, mittels der Pupillenerweiterung bei der Katze sicher nachweisen kann. Döbereiner, lebenslanger Freund Goethes, zollt dem jungen Studenten seinen ganzen Beifall für die *belehrenden* Versuche und sagt: *Sie sind von der höchsten Wichtigkeit, und noch heute Abend werde ich Goethe davon erzählen.* So kommt es, dass Runge eine Audienz beim grossen Dichter erhält, zu der er mit einer mit Bilsenkraut behandelten Katze unterm Arm erscheint. Auch Goethe ist beeindruckt und reicht dem jungen Runge zum Abschied eine Schachtel mit Kaffeebohnen, die ihm ein Griche als etwas ganz Vorzügliches gesandt hat, mit den Worten: *Auch diese können Sie zu Ihren Untersuchungen brauchen!*

1.2 «Synchronizitäten»

Es dauerte 12 Jahre, bis Justus Liebig (1803–1873) zusammen mit Christoph Heinrich Pfaff (1773–1852) die richtige Verhältnisformel $\{C_4H_5N_2O\}$ – im zweiten Anlauf – ermitteln konnte. Nach weiteren 43 Jahren (1875) schlug Ludwig Medicus (1847–1915) die korrekte Struktur von Koffein (s. Abb. 1) vor, die Emil Fischer (1852–1919; Nobelpreis Chemie 1902) während 22 Jahren ignorierte und schliesslich anerkennen musste. Doch kurz zuvor (1895) synthetisierte Fischer (1895) als Erster Koffein von Grunde auf, ausgehend von Dimethylharnstoff und Malonsäure. Literatur zu diesem Abschnitt siehe BAUMANN (1996).

Das eben gezeichnete, harmonische Bild der Runge'schen Koffein-Entdeckung weist etliche Kratzer auf. Hier bleibt lediglich Raum darauf hinzuweisen, dass der Kollegienrat und Ritter (Johann Emanuel) Ferdinand Giese (1781–1821) im über 1200 km von Jena entfernten Dorpat (heute Tartu, Estland) des damaligen Zarenreichs zeitgleich den *Kaffeestoff* isoliert hatte, wie er dies im Schreiben vom 18. Oktober 1820 an die «Allgemeinen nordischen Annalen der Chemie für die Freunde der Naturkunde und Arzneiwissenschaft» mitteilte (GIESE, 1820):

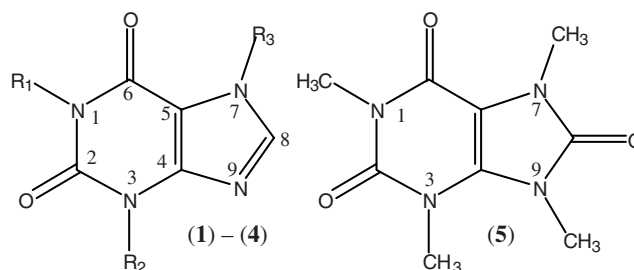


Abb./Fig. 1. Purin-Alkaloide/Purine Alkaloids

- (1) Koffein/Caffeine: R1 = R2 = R3 = Me; 1,3,7-Trimethylxanthin/e
 (2) Theobromin/e: R1 = H, R2 = R3 = Me; 3,7-Dimethylxanthin/e
 (3) Theophyllin/e: R3 = H, R1 = R2 = Me; 1,3-Dimethylxanthin/e
 (4) Heteroxanthin/e: R1 = R2 = H, R3 = Me; 7-Methylxanthin/e
 (5) Theacrin/e; 1,3,7,9-Tetramethylharnsäure/Tetramethyluric acid

In meinem letzten Briefe [15. Sept. 1820; Giese's vermischte Bemerkungen, 3c, Seite 85], der die Abhandlung über die Extraktivstoffe begleitete, bemerkte ich schon einiges über die Abscheidung des Kaffeestoffes in Verbindung mit Essigsäure, nach Art meiner bei der Zerlegung der China angewendeten und 1819 mitgetheilten Methode. (...) Derselbe krystallisiert mit der Essigsäure verbunden in asbestartigen, über 1 Zoll langen, feinen aus Einem Punkte hervorgehenden Nadeln. (...) Dieser Pflanzenstoff ist ein neues Alkaloid (...).

In Paris war es Pierre-Jean Robiquet (1780–1840), der 1821 als Erster über Kristalle aus dem Kaffee berichtete, wie dies aus einer Lesung des berühmten Chemikers Joseph Pelletier (1788–1842) vor der «Académie royale de médecine» im Jahre 1826 hervorgeht (PELLETIER, 1826). Der Titel heisst «Note sur la caféine» und wir erfahren Pelletiers Bestreben, die zeitliche Koinzidenz seiner Studien mit jenen Robiquets herauszustreichen:

On sait qu'il existe dans le café une matière blanche cristallisable, volatile. La découverte est due à M. Robiquet, par suite de son analyse du café, lue en 1821 à la Société de pharmacie. A la même époque, M. Caventou [Joseph Bienaimé Caventou (1795–1877)] et moi, sans avoir connaissance du travail de M. Robiquet, nous trouvons aussi cette matière (...).

Mangels einer Publikation nimmt Robiquet die Gelegenheit wahr, im «Dictionnaire technologique» (1823) seine früheren Beobachtungen zu beschreiben (ROBIQUET, 1823):

Lorsqu'on traite le café vert par de l'eau distillé et à froid, on obtient une liquide d'un brun jaunâtre qui filtre difficilement (...); et lorsqu'on l'évapore après filtration, elle donne, par suite de sa concentration, de petits cristaux palmés peu colorés, (...) et d'une saveur légèrement amère. (...)

⁸ siehe Fussnote 5

Toutes ces dissolutions reproduisent par refroidissement ou par évaporation, la même substance, sans quelle subisse d'autre changement que ceux de cristallisation, ils deviennent alors plus blancs, beaucoup plus allongés et comme soyeux; ils ressemblent parfaitement à de bel amiante.

Wem die Priorität der Entdeckung zukommt, darüber wird möglicherweise erst ein vertieftes Studium der Quellen entscheiden. Abschliessend sei erwähnt, dass sich der rote Faden der zeitlichen Koinzidenzen durch die ganze Kaffeingeschichte zieht. Ohne voneinander zu wissen, starteten vier Gruppen in drei Städten Versuche zur Klärung der Frage, aus welchen Elementen das Purin-Gerüst des Koffeins zusammengesetzt werde. In Tokyo und Moskau waren es Blätter oder junge Schosse des Tees und in New York Kaffeeblätter, die zur Erkenntnis führten, dass sich Pflanzen diesbezüglich von der Hefe und Tieren nicht unterscheiden. Zudem wurde vermutet (s. Abb. 1), dass 7-Methylxanthin (4) die Vorstufe von Theobromin (2) sei; Theobromin – seinerseits ein fester Begleiter des Koffeins in Tee- und Kaffeeblättern – werde in der Folge zu Koffein (1) aufmethyliert. Die Bestätigung dieses hypothetischen Biosyntheseweges geschah wiederum unabhängig und zeitgleich am Kaffee in Zürich bzw. Tee in Kyoto. Literatur hierzu sowie Einzelheiten zur Koffeinbiosynthese siehe MAZZAFERA et al. (2009).

2 VORKOMMEN

Die Bildung von Koffein und verwandten Verbindungen (Abb. 1), die gesamthaft als Purin-Alkaloide (PuA) bezeichnet werden, ist nicht auf das Pflanzenreich beschränkt. Koffein findet sich beispielsweise im Ascomyceten (Sporomycetes) *Amorisia littoralis* (MANTLE et al., 2006) oder in den Sklerotien von *Claviceps sorghicola* (BOGO und MANTLE, 2000). Es wird aber auch in der Gorgonie (Hornkoralle) *Echinomuricea splendens* (PARAMESWARAN et al., 2002) und in abgewandelter Form – ein Methyl- durch einen Diterpenrest ersetzt – in der nah verwandten *Euplexaura nuttingi* gebildet (SOREK et al., 2007). Es kann noch nicht abgeschätzt werden, wieviele Taxa des Pilz- und Tierreichs koffeinhaltig sind.

Im Pflanzenreich hingegen, das der *Homo sapiens* mit all seinen Sinnen im Laufe der Zeit gründlich «durchforstet» hat, scheint das Vorkommen der PuA auf wenige Taxa der höchstentwickeltesten (dikotylen) Blütenpflanzen begrenzt zu sein (Abb. 2a und 2b). Berichte zum Vorkommen von Koffein, die nie *lege artis* bestätigt wurden, sind hier ausgeklammert. Am Beispiel von *Citrus* (s. unten) sehen wir,

dass neue PuA-haltige Taxa dank der modernen Analytik dazu stossen. Im Folgenden erklimmen wir den «Koffeinbaum» (Abb. 2a und 2b) und pflücken aus den Gattungen jene Arten, die wegen ihrer PuA für uns Menschen von besonderer Bedeutung sind oder noch werden könnten. Weitere Angaben bzw. Abbildungen zu «Koffeinpflanzen» finden sich bei BAUMANN (1996).

2.1 Der «Koffeinbaum»

Eurosids II, Malvales, Malvaceae s.l.

Cola Schott et Endl. [Artenzahl = 125/PuA haltige ≥6], tropisches Afrika (PAN und JACOBS, 2009). *C. nitida* und *C. acuminata*, Kolanuss = Same ohne Testa (Speicherkotyledonen) wird im Alltag häufig gekaut, Koffein um 2%, Baum. Verwendung in sozio-kulturellen Zeremonien im Ursprungsgebiet (WECKERLE et al., 2010), bei uns in pharmazeutischen Stärkungsmitteln (SEITZ und KRAUS, 1992). Trotz vieler Bemühungen, ertragreiche Sorten zu züchten, bleibt die weltweite Produktion von Kola äusserst bescheiden, dies ganz im Gegensatz zu jener von Kolagetränken ...

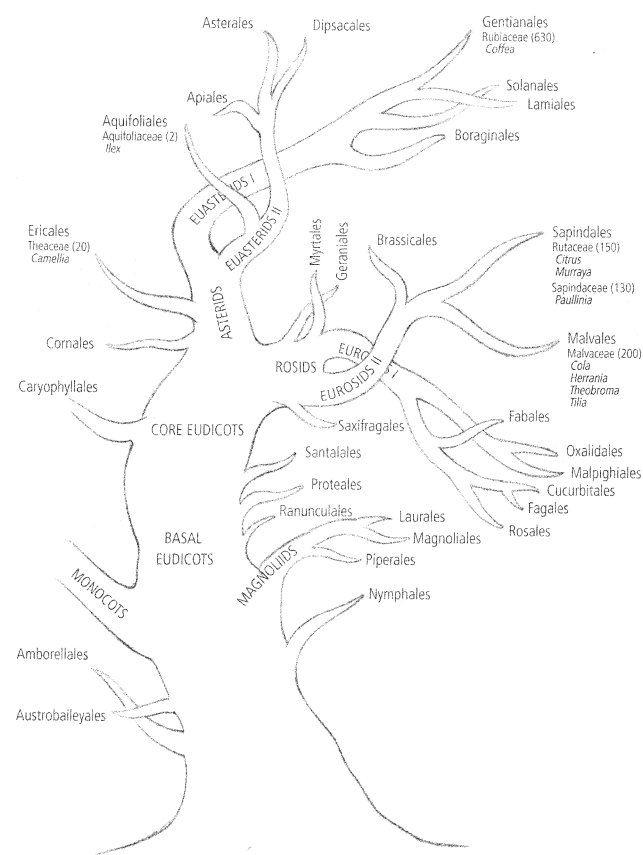


Abb. 2a. Stammbaum der Angiospermen mit Ordnungen, koffeinhaltigen Familien und Gattungen. In Klammern die Anzahl Gattungen. Illustration Beatrice Häsler, © Verlag villacoffea.

Fig. 2a. Phylogenetic tree of Angiosperms with orders, caffeine-containing families and genera. In brackets the number of genera. Illustrated by Beatrice Häsler, © Verlag villacoffea.



Abb. 2b. Der «Koffeinbaum». *Herrania* und *Murraya* wurden weggelassen. Illustration Beatrice Häslер, © Verlag villacoffea.
Fig. 2b. The «Caffeine Tree». *Herrania* and *Murraya* were omitted. Illustrated by Beatrice Häslер, © Verlag villacoffea.

Herrania Goudot [17/17], trop. Südamerika inkl. Isthmus (SCHULTES, 1958), Samen, Theacrin (s. Abb. 1), 0.2–2% der entfetteten Masse (HAMMERSTONE et al., 1994). Auffällig sind die lang ausgezogenen Kronblattzipfel. Im Ursprungsgebiet wird die säuerlich-süsse Samenpulpa gegessen bzw. aus den Samen ein Kakaogetränk zubereitet (z. B. *H. purpurea*, Bribri-Indios in Costa Rica; PITTIER, 1908). *Herrania*-Arten wären wichtig für die Kakaozüchtung, erfahren aber nicht die nötige Aufmerksamkeit und sind, gleich vielen «Wildkakaos» (s. unten), vom Aussterben bedroht.

Theobroma L. [20/20], trop. Amerika (CUATRECASAS, 1964), Samen (und Pulpa), PuA 2–3 (4.5%) der entfetteten Kakaomasse von *T. cacao* mit Theobromin als Hauptalkaloid. Das Verhältnis Theobromin/Koffein charakterisiert die Noblesse und ist tief (<3) in der edlen Unterart *cacao* (= Criollo) und hoch (bis zu 20) in *sphaerocarpum* (= Forastero) (ASAMOA und WURZIGER, 1976; SOTELO und ALVAREZ, 1991). Meist ist die Verpackung edler als die Schoko, denn der weltweite Anbau von Edelkakaos liegt unter 5 Prozent. Wie bei *Herrania* akkumulieren auch die Samen der «Wildkakaos» soweit bekannt Theacrin, jedoch meist <0.5% (HAMMERSTONE et al., 1994). Von Bedeutung ist *T. grandiflorum*, Cupuaçu, die in Brasilien wegen ihrer reichlichen und aromatischen Pulpa angebaut wird. Aus den Bohnen wird theacrinhaltige «Cupulade» hergestellt.

Tilia L. [23/≥1], nördl. Hemisphäre, gemässigt, subtrop. und trop. Klima (MUIR, 1984), Nektar, Honig, Koffein und Theophyllin (NAEF et al., 2004) sowie Theobromin (HORZIC et al., 2009). Die Blütenorgane sind auf PuA noch nicht untersucht worden.

Eurosids II, Sapindales, Rutaceae

Citrus L. [20/20], vermutlich alle «Echten Zitrusfruchtbäume» («true Citrus fruit trees»; SAMUEL et al., 2001; MABBERLEY, 2004), inkl. *Poncirus*, *Fortunella*, *Microcitrus* usw., Anthere, Pollen, Nektar und Honig (STEWART, 1985; KRETSCHMAR und BAUMANN, 1999), Koffein sowie Theophyllin, wenig Theobromin und Paraxanthin, PuA total 0.9% (Anthere) davon ca 1/3 Theophyllin, dieses PuA in *Citrus* die Vorstufe von Koffein (Alternativ-Synthese; STUTZ, 2001). Weil Koffein unabhängig auch in der Blüte von *Murraya paniculata* (L.) Jack (Orangenjasmin) entdeckt wurde, darf ein noch breiteres Vorkommen (Citreae) vermutet werden.

Eurosids II, Sapindales, Sapindaceae

Paullinia L. [194/2], Lianen, Trop. Amerika (WECKERLE und RUTISHAUSER, 2005), *P. cupana*, Guaraná, Samen, Koffein 3–5%, traditionell kultiviert und verarbeitet von den Indios im zentralen Amazonasbecken. Für die Vorratshaltung werden die leicht gerösteten Samen zerstampft, mit Wasser (und evtl. Maniok) zu einem Brei gemischt. Die Masse wird zum Stab, «bastão», oder zu kleinen Kunstwerken geformt (HENMAN, 1982). Tukane verdauen den stärkehaltigen Arillus im Kropfmagen (BAUMANN et al., 1995). *P. yoco*, die geraspelte Rinde in Wasser ausgequetscht, Koffein 0.5–2.5%, Ethnien Südkolumbiens und des Nordostens von Ecuador (SCHULTES, 1987; Weckerle et al., 2003).

Asterids, Ericales, Theaceae

Camellia L. [120–290/4], Südostasien (PRINCE, 2007; VIJAYAN et al., 2009), *C. sinensis* mit den Varietäten *sinensis* und *assamica*, China- und Assamtee unterschiedlichster Aufbereitungsarten. Blätter, 2–7% Koffein, Theobromin ca. 10x weniger, wobei bezüglich PuA ein von der Spitze zur Basis der Achse abnehmender Gradient vorhanden ist. Die Varietät *kucha* enthält hauptsächlich Theacrin (LU et al., 2009), *C. ptilophylla* ausschliesslich Theobromin, ≤5% (YANG et al., 2007). Kamelien (*C. japonica*) sind PuA-frei.

Asterids, Euasterids I, Gentianales, Rubiaceae

Coffea L. [103/14], Afrika, *C. arabica* und *C. canephora*, Arabica- und Robusta-Kaffee mit vielen Herkünften und Sorten. Samen, Koffein ca. 1.2% (Arabica), 2.4% (Robusta) oder 0.6% (Laurina = Arabica-Mutante). Die «wilden» koffeinfreien Arten enthalten u. a. sehr bittere, widerlich schmeckende Diterpen-Glykoside (PREWO et al., 1990). Kürzlich aufgefundene koffeinfreie Arabica-Pflanzen (SILVAROLLA et al., 2004) enthalten Theobromin und dienen der Züchtung von *decaffito* (MAZZAFERA et al., 2009), natürlich koffeinfreiem Kaffee. Reife Kaffee Früchte sind Nahrung für einige Säuger und Vögel, die lediglich die süsse «Pulpa» (Exo- und Mesokarp) aberdauen und deshalb im Kot Pergamino-Kaffee ausscheiden, der das beste Getränk ergeben soll. Kommerzialisiert wird jener des Fleckenmusangs, *Paradoxurus hermaphroditus*.

Asterids, Euasterids II, Aquifoliales, Aquifoliaceae

Ilex L. [400–500/6], kosmopolitisch, aber v. a. im tropischen und temperierten Asien und Amerika (CUÉNOUD et al., 2000; GALLE, 1997), *I. paraguayensis*, Maté-Tee. Blätter, Koffein um 1%. Aussergewöhnlich hohe Variabilität der PuA in dieser Spezies: koffein- oder theobrominhaltig, oder beides kombiniert, oder ganz alkaloidfrei (ZOGRAPHOS, 1998; ATHAYDE et al., 2007). Der Tee wird mit einem Saugrohr, *Bombilla*, aus z. T. kunstvollen Gefässen konsumiert. Einige wilde *Ilex*-Arten werden in Ritualen und Zeremonien verwendet, so z. B. die stark koffeinhaltige (bis über 3%) *I. guayusa* in Peru und Ekuador, oder die bezüglich ihres Alkaloid-Spektrums mit Maté vergleichbare *I. vomitoria* im Südosten der USA. Eine Häufung koffeinhaltiger Arten findet sich im «American Clade» (SELBACH-SCHNADELBACH et al., 2009) von *Ilex*.

2.2 KUMPELS UND KOMPLEXE

Die geschilderte Begrenzung des Vorkommens der PuA könnte einerseits darauf hindeuten, dass die Fähigkeit der Koffeinsynthese vor Aufspaltung dieser Gruppen (Clades), d. h. vor >94 Millionen Jahren (TANG et al., 2008) entstanden ist. Da es zur Koffeinsynthese grundsätzlich nur zwei Enzymaktivitäten braucht, könnte andererseits auch postuliert werden, dass diese Fähigkeit in den erwähnten Taxa mehrmals und unabhängig in jüngerer Zeit «erfunden» worden sei. Dem steht entgegen, dass – bildlich ausgedrückt – die Pflanze dem Koffeinmolekül, das keine biologischen Schranken kennt (s. Wirkung), Grenzen setzen muss, um sich vor «Selbstvergiftung» zu bewahren. Dazu braucht es unter anderem eine konzertierte Synthese von Alkaloid und Komplexoren (meist Chlorogensäuren oder/und Katechine), ihren Transport in die Vakuole und schliesslich die dortige Lagerung des Komplexes (MÖSLI WALDHAUSER und BAUMANN, 1996; ROGERS et al., 1999; BAUMANN, 2006; SALMONA et al., 2008).

Abschliessend können wir feststellen, dass Koffein in der Pflanze ausnahmslos von verwandten PuA in wechselnder, jedoch art- oder sortenspezifischer Konzentration begleitet

wird. Daraus ergibt sich ein typisches PuA-Muster, das in der Qualitätskontrolle von Bedeutung ist und z. B. erlaubt, die Herkunft des Koffeins in einem Soft- oder Energy-Drink zu eruieren. Neuerdings wird diese Methode durch die elegante Isotopen-Analyse stabiler Elemente am Koffein selber ergänzt (RICHLING et al., 2003). Zudem sind Koffein und seine Trabanten durchwegs mit phenolischen Verbindungen assoziiert, weniger in Salzform, wie dies Runge annahm, sondern in so genannten hydrophoben Komplexen, die durch π -Elektronen stabilisiert werden. Der Einfluss sowohl der Begleitalkaloide als auch der Komplexoren auf die Koffeinwirkung im Menschen ist nicht untersucht.

3 ANALYTIK

Heute basiert die Koffeinbestimmung hauptsächlich auf Flüssigchromatografie gekoppelt mit UV-Detektion und Dioden-Array zur Überprüfung des Spektrums (HPLC/UV/DAD). Hierzu werden vorgängig die PuA mit verdünnter Säure aus der pflanzlichen Matrix extrahiert. Der Extrakt wird in einer Kieselgur-Säule fixiert, um daraus mit einem organischen Lösungsmittel die PuA zu eluieren – eine Methode, die ausgehend von der Doping-Analytik für die Phytochemie umgesetzt wurde (FRISCHKNECHT und BAUMANN, 1980). Jüngste Fortschritte in der Massenspektrometrie (TOF-MS) erlauben heute die direkte Bestimmung von kleinsten Mengen an Koffein. So wurde kürzlich über eine praktisch berührungslose Detektion dieses PuA in der Haut nach Kaffeegenuss mittels extraktiver Elektrospray-Ionisation (EESI-QTOF-MS) berichtet (CHEN et al., 2007).

Frühgeborene Säuglinge leiden häufig unter einer Apnoe, die – ähnlich wie Asthma bei Erwachsenen – mit Theophyllin (**3**; Abb. 1) behandelt werden kann. Um den Theophyllinspiegel im Blutplasma der Neugeborenen während der Therapie zu verfolgen, wurde ein homogener Enzym-Immunoassay (EMIT[®], Syva) entwickelt. Interessanterweise methylieren sowohl Feten als auch Neugeborene Theophyllin (**3**) umgehend zu Koffein (**1**) auf, was die Entwicklung eines entsprechenden Testes für den Metaboliten nötig machte. Heute wird diese Form der Apnoe fast ausschliesslich mit Koffein behandelt und zudem das Monitoring in der kritischen Phase grundsätzlich in Frage gestellt.

Ein hitzestabiler Koffein-Antikörper aus Kameliden (LADENSON, 2006) ist seit kurzem auf dem Markt⁹. Der

Teststreifen erlaubt, den heissen Inhalt der Tasse zu überprüfen, sei es, weil Koffein gänzlich oder angesichts der vorgerückten Tageszeit gemieden werden soll. Letzteres ist häufig ein kontraproduktiver Akt, da gerade Ältere von der paradoxen Wirkung des Koffeins profitieren, was uns zum nächsten Kapitel führt.

4 KONSUM UND WIRKUNG

4.1 Die globale Produktion von Koffein

Koffein ist die am häufigsten konsumierte psychoaktive Substanz der Welt. Etwa 80% der Menschen nehmen diese Substanz zu sich, zumindest in jenen Ländern mit entsprechenden Statistiken. In der Mehrzahl der Länder ist Kaffee die wichtigste tägliche Koffeinquelle (mg Koffein/Person/Tag). Hingegen überwiegt das Tee-Koffein (aus *Camellia sinensis*) in Indien, China, im UK und in Irland. In Argentinien und Paraguay herrscht das Maté-Koffein vor. Im Allgemeinen hat Koffein aus Kakao (*Theobroma cacao*), Guaraná (*Paullinia cupana*) und Kola (*Cola nitida*) nur eine geringe Bedeutung (siehe auch Zusammenstellung in FREDHOLM et al., 1999). Das Koffein der «Energy-Drinks» bzw. «Soft-Drinks», schätzungsweise gegen 2000 t pro Jahr, stammt aus den erwähnten Quellen (z. B. durch Entkoffeinierung).

In Tab. 1 wird die global generierte Koffeinmenge anhand der Welt-Produktion PuA-haltiger Drogen und ihrem durchschnittlichen Koffeingehalt ermittelt. Über den Daumen gepeilt ergibt sich daraus eine globale *in planta* Erzeugung von 228 300 t Koffein pro Jahr oder 625 479 kg pro Tag, was 104 mg/Tag/Person bei einer Weltbevölkerung von 6 Milliarden entspricht. Nicht berücksichtigt sind einerseits die Verluste auf dem Weg von der Pflanze in den Mund und andererseits die zusätzliche Koffeingenerierung durch lokalen Anbau.

4.2 Pharmakologie und Physiologie

Koffein beeinflusst unsere Gehirnfunktionen, indem es die Adenosin-Rezeptoren A₁ and A_{2A} blockiert, falls diese im Überfluss vorhanden sind und vorgängig mit ausreichenden Konzentrationen des Agonisten Adenosin aktiviert wurden. Die A₁-Rezeptoren sind hauptsächlich an den Nervenendigungen lokalisiert, wo der natürliche Ligand Adenosin die Freisetzung von stimulierenden Überträgern hemmt. A_{2A}-Rezeptoren sind am häufigsten in den basalen Ganglien anzutreffen, wo sie zusammen mit Dopamin-D₂-Re-

⁹ <http://www.discovertesting.com>

Tab. 1. Jährliche (1998–2000) globale Produktion koffeinhaltiger Rohstoffe gemäss FAO-Statistik (2003).

Tab. 1. Annual (1998–2000) global production of caffeine-containing commodities based on FAO statistics (2003).

Quelle	Globale Produktion t (x 10 ⁶)	[Koffein] % (Ø)	Total Koffein t (x 10 ³)
Coffee	6.7	1.5	100.5
Tea	2.8	4.0	112
Maté	1.0	1.0	10
Cocoa	2.9	0.2	5.8
Summe	13.4	(1.7)	228.3

zeptoren im Striatum exprimiert werden, mit diesen Heterodimere bilden können und damit die D₂-Funktion hemmen. Deshalb führt die Blockierung des A_{2A}-Rezeptors, etwa mit Koffein, zu Wirkungen, als wären D₂-Rezeptoren stimuliert worden. Dieser Antagonismus zwischen den beiden Rezeptoren erklärt zum Teil die inverse Beziehung zwischen Koffeinkonsum und Erkrankung an Parkinson und ist Ausgangspunkt für die Entwicklung von wirksamen A_{2A}-Antagonisten zur Behandlung der Schüttellähmung (SALMI et al., 2005).

In gleicher Weise sind heute Koffein-Analoga aktuell in der Erforschung von Morbus Alzheimer, Asthma, Krebs und Diabetes sowie für die Entwicklung entsprechender Therapeutika (DALY, 2007).

Koffein – vereinfacht zusammengefasst – stimuliert das Zentralnervensystem und hat deshalb einen positiven Einfluss auf das Allgemeinbefinden und den Gemütszustand, was die oben angedeutete paradoxe Wirkung von Koffein z. B. bei Einschlafschwierigkeiten erklären mag. Wahrnehmungsvermögen und geistige Präsenz werden signifikant verbessert, potenzielle Irrtümer werden rascher erkannt, die Suizidrate wird gesenkt, und im Sport werden Kraft und Ausdauer erhöht. Die Koffeineffekte auf Eingeweide und Blutgefässe sind folgende: Die Kontraktionskraft des Herzmuskels ist erhöht, die glatten Muskeln der Gefässe (abgesehen von jenen im Gehirn) und der Bronchien werden entspannt, die Lipolyse wird verstärkt, Diurese wie auch Blutdruck und Herzfrequenz in nichtgewöhnten Personen sind erhöht. Koffein wird im gastro-intestinalen Trakt rasch aufgenommen und Plasma-Peak-Werte werden innerhalb von 15 bis 120 Min. erreicht je nach Art der Einnahme. Koffein verteilt sich frei im Körperwasser und seine Konzentration in einem Gewebe ist proportional dem Wassergehalt. Wegen seiner zweifachen, nämlich hydro- sowie lipophilen Natur dringt es durch alle biologischen Schranken und findet sich im Speichel, Sperma, Föten und in der Muttermilch. Die durchschnittliche Halbwertszeit von

Koffein im Plasma und Speichel beträgt 4–6 h. Sie ist in rauchenden Personen um ca. 50% verkürzt und in Schwangeren während des dritten Trimesters auf 18–20 h erhöht. In Neugeborenen liegt sie bei 65 bis 105 h. Weitere Angaben und Literatur zur Koffeinwirkung siehe BAUMANN und SEITZ (1992), BAUMANN (2005).

Theacrin, wegen seiner Entdeckung (in Spuren) im jungen Spross der Teepflanze so genannt, ist, wie oben erwähnt, ein markanter Bestandteil von weiteren «Koffeinpflanzen» und pharmakologisch noch wenig untersucht. Es soll eine sedative Wirkung haben.

5 AUSBLICK

Der Weltbedarf an Koffein (Energy-Drinks, Medikamente) bzw. koffeinhaltigen Genussmitteln (s. Tab. 1) ist riesig. Die Ressourcen sind wegen des anthropogenen Klimawandels gefährdet. Einige Verarbeiter koffeinhaltiger Pflanzenprodukte engagieren sich bereits stark in Züchtung sowie Anbau, und es ist zu hoffen, dass sich weitere Firmen anschliessen, wobei der partnerschaftliche Umgang mit den Produzenten an der Basis entscheidend sein wird. Ohne diesen wird es keine Nachhaltigkeit geben, und die Praxis von *slash-and-burn* wird global verheerende Auswirkungen auf Mensch und Umwelt haben.

Die Gene der Koffeinbiosynthese sind kloniert und dem Design einer Gentech-Kaffeepflanze steht nichts im Wege. Eine hektische Zivilisation verträgt sich schlecht mit Koffein, liebt aber trotzdem den aromatischen (und gesunden) Cocktail, weshalb in unseren Breitengraden der Konsum von technisch entkoffeiniertem Kaffee, *decaf*, zunimmt. Die schlechte Akzeptanz von koffeinfreiem GM-Kaffee ist vorauszusehen und mag mit einer tiefgründigen Affinität des *Homo sapiens* zu «**seinen Pflanzen**» (s. unten) zu tun haben. Zurzeit wird der von Natur aus koffeinfreie Kaffee, *decaffito*, für den Anbau in der Plantage optimiert, *notabene* durch konventionelle Züchtung (MAZZAFERA et al., 2009).

Dieses Bestreben steht im Kontrast zu den mehr oder weniger künstlichen Energy-Drinks, die ein gebildeter Gaumen nicht verträgt. Hier geht es um «rohes» **Koffein** ohne nennenswerte Matrix (s. unten), dessen Konzentration seit einem Husarenstreich im Jahre 1994 bei gesetzlich erlaubten 320 mg/l liegt. Der Dosenaufruck verrät, dass dieses «Speziallebensmittel» nicht mit Alkohol kombiniert werden soll, eine Warnung vornehmlich an Jugendliche, welche die Hersteller, nicht aber das BAG entlastet. Nicht genug! Neuerdings werden vom BAG so genannte «Energy Shots» zugelassen, die in kleinsten Flüssigkeitsvolumina beträchtliche Koffeinmengen enthalten. Die Konzentration liegt bei 6 g/l! Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) empfiehlt, das Inverkehrbringen von solchen Produkten zu untersagen, weil die Verbraucher bei dieser Form der Koffeinzufuhr die Wirkungsstärke nicht beurteilen können. Beim Konsum von Kaffee, Kakao, Kola, Tee, Maté und Guaraná bewahrt uns die gerbstoffreiche Pflanzenmatrix (s. «2.2 Kumpels und Komplexe») vor dem Übermass. Fehlt diese, so muss über die Koffeinkonzentration, d. h. die zu trinkende Flüssigkeitsmenge, dem Risiko einer Überdosierung gesetzlich begegnet werden. Unseren Vorfahren wurde das Koffein in die afrikanische Wiege gelegt und half jenen mit den richtigen Allelen (Polymorphismus der Adenosin-Rezeptoren), die schnelle und adäquate Entscheidung in einer Gefahrensituation zu treffen. Da seither der Selektionsdruck abgenommen hat, steigt möglicherweise die Zahl der Koffein-Sensitiven in der Population. Einem solchen Polymorphismus begegnen wir z. B. im A_{2A}-Rezeptor-Gen 1976T > C, bei welchem an der Stelle 1976 (Nummer der Nukleotidbase) Thymin durch Cytosin ersetzt ist. Menschen mit dieser Variante reagieren bereits nach moderatem Koffeingenuss mit Angst, Panik und Aggression (ALSENE et al., 2003). Die Delinquenz Jugendlicher unter dem kombinierten Einfluss von Alkohol, Unmengen von Koffein und weiteren Stoffen sollte auch in dieser Hinsicht verfolgt werden.

Der *Homo sapiens* hat sehr wahrscheinlich schon in seinen Anfängen die mit dem Energiestoffwechsel (ATP) des Gehirns gekoppelte Rezeptoren-Aktivität moduliert, sei es eben mit Koffein oder anderen, das Zentralnervensystem stimulierenden Pflanzenstoffen. Eindeutig ist, dass später die Hochkulturen davon Gebrauch machten. Nicht nur die Hirnleistung, sondern auch die Reparatur von Hirnschädigungen wird durch Koffein positiv beeinflusst. Phytochemie und Ethnopharmakologie fördern das zutage, was seit Urzeiten tradiert wird. Was wäre der Mensch heute, hätte er sich nicht so intensiv mit **allen** Pflanzen auseinandergesetzt? Es ist zu hoffen, dass diese archaische Verbundenheit bestehen bleibe.

6 LITERATUR

- ALSENE, K., DECKERT, J., SAND, P. & DE WIT, H. 2003. Association between A(2a) receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 28, 1694–1702.
- ANFT, B. 1937. Friedlieb Ferdinand Runge, sein Leben und sein Werk. Abhandlungen zur Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften, Heft 23. P. DIEPGEN, J. RUSKA, J. SCHUSTER & W. ARTELT eds, pp. 208. Dr. Emil Ebering, Berlin.
- ASAMOA, Y. & WURZIGER, J. 1976. Coffeingehalt in Kakaobohnen. *Gordian* 76, 138–139.
- ATHAYDE, M. L., COELHO, G. C. & SCHENKEL, E. P. 2007. Populational diversity on methylxanthines content of maté (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae). *Latin American Journal of Pharmacy* 2, 275–279.
- BAUMANN, T.W. & SEITZ, R. 1992. *Coffea*. In: «Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis», Vol. 4, Drogen A–D, R. HÄNSEL, K. KELLER & H. RIMPLER eds, pp. 926–940. Springer-Verlag, Berlin.
- BAUMANN, T.W., SCHULTHESS, B. H. & HÄNNI, K. 1995. Guaraná (*Paullinia cupana*) rewards seed dispersers without intoxicating them by caffeine. *Phytochemistry* 39, 1063–1070.
- BAUMANN, T.W. 1996. Coffein. *Botanica Helvetica* 106, 127–158.
- BAUMANN, T.W. 2005. Physiologische und pharmakologische Eigenschaften von Röstkaffee. In: «Kaffee – Die Zukunft», J.B. ROTHFOS & H. LANGE eds., pp. 206–223. Behr's Verlag, Hamburg, 367 pp.
- BAUMANN, T.W. 2006. Some thoughts on the physiology of caffeine in coffee – and a glimpse of metabolite profiling. *Braz. J. Plant Physiol.* 18, 243–251.
- BOGO, A. & MANTLE, P.G. 2000. Caffeine: also a fungal metabolite. *Phytochemistry* 54, 937–939.
- CHEN, H., YANG, S., WORTMANN, A. & ZENOBI, R. 2007. Neutral desorption sampling of living objects for rapid analysis by extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Angewandte Chemie* 46, 7591–7594.
- CUATRECASAS, J. 1964. Cacao and its allies. A taxonomic revision of the genus *Theobroma*. *Contrib. U.S. National Herb.*, 35, 379–614.
- CUÉNOUD, P., MARTINEZ, M.A.D., LOIZEAU, P.A., SPICHIGER, R., ANDREWS, S. & MANEN, J.F. 2000. Molecular phylogeny and biogeography of the genus *Ilex* L. (Aquifoliaceae). *Ann. Bot.* 85, 111–122.

- DALY, J.W. 2007. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell. Mol. Life Sci.* 64, 2153–2169.
- ENGELHARDT, D. VON, 2003. Lorenz Oken und das Wartburgfest 1817 mit einem Abdruck des konfiszierten Heftes 195 der *Isis*. *NMT Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin* 11, 1–12.
- FREDHOLM, B.B., BÄTTIG, K., HOLMEN, J., NEHLIG, A. & ZVARTAU, E.E. 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Reviews* 51, 83–133.
- FRISCHKNECHT, P. M. & BAUMANN, T. W. 1980. The pattern of purine alkaloid formation in suspension cultures of *Coffea arabica*. *Planta Medica*, 40, 245–249.
- GALLE, F.C. 1997. *Hollies. The Genus Ilex*. Timber Press, Portland Oregon, 573 pp.
- GIESE, J.E.F. 1820. Kaffee-stoff und Salzgehalt des Quassia-Extracts. *Scherers allg. nord. Annalen der Chemie*, 4, 240–241.
- HAMMERSTONE, J. F., ROMANCZYK, JR. L. J. & AITKEN, W. M. 1994. Purine alkaloid distribution within *Herrania* and *Theobroma*. *Phytochemistry* 35, 1237–1240.
- HENMAN, A.R., 1982. Guaraná (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*): Ecological and social perspectives on an economic plant of the central Amazon basin. *J. Ethnopharmacol.* 6, 311–338.
- HORZIC, D., KOMES, D., BELSCAK, A., GANIC, K. K., IVEKOVIC, D. & KARLOVIC, D. 2009. The composition of polyphenols and methylxanthines in teas and herbal infusions. *Food Chemistry*, 115, 441–448.
- KRETSCHMAR, J.A. & BAUMANN, T.W. 1999. Caffeine in *Citrus* flowers. *Phytochemistry* 52, 19–23.
- KUHN-SCHNYDER, E. 1980. Lorenz Oken (1779–1851). Erster Rektor der Universität Zürich. Verlag Hans Rohr, Zürich, 69 pp.
- LADENSON, R.C., CRIMMINS, D.L., LANDT, Y. & LADENSON, J.H. 2006. Isolation and characterization of a thermally stable recombinant anti-caffeine heavy-chain antibody fragment. *Anal. Chem.* 78, 4501–4508.
- LU, J. L., WANG, D. M., SHI, X. G., YANG, D. P., ZHENG, X.Y. & YE, C. X. 2009. Determination of purine alkaloids and catechins in different parts of *Camellia assamica* var. *kucha* by HPLC-DAD/ESI-MS/MS. *J. Sci. Food Agric.* 89, 2024–2029.
- MABBERLEY, D.J. 2004. *Citrus* (Rutaceae): A review of recent advances in etymology, systematics and medical applications. *Blumea* 49, 481–498.
- MANTLE, P. G., HAWKSWORTH, D. L., PAZOUTOVA, S., COLLINSON, L. M. & RASSING, B. R. 2006. *Amorisia littoralis* gen. sp. nov., a new genus and species name for the scorpinone and caffeine-producing hyphomycete from the littoral zone in The Bahamas. *Mycological Research*, 110, 1371–1378.
- MAZZAFERA, P., BAUMANN, T.W., SHIMIZU, M.M. & SILVARELLA, M.B. 2009. *Decaf* and the steepchase towards *decaffito* – the coffee from caffeine-free Arabica plants. *Tropical Plant Biology*, 2, 263–276.
- MÖSLI WALDHAUSER, S. S. & BAUMANN, T. W. 1996. Compartmentation of caffeine and related purine alkaloids depends exclusively on the physical chemistry of their vacuolar complex formation with chlorogenic acids. *Phytochemistry* 42, 985–996.
- MUIR, N. 1984. A survey of the genus *Tilia*. *The Plantsman*, 5, 206–242.
- NAEF, R., JAQUIER, A., VELLUZ, A. & BACHOFEN, B. 2004. From the linden flower to linden honey – Volatile constituents of linden nectar, the extract of bee-stomach and ripe honey. *Chemistry & Biodiversity*, 1, 1870–1879.
- OKEN, L. 1820. Rezension zu Runges *Neueste phytochemische Entdeckungen*. *Isis*, Sp. 334–336.
- PAN, A.D. & JACOBS, B.F. 2009. The earliest record of the genus *Cola* (Malvaceae *sensu lato*: Sterculioideae) from the Late Oligocene (28–27 Ma) of Ethiopia and leaf characteristics within the genus. *Plant Systematics and Evolution*, 283, 247–262.
- PARAMESWARAN, P. S., NAIK, C. G., GOVENKAR, M. & HEGDE, V. R. 2002. Secondary metabolites from the Gorgonian *Echinomuriceae* [Echinomuricea] *splendens* Thomson and Simson. *Indian Journal of Chemistry, Section B*, 41, 1093–1096.
- PELLETIER, J. 1826. Note sur la caféine, Lue à l'Académie royale de médecine. *Journal de Pharmacie*, 12^e Année, N^o V, 229–233.
- PITTIER, H. 1908. *Ensayo sobre las plantas usuales de Costa Rica*. H.L. & J.B. McQueen, Inc., Washington, D.C.
- PREWO, R., GUGGISBERG, A., LORENZI-RIATSCH, A., BAUMANN, T.W. & WETTSTEIN-BÄTTIG, M. 1990. Crystal structure of mozambioside, a diterpene glycoside of *Coffea pseudozanguebariae*. *Phytochemistry* 29, 990–992.
- PRINCE, L.M. 2007. A brief nomenclatural review of the genera and tribes in Theaceae. *Aliso* 24, 105–121.
- RICHLING, E., HOHN, C., WECKERLE, B., HECKEL, F. & SCHREIER, P. 2003. Authentication analysis of caffeine-containing foods via elemental analysis combustion/pyrolysis isotope ratio mass spectrometry (EA-C/P-IRMS). *Eur. Food Res. Technol.* 216, 544–548.
- ROBIQUET, P.-J. 1823. Café. In: «Dictionnaire technologique ou nouveau dictionnaire universel des arts et métiers», 4, pp. 50–61. Thomine et Fortic, Paris.
- ROGERS, W.J., MICHAUX, S., BASTIN, M. & BUCHELI, P. 1999. Changes to the content of sugars, sugar alcohols, myo-inositol,

- carboxylic acids and inorganic anions in developing grains from different varieties of Robusta (*Coffea canephora*) and Arabica (*C. arabica*) coffees. *Plant Science* 149, 115–123.
- RUNGE, F.F. 1820. Neueste phytochemische Entdeckungen zur Begründung einer wissenschaftlichen Phytochemie. Erste Lieferung. Reimer, Berlin, 204 pp.
- RUNGE, F.F. 1821. Neueste phytochemische Entdeckungen zur Begründung einer wissenschaftlichen Phytochemie. Zweite Lieferung. Reimer, Berlin, 264 pp.
- RUNGE, F.F. 1866/7. Hauswirthschaftliche Briefe, 1. – 3. Dutzend. G.A. König's Verlag, Berlin, 153 pp. Reprint 1988, mit e. Nachv. von Heinz H. Bussemas u. Günther Harsch. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- SALMONA, J., DUSSERT, S., DESCROIX, F., DE KOCHCO, A., BERTRAND, B. & JOËT, T. 2008. Deciphering transcriptional networks that govern *Coffea arabica* seed development using combined cDNA array and real-time RT-PCR approaches. *Plant Mol. Biol.* 66, 105–124.
- SALMI, P., CHERGUI, K. & FREDHOLM, B.B. 2005. Adenosine-dopamine interactions revealed in knockout mice. *J. Molec. Neurosci.* 26, 239–244.
- SAMUEL, R., EHRENDORFER, F., CHASE, M. W. & GREGER, H. 2001. Phylogenetic analyses of Aurantioideae (Rutaceae) based on non-coding plastid DNA sequences and phytochemical features. *Plant Biology* 3, 77–87.
- SCHULTES, R.E. 1958. A synopsis of the genus *Herrania*. *Journal Arnold Arboretum*, 39, 216–295.
- SCHULTES, R.E. 1987. A caffeine drink prepared from the bark. *Econ. Botany* 41, 526–527.
- SEITZ, R. & KRAUS, L. 1992. *Cola*. In: «Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis», Vol. 4, Drogen A–D, R. Hänsel, K. Keller & H. Rimpler eds, pp. 940–946. Springer-Verlag, Berlin.
- SELBACH-SCHNADELBACH, A., SMITH CAVALLI, S., MANEN, J.-F., COELHO, G.C., DE SOUZA-CHIES, T. T. 2009. New information for *Ilex* phylogenetics based on the plastid *psbA-trnH* intergenic spacer (Aquifoliaceae). *Bot. J. Linnean Soc.* 159, 182–193.
- SILVAROLLA, M. B., MAZZAFERA, P. & FAZUOLI, L. C. 2004. A naturally decaffeinated arabica coffee. *Nature* 429, 826.
- SOREK, H., RUDI, A., BENAYAHU, Y., BEN-CALIFA, N., NEUMANN, D. & KASHMAN, Y. 2007. Nuttingins A-F and malonganenones D-H, tetraprenylated alkaloids from the Tanzanian gorgonian *Euplexaura nuttingi*. *Journal of Natural Products*, 70, 1104–1109.
- SOTELO, A. & ALVAREZ, R.G. 1991. Chemical composition of wild *Theobroma* species and their comparison to the cacao bean. *J. Agric. Food Chem.*, 39, 1940–1943.
- STEWART, I. 1985. Identification of caffeine in citrus flowers and leaves. *J. Agric. Food Chem.*, 33, 1163–1165.
- STUTZ, M.A. 2001. Purinalkaloide in Blüten: Zeitliche und räumliche Allokation; Aspekte der Biosynthese. Master Thesis, Universität Zürich, 38 pp.
- TANG, H., BOWERS, J.E., WANG, X., MING, R., ALAM, M. & PATTERSON, A.H. 2008. Synteny and collinearity in plant genomes. *Science* 320, 486–488.
- VIJAYAN, K., ZHANG, W.-J. & TSOU, C.-H. 2009. Molecular taxonomy of *Camellia* (Theaceae) inferred from nrITS sequences. *Am. J. Bot.* 96, 1348–1360.
- WECKERLE, C. S., STUTZ, M. A. & BAUMANN, T. W. 2003. Purine alkaloids in *Paullinia*. *Phytochemistry* 64, 735–742.
- WECKERLE, C.S. & RUTISHAUSER, R. 2005. Gynoecium, fruit and seed structure of Paullinieae (Sapindaceae). *Bot. J. Linnean Soc.* 147, 159–189.
- WECKERLE, C.S., TIMBUL, V. & BLUMENSHINE, P.M., 2010. Medicinal, stimulant and ritual plant use: An ethnobotany of caffeine-containing plants. In: «Plants, Health and Healing: On the Interface of Ethnobotany and Medical Anthropology», E. HSU & S. HARRIS eds, pp. 262–301. Berghahn Books, Oxford.
- YANG, X.R., YE, C.X., XU, J.K. & JIANG, Y.M. 2007. Simultaneous analysis of purine alkaloids and catechins in *Camellia sinensis*, *Camellia ptilophylla* and *Camellia assamica* var. *kucha* by HPLC. *Food Chemistry* 100, 1132–1136.
- ZITTEL, M. 2001. Lorenz Oken und Goethe – die Geschichte einer heillosen Beziehung. In: «Lorenz Oken (1779–1851): Ein politischer Naturphilosoph», O. BREIDBACH, H.-J. FLIEDNER & K. RIES eds, pp. 149–182. Hermann Böhlau Nachfolger, Weimar, 278 pp.
- ZOGRAPHOS, V. 1998. Purinalkaloide in der Gattung *Ilex* – Eine taxonomische Hilfe? Master Thesis, Universität Zürich, 55 pp.