

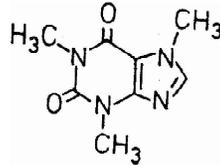
Coffein

Synonym:

1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxapurin

Chemische Formel:

$C_8H_{10}N_4O_2$



Beschaffenheit:

1-3-7-Trimethylxanthin, weiß-kristallines, geruchloses Pulver von bitterem Geschmack, löslich in Wasser, Ethanol, Aceton, Chloroform; leicht löslich in Pyrrol, Tetrahydrofuran. Seine Lösungen reagieren neutral und schmecken schwach bitter.

Molekulargewicht: 194,19

Schmelzpunkt: 238°C, sublimiert bei 78°C

Vorkommen:

Kaffeestrauch (*Coffea arabica* und andere Arten), in Abessinien einheimisch; wird überall in den Tropen kultiviert und enthält in den Samen („Kaffeebohnen“) durchschnittlich 1-2% Coffein. Teestrauch (*Thea sinensis*), in Ostasien einheimisch, enthält in den Blättern ca. 2-5% der Purinbase; im brasilianischen Mate, von *Hex paraguariensis*, finden sich ähnliche Mengen.

Cola-acuminata, in Afrika einheimisch, enthält in den Samen („Kokantisse“) ca. 2% Coffein. *Theobroma Paullinia sorbilis*, Guaranapaste, Brasilien.

Präparate:

Coffeinum Compretten, Cascan

Percoffedrinol N Tabletten, Passauer

Verwendung:

- Als Genußmittel: Trinken von Kaffee, Tee, Coca-Cola. Eine Tasse Kaffee enthält je nach Stärke der Zubereitung 50,100 bis 150 mg Coffein; eine Tasse Tee durchschnittlich 50 mg Coffein. In dem Erfrischungsgetränk „Coca-Cola“ finden sich ca. 25 mg in der 200-ml-Flasche.
- Als Rauschmittel: Von Jugendlichen werden Mokka, Tee, Coca-Cola sowie Stärkungsmittel, wie Aktivana, gespritzt, 50 bis 70 g Pulverkaffee gegessen.
- Zur therapeutischen Anwendung: Bei Herz- und Kreislaufstörungen.
Bei Hirndurchblutungsstörungen: Hier müssen zwei verschiedene Indikationsgebiete unterschieden werden.
 1. Die therapeutische Anwendung der zerebral vaskulär tonussteigernden Wirkung bei akut auftretenden, auf Vasodilatation und verstärkter Pulsation beruhenden Kopfschmerzen, vor allem im Schmerzstadium der Migräne. Hier wird Coffein vorwiegend in Kombination mit einem weiteren zerebral konstriktorisch wirkenden Pharmakon verwendet (z.B. Cafergot, 0,1 g Coffein + 1 mg Ergotamintartrat). Möglicherweise ist diese Wirkungskomponente des Coffeins neben der zentral erregenden Wirkung für den Kombinationseffekt von Coffein in analgetischen Mischungen von Bedeutung.
 2. Die therapeutische Nutzung der Rückwirkung einer Steigerung der Herzauswurfleistung auf die Hirndurchblutung bei Vorliegen einer Zerebralsklerose mit weitgehendem Verlust einer autoregulativen Durchblutungsanpassung. Coffein ist daher in zahlreichen geriatrischen Kombinationspräparaten enthalten, wobei die zentral erregenden Wirkungen eine zusätzliche therapeutische Funktion bei der Behebung von durchblutungsbedingten Konzentrations- und Gedächtnisschwächen zukommt.

Wirkungscharakter/Stoffwechselverhalten:

Coffein wird im Gastrointestinaltrakt und parenteral rasch resorbiert, in alle Gewebe verteilt und verschieden stark (ca. 60%) an Proteine gebunden. Es wird im Organismus teilweise demethyliert und oxydiert und schließlich entweder als Monomethylxanthine oder als Methylharnsäure ausgeschieden. Nur etwa 10% werden, renal unverändert eliminiert.

Coffein greift in mehrere molekulare Zellvorgänge ein: Es hat eine adenosinantagonistische Wirkung durch kompetitive Hemmung adenosinerner Rezeptoren, die vor allem im Gehirn bei der Einregulierung der Durchblutung und als Hemmstoffe der Freisetzung erregender Transmitter, ferner in der Autoregulation der Herzdurchblutung sowie bei der Steuerung der peripheren Noradrenalinfreisetzung (Hemmung) und der hormonsensitiven Lipase (Hemmung) eine Rolle spielen. Coffein hemmt in hohen Konzentrationen die für den Abbau von cAMP verantwortliche intrazelluläre Phosphodiesterase. Es hat indirekte und direkte Wirkungen auf den transmembralen Ca-Ioneneinstrom und die Freisetzung aus bzw. Rückbindung von Ca-Ionen in intrazelluläre Speicher.

Bei den erregenden Wirkungen auf das Zentralnervensystem sind zunächst die Rindengebiete, erst bei höherer Dosierung die Medulla oblongata, bei toxischen Dosen das Rückenmark betroffen. 1-2 Tassen Mokka-Kaffee, 1–1,5 Tassen Tee oder 1–1,5 l Coca-Cola führen zu einer deutlichen Beeinflussung psychischer Grundfunktionen wie Antrieb und Stimmung. Die Willkürmotorik ist gesteigert, das psychische Tempo ist beschleunigt, die Reaktionszeiten verkürzt (Assoziationsbahnung). Die Stimmungslage kann bei lebhafter psychomotorischer Resonanz (gesteigerte Atmung) bis zu ausgesprochener Euphorie angehoben werden. Der Lernprozeß ist erleichtert. Intensität und Dauer der Wirkungen hängen erstens von der Ausgangslage ab; sie sind bei Ermüdung und Schläfrigkeit stärker ausgeprägt (Antiermüdungs- bzw. antihypnotischer Effekt), können jedoch bei starker Ausgangserregung des ZNS kaum nachgewiesen werden. Die Wirkungen sind zweitens toleranzabhängig und treten bei täglicher Mehrfachbelastung wesentlich schwächer als bei gelegentlicher Zufuhr auf. Medulläre Wirkungen werden bei Coffein vor allem nach parenteraler Darreichung (0,15-0,25 g) beobachtet und führen zur Stimulierung des Atemzentrums, der pressorischen Kreislaufzentren und der Vaguskerne, wobei die Reizschwelle gegenüber CO₂ bzw. intrazellulären H-Ionen herabgesetzt wird. Die Wirkung ist besonders stark bei Schädigung des Atemzentrums und unter der atemdepressiven Wirkung von Opiaten ausgeprägt. Rückenmarkswirkungen treten nur nach hohen Dosen (5-10 g) auf.

Coffein wirkt auf das Herz positiv ino-, chrono- und dromotrop, wobei die positiv inotrope Wirkung auch von Stoffwechselwirkungen (Lipolyse, Glycogenolyse und Ansteigen des myokardialen Glucose-6-Phosphat-Gehaltes) begleitet wird. Es hat relaxierende Wirkungen auf die glatte Muskulatur der Gefäße und Bronchien (im Gegensatz zur Wirkung im Bereich anderer Gefäßgebiete erhöht Coffein den zerebralen Gefäßwiderstand). Der Konsum von mehr als 6 Tassen Kaffee am Tag erhöht das Risiko, an koronarer Herzerkrankung zu sterben. Diuretische Effekte sowie erregende Wirkungen auf verschiedene Sekretionsvorgänge (HCL-Sekretion im Magen, Katecholaminfreisetzung aus der Nebenniere).

Es gibt Hinweise darauf, daß ein Coffeingenuß von über 600 mg/Tag bei Schwangeren zu einer Erhöhung der Abort- und Frühgeburtsrate führt. Eine übermäßige Coffeinaufnahme während der Schwangerschaft kann beim Fetus auch zu einer Wachstumsretardierung führen und damit zu einem erniedrigten Geburtsgewicht, auch wenn am Termin entbunden wird.

Im Tierversuch konnte eine schwach teratogene Wirkung sehr hoher Coffeindosen nachgewiesen werden. Schon mäßige Coffeinemengen können Phobien und Panikzustände bei Patienten mit derartigen Leiden auslösen oder verstärken.

Toxizität:

TDL₀ intravenös Mensch: 7 mg/kg

LDL₀ intravenös Frau: 57 mg/kg

LDL₀ oral Mensch: 192 mg/kg > [RTECS]

LDL₀ oral Kind: 320 mg/kg

DL: 60 mg/kg KG i. v., oral ab 1 g.

Symptome und klinische Befunde:*Bei akuter Intoxikation:*

Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Unruhe, Angst, Zittern, Dyspnoe, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Hypertonie, Polyurie, Albuminurie, Hämaturie. Bei höherer Dosierung: Starke Erregung, Halluzinationen, Verwirrtheit, Photophobie, Muskelzittern, Koordinationsstörungen, epileptiforme Krämpfe, Lähmungen, Hyperthermie, Schock, Tachypnoe, Dyspnoe, Allergie, Herz- und Kreislaufversagen, Atemlähmung.

Bei chronischer Intoxikation:

Ruhe- und Schlaflosigkeit, Tachykardie, Extrasystolie. Bei chronischem Missbrauch koffeinhaltiger Getränke oder Arzneimittel (Coffeinismus) kann eine Abhängigkeit mit milden Entzugserscheinungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Gereiztheit, Depression) auftreten.

Nachweis:

Qualitative Nachweise:

Murexid-Reaktion, Mikrokristalltests

Quantitative Nachweise:

PC, DC, GC, HPLC, UV-Absorption, IR-Absorption, Massenspektroskopie, NMR-Spektrum

Therapie:*Akut:*

Giftentfernung (Medizinalkohol 10 g oral)

Bei Erregung, Krämpfen: Diazepam oder Doxepin.

Eventuell künstliche Beatmung

Schockprophylaxe, Plasma (expander)

Monitorkontrolle (EKG)

Chronisch:

Abtup absetzen, ausschlafen lassen, bei Depression Verhaltenstherapie (beschäftigen), physikalische Therapie, Gymnastik.

Besonderheiten:

Nur in extremen Fällen ist eine ärztliche Betreuung bzw. Aufklärung nötig.

Literatur:

- ALDRIGE A., ARANDA J.V., NEIMS, A.H.: Caffeine metabolism in the newborn. *Clin. Pharm. Ther.*, 25, 447-45 (1979)
- ALSTOTT, A.L., MILLER A.J., FORNEY, R.B.: Report of a human fatality due to caffeine. *J. For. Sci.*, 18, 135-137 (1973)
- AXELROD J., REICHENTHAL J.: The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological material. *Pharm. Exp. Ther.*, 107, 519-523 (1953)
- BAILEY, D.G., DAVIS H.L., JOHNSON G.E.: Improved theophylline serum analysis by an appropriate internal standard for gas chromatography. *J. Chrom.*, 121, 263-268 (1976)
- BASELT, R.C.: Unpublished results (1980)
- BLANCHARD J., MOHAMMADI J.D., CONRAD, K.A.: Improved liquid-chromatographic determination of caffeine in plasma. *Clin. Chem.*, 26, 1351-1354 (1980)
- BORKOWSKI T.: Personal Communications (1972)
- CATTANACH B.M.: Genetical effects of caffeine in mice. *Z. Vererbungsl.* 93, 215-219 (1961)
- CORNISH H.H., CHRISTMAN A.A.: A study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man. *Biol. Chem.*, 228, 315-323 (1957)
- DI MAIO, V.J.M., GARRIOTT, J.C.: Lethal caffeine poisoning in a child. *For. Sci.*, 3, 275-278 (1974)
- DRIESBACH R.H., PFEIFFER C.: Caffeine-withdrawal headache. *J. Lab. Clin. Med.* 28, 1212-1218 (1943)
- Editorial: An allergen of coffee, castor bean and oranges. *Food Cosmet. Toxicol.* 1, 262-263 (1963)
- Editorial: Herzinfarkt unter Kaffeetrinken häufiger. *Dtsch. Ärztebl.* 70, 473-475 (1973)
- EICHLER O., mit Beiträgen von Ammon, H.P.T., Estler, C.J., Füllgraff, G., Mitznegg, P., Schmid, E., Strubelt, O., Viethum, O.G.: Kaffee und Coffein. 2. Aufl., Springer 1976

- GRUSZ-HARDAY, E.: Personal communication (1973)
- HEIM, F., AMMON, H.P.T.: Coffein und andere Methylxanthine. Schattauer, Stuttgart 1969
- IPPEN, H., KÖHNE, K.: Perkutane Coffeinvergiftung. Dtsch. med. Wschr., 102, 1851 (1977)
- JOKELA, S., VARTIANEN, A.: Caffeine poisoning. Acta Pharm. Tox., 15, 331-334 (1959)
- KLATSKY, A.L., FRIEDMAN, G.D., SIEGELAUB, A.B.: Coffee drinking prior to acute myocardial infarction. Results from the Kaiser-permanente epidemiologic study of myocardial infarction. J. Am. Med. Assoc. 226, 540-543 (1973)
- KULKARNI, P.B., DORAND, R.D.: Caffeine toxicity in a neonate. Pediat., 64, 254-255 (1979)
- L'VYTON, L.L., GREENE, F.C., CORSE, J.W., PANZANI, R.: Pure chlorogenic acid not allergenic in atopy to green coffee a specific protein probably is involved. Nature (London) 203, 188-189 (1964)
- LYON, M.F., PHILLIPS, R.J.S., SEARLE, A.G.: A test for mutagenicity of caffeine in mice. Z. Vererbungsl. 93,7-13 (1962)
- MCGEE, M.B.: Caffeine poisoning in a 10 year old female. J. For. Sci., 25,29-32 (1980)
- MILLEN, J.W., WOOLLAM, D.H.M.: Congenital malformations of the skeletal System. Proc. Eur. Soc. Study Dr Toxic 1,9-24 (1963)
- PFAT, M.A., JENNISON, T.A., CHINN, D.M.: Analysis of theophylline in serum and whole blood samples by high-pressure liquid chromatography. J. Anal. Tox. 1, 204-207 (1977)
- REIMANN, H.A.: Caffeinism. J. Am. Med. Assoc. 202, 1105-1106 (1967)
- ROUTH, R.I., SHANE, N.A., ARREDONDO, FIG., PAUL, W.D.: Determination of caffeine in serum and urine. Clin. Chem. 15,661-668(1969)
- SANT'AMBROGIO, G., MOGNONI, P., VENTRELLA, L.: Plasma levels of caffeine after oral, intramuscular and intravenous administration. Arch. Int. Pharm., 150,259-263 (1964)
- SLLIVAN, J.L.: Caffeine poisoning in an infant. J. Pediat., 90,1022-1023 (1977)
- SVED, S., HOSSIE, R.D., MCGILVERAY, I.J.: The human metabolism of caffeine to theophylline. Res. Comm. Chem. Path Pharm., 13, 185-192 (1976)
- TURNER, J.E., CRAVEY, R.H.: A fatal ingestion of caffeine. Clin. Tox., 10, 341-344 (1977)
- V ANDER MEER, C, HAAS, R.E.: Determination of caffeine in serum by straight-phase high-performance liquid chromatography. J. Chrom., 182,121-124 (1980)
- VAN HEYST, A.N.P., OORT, M.: Theofylline-vergiftung bij een kind. Ned. Tijdschr. Geneskd. 110,1603-1605 (1966)
- WEIGMANN, R.: Persönliche Mitteilung; vgl. Rheinwein, I., Die analgetische Wirkungsverstärkung von Acetylsalicylsäure durch Coffein unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse im menschlichen Serum, Inaug. Diss Braunschweig 1968