

Medizinische Anwendung, Pharmakologie und Toxikologie von Koffein

Maximilian Gahr

Zusammenfassung

Koffein wird bei der adjuvanten Schmerztherapie, bei primären Atemstillständen bei Neugeborenen und zur kurzfristigen Beseitigung von Ermüdungserscheinungen medizinisch angewendet. Der Wirkmechanismus von Koffein als Psychostimulans in typischerweise aufgenommenen Dosierungen basiert vermutlich in erster Linie auf einem zentralen Antagonismus von Adenosinrezeptoren (A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren), was zu einer zentralen Hemmung der Adenosin-vermittelten Reduktion der Aktivität des dopaminergen und aufsteigenden Aktivierungssystems führt. Die Metabolisierung von Koffein ist hauptsächlich von Cytochrom P450 1A2 abhängig, sodass Faktoren, die die Aktivität von CYP 1A2 beeinflussen (z. B. Medikamente, Rauchen, Schwangerschaft), die Pharmakokinetik von Koffein erheblich verändern können. Intoxikationen mit Koffein sind selten, können jedoch letal verlaufen. In üblicherweise aufgenommenen Mengen (50 bis 250 mg pro Tag) gilt Koffeingebrauch als nicht gesundheitsschädlich.

Schlüsselwörter: Adenosin, Coffeinum, Kaffee, Methylxanthine, Paraxanthin

Summary

Caffeine is medically used as an adjuvant in pain therapy, in apnea of prematurity, and for the short-term treatment of symptoms of fatigue. In doses typically administered, caffeine's mechanism of action as a psychostimulant is presumably primarily based on central antagonism at adenosine receptors (A_1 - und A_{2A} -receptors), which facilitates central inhibition of adenosine-mediated reduction of the activity of the dopaminergic and ascending arousal system. Metabolisation of caffeine mainly depends on cytochrome P450 1A2. Thus, factors that influence the activity of CYP 1A2 (e. g. medication, pregnancy, smoking), may change pharmacokinetics of caffeine considerably. Intoxications with caffeine are rare, however can be fatal. Caffeine use in typical doses (50 to 250 mg per day) is not considered harmful.

Keywords: adenosine, coffeinum, coffee, methylxanthines, paraxanthine

Einleitung

Der Konsum von koffeinhaltigen Getränken ist in zahlreichen Kulturen seit vielen Jahrhunderten fest verankert (Fredholm, 2011). In Bezug auf seinen Kontext weist der historische Koffeingebrauch eine große Varianz auf und reicht von medizinischen/therapeutischen Motiven bis hin zum Konsum koffeinhaltigen Tees als wichtigem Element zeremonieller und kultischer Ereignisse, insbesondere in China (Fredholm, 2011; Weinberg & Bealer, 2002; Mair & Hoh, 2009). Kaffee, wie er heute zubereitet und konsumiert wird, wurde hingegen verhältnismäßig spät entwickelt, vermutlich

Mitte des 15. Jahrhunderts im Gebiet der heutigen Republik Jemen (Fredholm, 2011; Weinberg & Bealer, 2002; Heckmann et al., 2010). Gegenwärtig ist Koffein das weltweit am häufigsten konsumierte Psychostimulans (Burrows et al., 2013; Nehling, 1999). Etwa 70–80 Prozent der Bevölkerung der westlichen Industrienationen konsumieren mit unterschiedlichen Getränken wie Kaffee, Tee, Softdrinks und Energy Drinks täglich Koffein (Fredholm, 2011; Heckmann et al., 2010; Ogawa & Ueki, 2007; Verster & Koenig, 2018), Kinder und Jugendliche eingeschlossen (Temple, 2019; Ahluwalia & Herrick, 2015).

Vor dem Hintergrund der psychotropen Effekte von Koffein sowie der weltweit hohen

Prävalenz seines Konsums erscheint es wichtig, im Rahmen der ärztlichen und therapeutischen Tätigkeit über medizinisch relevante Aspekte dieser Substanz informiert zu sein. In der vorliegenden narrativen Übersichtsarbeit werden daher die therapeutische Anwendung, pharmakologische Merkmale, Wechselwirkungen sowie Toxizität von Koffein erläutert.

Medizinische Anwendung

In zahlreichen Ländern sind koffeinhaltige Präparate für spezifische therapeutische Indikationen verfügbar. Gut etabliert ist, dass Koffein die analgetische Wirkung einiger Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol erhöht (Lipton et al., 2017; Moore et al., 2015; Derry et al., 2014). Koffeinhaltige Arzneimittel werden daher adjuvant bei der Schmerz- und Migränetherapie verwendet (Lipton et al., 2017). Entsprechende Präparate enthalten häufig Koffein und ein oder sogar zwei Analgetika (z. B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Paracetamol) und sind oft rezeptfrei („Over-the-Counter“) erhältlich (Lipton et al., 2017). Bei Frühgeborenen wird Koffeincitrat zudem zur Behandlung der primären Apnoe (Vliegenthart et al., 2018; Picone et al., 2012; Mathew, 2011) und zur Prävention und Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie (Shenk et al., 2018; Kugelman & Durand, 2011) angewendet. Zudem ist Koffein in zahlreichen Ländern der Europäischen Union rezeptfrei in der Indikation „zur kurzfristigen Besserung von Ermüdungserscheinungen“, meist in einer Wirkstärke von 200 mg Koffein pro Tablette, erhältlich¹. Die Anwendung von Koffein zur Behandlung verschiedener Formen von orthostatischer Hypotension erfolgt heute nur noch sehr selten (Gupta & Lipsitz, 2007; Onrot et al., 1985; Gibbons et al., 2017).

Koffein und Adenosin bzw. Adenosinrezeptoren

In Dosierungen, wie sie typischerweise mit Kaffee, Tee oder Softdrinks aufgenommen werden (50 bis 250 mg pro Tag; McCusker, 2003), wird als primärer Wirkmechanismus von Koffein ein *Antagonismus* an allen vier bekannten Subtypen von Adenosinrezeptoren (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3) angenommen (Pettenuzzo et al., 2008; Fisone et al., 2004; Dunwiddie & Mansino, 2001; Borea et al., 2018). Adenosinrezeptoren spielen bei zahlreichen physiologischen Prozessen im zentralen und peripheren Nervensystem (Calovi

et al., 2019; Rodriques et al., 2018), im kardiovaskulären (Reiss et al., 2019), respiratorischen (Caruso et al., 2013) und Immunsystem (Borea et al., 2018; Antanioli et al., 2019) eine wichtige Rolle. Auch bei schmerzassoziierten (Alles & Smith, 2018; Sawnyok, 2016) und onkologischen Prozessen (Cohen & Fishman, 2019; Vijayan et al., 2017), der Schlaf-Wach-Regulation (Huang et al., 2014), neurodegenerativen (z. B. Morbus Parkinson (Oertel & Schulz 2016), entzündlichen, (kardio-)ischämischen (Dinh et al., 2017), und Autoimmunerkrankungen (Bahreyni et al., 2018) sowie depressiven Störungen (Cunha et al., 2008) sind Adenosinrezeptoren involviert und werden dort zusammen mit Adenosin und synthetischen Adenosinrezeptoragonisten und -antagonisten teilweise bereits seit den 1940er Jahren als mögliche Elemente neuer Therapiemöglichkeiten erforscht (Borea et al., 2018; Chen et al., 2013). Die Funktion der Adenosinrezeptoren im menschlichen Körper wird im Allgemeinen in zell- und gewebeprotektiven oder regulativen Funktionen bei jeder Form von Stress, z. B. Ischämie/Hypoxie oder Trauma, gesehen (Jacobson et al., 2019). *Agonismus* (Stimulation) am A_1 -Rezeptor bewirkt eine Reduktion der Herzfrequenz sowie Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit bzw. Induktion eines transienten atrioventrikulären Blocks und Reduktion metabolischer Aktivität im Gehirn mit verminderter Freisetzung synaptischer Vesikel, am A_{2A} -Rezeptor eine Suppression von Immunzellen, Dilatation der Koronararterien, Modulation der Neurotransmission im ZNS in einigen Transmittersystemen und grundsätzlich eine Hemmung zentraler neuronaler Erregung (über prä- und postsynaptische Effekte), am A_{2B} -Rezeptor eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren, Bronchokonstriktion und Osteoblastendifferenzierung und am A_3 -Rezeptor Relaxation des kardialen Myokards, Kontraktion glatter Muskulatur, kardioprotektive Effekte bei kardialer Ischämie und Hemmung neutrophiler Degranulation (Borea et al., 2018; Cunha et al., 2008; Fredholm & Abbracchio, 1997; Stockwell et al., 2017). A_1 -Rezeptoren sind vor allem im Gehirn, Rückenmark, Auge, Herz, in den Nebennieren, und in geringerem Ausmaß auch im Muskel- und Fettgewebe lokalisiert (Borea et al., 2018; Jacobson et al., 2019; Fredholm et al., 2000, 2001). A_{2A} -Rezeptoren sind in erster Linie in der Milz, dem Thymus, im Gehirn und geringer in Herz, Lunge und Blutgefäßen exprimiert (Borea et al., 2018; Jacobson et al., 2019; Fredholm et al., 2000, 2001). A_{2B} -Rezeptoren sind vor allem in Coecum, Colon, der Blase und der glatten Muskulatur der Bronchien lokalisiert (Borea et al., 2018; Jacobson et al., 2019; Fredholm et al., 2000, 2001).

¹ Siehe z. B. Fachinformation Coffeinum N 0,2 g Tabletten (Hersteller: Mylan Dura GmbH).

Wirkmechanismus und Pharmakodynamik von Koffein im zentralen Nervensystem

Da insbesondere A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren im Gehirn exprimiert sind (Ferré, 2008), werden primär diese Rezeptoren mit den neuropsychiatrischen bzw. stimulierenden Effekten von Koffein in Verbindung gebracht (Fisone et al., 2008; Yu et al., 2009; Daly et al., 1994). Beachtet werden muss dabei jedoch, dass die Mechanismen, die den stimulierenden Effekten von Koffein zugrunde liegen, nicht vollständig verstanden sind (Willson, 2018) und sich die folgenden Erläuterungen auf „üblicherweise“ konsumierte Mengen von Koffein (50 bis 250 mg pro Tag, Heckmann et al., 2010; McCusker et al., 2003) beziehen, da bei größeren aufgenommenen Mengen von Koffein andere Wirkmechanismen in den Vordergrund treten (Willson, 2018).

Koffein kann durch *Antagonismus* an zentralen A_{2A} -Rezeptoren von funktionellen Einheiten (bestehend aus striatalen A_{2A} -Rezeptoren und Dopamin- D_2 -Rezeptoren, die sich zu Hetero- und Tetrameren assoziieren (Ferré, 2018; Bonaventura et al., 2015; Ferré et al., 1993, 2015; Azdad et al., 2009) die D_2 -Rezeptor-Aktivierung verstärken und dadurch psychomotorische Aktivierung erzeugen (Ferré, 2016, Bonaventura et al., 2015; Navarro et al., 2014). Gegenwärtig werden daher insbesondere die Effekte von Koffein an den striatalen A_{2A} - D_2 -Rezeptor-Heteromeren mit den „psychostimulierenden“ Effekten von Koffein assoziiert (Ferré, 2016). Andere Prozesse scheinen dabei jedoch auch relevant zu sein: Koffein erhöht die dopaminerge Neurotransmission auch über eine Blockade präsynaptischer striataler A_1 -Rezeptoren, die die Freisetzung von Glutamat und Dopamin modulieren (Quarta, Borycz et al., 2004; Ciruela et al., 2006), und postsynaptischer A_1 -Rezeptoren, die Heteromere mit D_1 -Rezeptoren der GABAergen striato-nigralen Neuronen bilden (Ferré et al., 1997; Ferré 2008). Vereinfacht gesagt erzeugt Koffein durch die Antagonisierung der Effekte von Adenosin an A_{2A} - D_2 -Rezeptor-Heteromeren „indirekt“ eine verstärkte dopaminerge Neurotransmission und über prä- und postsynaptische Effekte an zentralen A_1 -Rezeptoren eine – jedoch im Vergleich mit „prototypischen“ Psychostimulantien wie Amphetamin, Kokain oder Kathinon („Badesalze“) sehr viel geringer ausgeprägte – direkte Dopaminfreisetzung (Quarta, Borycz et al., 2004; Quarta, Ferré et al., 2004; Solinas et al., 2002; Borycz et al., 2007).

Bei der Betrachtung der Mechanismen, die Koffein-assoziierten psychostimulierenden Effekten zugrunde liegen, müssen neben Veränderungen der dopaminergen Neuro-

transmission auch die Effekte von Koffein auf die Schlaf-Wach-Regulation beachtet werden (Ferré, 2010): Adenosin hat schlafinduzierende Effekte bzw. erzeugt Müdigkeit nach anhaltender Wachheit (Huang et al., 2014; Lazarus et al., 2019). Die extrazelluläre Adenosinkonzentration steigt mit zunehmender Wachzeit im Kortex, Hypothalamus und basalen Vorderhirn und sinkt während des Schlafs (Huang et al., 2014; Basheer et al., 2004; Porkka-Heiskanen 2000; McCarley, 2007). Der Anstieg der extrazellulären Adenosinkonzentration moduliert über A_1 - und A_{2A} -Rezeptor-assoziierte inhibitorische Prozesse das aufsteigende Aktivierungssystem (McCarley, 2007; Huang et al., 2005; Szymusiak & McGinty, 2008; Lazarus et al., 2011). Adenosin wird daher als wichtiger homöostatischer Regulator des Schlaf-Wach-Rhythmus betrachtet (Huang, 2014). Durch Antagonismus an A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren im Gehirn durch Koffein werden die o. g. somnogenen Effekte von Adenosin reduziert, was die „wachmachenden“ Effekte von Koffein zum Teil erklärt (Huang, 2014; Ferré, 2016).

Zuletzt sind auch die Effekte der Metaboliten von Koffein (siehe weiter unten) zu beachten: Paraxanthin als der Hauptmetabolit von Koffein führt ebenfalls zu einer psychomotorischen Aktivierung und direkten Dopaminfreisetzung im Striatum, die sogar stärker als bei Koffein ausgeprägt zu sein scheint (Ferré 2016, Orrú et al., 2013), wobei diese Effekte partiell Adenosin-unabhängig sind (Orrú et al., 2013).

Zusammenfassend beruhen die (klinischen) Effekte von in „üblichen“ Dosierungen aufgenommenem Koffein (50 bis 250 mg) (Heckmann et al., 2010; McCusker et al., 2003) in erster Linie auf einer zentralen Hemmung der Adenosin-vermittelten Reduktion der Aktivität des dopaminergen und aufsteigenden Aktivierungssystems (Ferré, 2016). Bei Aufnahme von sehr viel höheren Mengen von Koffein treten andere Koffein-assoziierte Effekte auf (u. a. Hemmung der Phosphodiesterase, intrazelluläre Calciumfreisetzung, Inhibition von Natriumkanälen und der Acetylcholinesterase etc.), die insbesondere mit toxikologischen Effekten von Koffein in Verbindung gebracht werden (Willson, 2018).

Pharmakokinetik

Nach der oralen Aufnahme von Koffein in Getränken wird es rasch (nach etwa 20–45 Minuten; Liquori et al., 1997; Arnaud, 2011; White et al., 2016; Chvasta & Cooke, 1971) und nahezu vollständig (99 %) im Gastrointestinaltrakt (in erster Linie im Duodenum, Jejunum und Ileum)

absorbiert (Arnaud, 2011; Nawrot et al., 2003; Mumford et al., 1996). Es unterliegt keinem relevanten First-Pass-Effekt (Willson, 2018; White et al., 2016) und die maximalen Koffein-Plasmakonzentrationen ($c_{\max}$) sind nach etwa 0.5 bis 2 Stunden erreicht (Willson, 2018; Liquori et al., 1997; Arnaud, 2011; Chvasta & Cooke, 1971; Nawrot et al., 2003; Blanchard & Sawers, 1983). Die gleichzeitige Einnahme von Nikotin, Alkohol oder anderen Medikamenten sowie Alter, Geschlecht und genetische Faktoren scheinen keinen relevanten Einfluss auf die Absorption von Koffein zu haben (Willson, 2018; Arnaud, 2011). Das resorbierte Koffein gelangt infolge seiner Amphiphilie bzw. seiner lipophilen Anteile (Oestreich-Janzen, 2016) sowie der sehr begrenzten Plasmaproteinbindung (10–35 %) (Sawynok & Yaksh, 1993) durch Membranen in alle Gewebe (Arnaud, 2011; Carrillo & Benitez, 2000) und penetriert auch die Blut-Hirnschranke (Arnaud, 2011; Sawynok & Yaksh, 1993). Eine Akkumulation von Koffein in Geweben ist nicht bekannt (Arnaud, 2011; Carrillo & Benitez, 2000). Koffein unterliegt einer linearen bzw. Eliminationskinetik erster Ordnung (Willson, 2018). Bei höheren aufgenommenen Dosierungen oder Saturierung der Metabolisierung kann eine nicht-lineare Kinetik und deutlich reduzierte Clearance auftreten (Willson, 2018; Arnaud, 2011; Kaplan et al., 1997).

Koffein (1,3,7-Trimethylxanthin) wird primär in der Leber über Cytochrom P 450 (CYP) 1A2 zu Paraxanthin (1,7-Dimethylxanthin) metabolisiert (Arnaud, 2011; Bonati et al., 1982). Paraxanthin stellt den Hauptmetaboliten (etwa 80 %) von Koffein dar und ist ebenfalls pharmakologisch aktiv (Orrú, 2013). Theophyllin (1,3-Dimethylxanthine) und Theobromin (3,7-Dimethylxanthin) sind die weiteren, ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten von Koffein und entstehen unter Einwirkung von CYP 1A2 sowie – in einem geringeren Ausmaß – CYP 2E1 (Arnaud, 2011; Sawynok & Yaksh, 1993; Carrillo & Benitez, 2000). Die genannten Metaboliten unterliegen weiteren metabolischen Veränderungen unter Einwirkung von CYP 1A2 (Demethylierung), N-Acetyltransferase 2 (Acetylierung) und CYP 3A4 oder der Xanthinoxidase (Oxidation) und werden schließlich als Urate im Urin ausgeschieden (Sawynok & Yaksh, 1993; Bonati et al., 1982). Bisher sind mehr als 25 Metaboliten von Koffein bekannt (Willson, 2018; Mandel, 2002). Weniger als fünf Prozent der oral aufgenommenen Menge an Koffein wird unverändert im Urin ausgeschieden (Arnaud, 2011; Sawynok & Yaksh, 1993; Carrillo & Benitez, 2000).

Die Elimination erfolgt in erster Linie renal (~ 90 %). Geringe Mengen (max. 5 %) werden

auch fäkal ausgeschieden (Arnaud, 2011; Bonati et al., 1982; Callaban et al., 1982). Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Koffein wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst (z. B. Einnahme anderer Substanzen/Medikamente, Aktivität zahlreicher Leberenzyme, insbesondere CYP 1A2, Schwangerschaft etc.) und unterliegt dadurch einer erheblichen interindividuellen Varianz, wodurch bei Erwachsenen die $t_{1/2}$ von Koffein zwischen drei und sieben Stunden liegt (Arnaud, 2011; Newton et al., 1981). Mehr als 95 Prozent des Plasma-Koffeins werden durch CYP 1A2 vom Plasma eliminiert (Kalow & Tang, 1991; Faber et al., 2005), sodass die $t_{1/2}$ von Koffein stark von der Aktivität dieses Enzyms abhängt (Willson, 2018).

Wechselwirkungen und Pharmakogenomik

Koffein kann bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Substanzen zu pharmakokinetischen und -dynamischen Wechselwirkungen führen.

In Bezug auf die Pharmakokinetik muss beachtet werden, dass aufgrund der oben erläuterten stark Cytochrom-P450-abhängigen hepatischen Metabolisierung von Koffein eine verlängerte $t_{1/2}$ insbesondere bei Anwendung/Einnahme von Inhibitoren von CYP 1A2 (z. B. Amiodaron, Amlodipin, Ciprofloxacin, Cimetidin, Citalopram, Diclofenac, Fluoxetin, Fluvoxamin, Perazin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Grapefruitsaft, Interferon, Levonorgestrel, Tacrolimus, Tranylcypromin) sowie bei Schwangerschaft, Neugeborenen und Erkrankungen der Leber auftreten kann (Willson 2018). Eine verkürzte $t_{1/2}$ kann bei Einnahme von Induktoren von CYP 1A2 (z. B. Broccoli, Carbamazepin, Johanniskraut, Modafinil, Omeprazol, Phenobarbital, Primidon, Rifampicin, Rosenkohl, Teriflunomid) und Rauchern (Willson, 2018) auftreten. Auch genetische Polymorphismen von CYP 1A2 (geringer auch CYP 3A4) mit in der Konsequenz verminderter und gesteigerter Enzymaktivität spielen für die Metabolisierung von Koffein im Einzelfall eine erhebliche Rolle und können individuell zu erheblicher Verlängerung oder Verkürzung der $t_{1/2}$ von Koffein führen (Rasmussen et al., 2002).

Unter Berücksichtigung der o. g. Wirkmechanismen und klinischen Effekte von Koffein wird deutlich, dass Koffein in Bezug auf pharmakodynamische Wechselwirkungen die herzfrequenzsteigernde Wirkung von Sympathomimetika (z. B. Dobutamin, Ephedrin, Feboterol, Salbutamol etc.) steigern und die sedierenden Effekte von zentral dämpfenden Substanzen

wie Antihistaminika und Barbituraten reduzieren kann (Ferré, 2016). Auf die Verstärkung der analgetischen Effekte zahlreicher gängiger Schmerzmittel wurde bereits hingewiesen (Lipton et al., 2017; Moore et al., 2015; Derry et al., 2014).

Toxikologie

Als grundsätzlich sicher werden täglich konsumierte Mengen von 400 mg Koffein bei gesunden Erwachsenen (~ 5.5 mg/kg Körpergewicht bei einem 75 kg schweren Individuum) und 300 mg in der Schwangerschaft sowie 2.5 mg Koffein/kg Körpergewicht/Tag bei Kindern bewertet (Willson, 2018; Nawrot et al., 2003; Verbeeck, 2008; Tarka, 1982; Wikoff et al., 2017; Doppeker et al., 2016). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass eine erhebliche interindividuelle Varianz in Bezug auf die individuelle Suszeptibilität gegenüber unerwünschten Wirkungen und/oder toxischen Reaktionen besteht (Wikoff et al., 2017). Dosierungen von Koffein, die nicht zu unerwünschten/toxischen Effekten führen, können daher nicht zuverlässig definiert werden (Willson, 2018; Wikoff et al., 2017). Art und Ausprägung von unerwünschten Wirkungen sind infolge der bei höheren als den üblichen Dosierungen (50 bis 250 mg) wirksam werden den anderen pharmakodynamischen Effekte von Koffein stark dosisabhängig und weisen ebenfalls erhebliche interindividuelle Varianz auf (Willson, 2018). In der Fachinformation von in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, die ausschließlich Koffein als Wirkstoff enthalten, werden folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen genannt: Tachykardie, Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Magen-Darm-Beschwerden, allergische Reaktionen, Toleranzentwicklung gegenüber den meisten Wirkungen und Nebenwirkungen bei längerem Gebrauch, Auftreten von Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetativen Symptomen bei abruptem Absetzen nach längerem Gebrauch und bei Dosen über 200 mg Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Verstärkung eines physiologischen Tremors². Intoxikationen mit Koffein können bei Einnahme von ≥ 1 g Koffein auftreten (Willson, 2018; Wikoff et al., 2017; Cappelletti et al., 2018) und sich klinisch mit kognitiven Störungen bis zum Delir, epileptischen Anfällen, Herzrhythmusstörungen, ischämischen Reaktionen und Rhabdomyolyse manifestieren (Willson, 2018; Wolter et al., 2018; Riku et al., 2018; Magdalan et al., 2017). Leichte Intoxikationen werden pri-

mär supportiv behandelt; ggf. können Auslösen von Erbrechen, Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle angezeigt sein (Wikoff et al., 2017). Bei schweren Intoxikationen, die jedoch eher selten auftreten, können intensivmedizinische Überwachung sowie Intubation, Hämodiolyse und/oder -filtration sowie die intravenöse Gabe von Propranolol bei Herzrhythmusstörungen erforderlich sein (Wolter et al., 2018; Riku et al., 2018; Magdalan et al., 2017; Andrade et al., 2018; Wrenn & Oschner, 1989). Die mittlere letale Dosis (LD50) ist interindividuell ebenfalls erheblich variabel und liegt zwischen 150 bis 200 mg Koffein/kg Körpergewicht bzw. 3 und 10 g rasch aufgenommenen Koffeins, wobei jedoch auch letale Dosierungen von 57 mg Koffein/kg Körpergewicht berichtet wurden (Willson, 2018; Cappelletti et al., 2018; Temple et al., 2017). Der Konsum von Koffein zusammen mit Alkohol erhöht das Risiko für Binge Drinking und schwere Intoxikationen (Heckmann et al., 2010; Ferré, 2016; Willson, 2018; Temple et al., 2017).

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

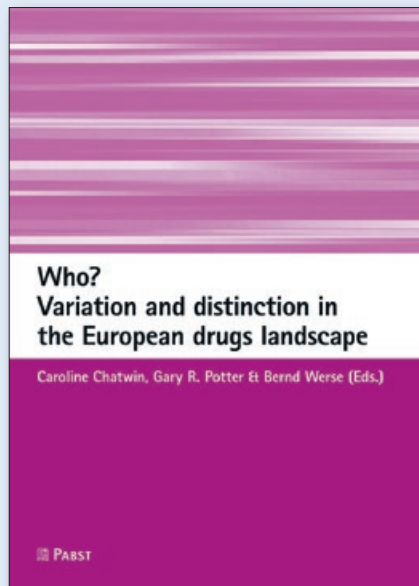
- Ahluwalia, N. & Herrick, K. (2015). Caffeine intake from food and beverage sources and trends among children and adolescents in the United States: review of national quantitative studies from 1999 to 2011. *Advanc Nutr*, 6, 102–111.
- Alles, S. & Smith, P. (2018). Etiology and pharmacology of neuropathic pain. *Pharmacol Res*, 70, 315–347.
- Andrade, A., Sousa, C., Pedro, M. & Fernandes, M. (2018). Dangerous mistake: an accidental caffeine overdose. *BMJ Case Rep*, pii:bcr-2018-224185
- Antanioli, L., Fornai, M., Blandizzi, C., Pacher, P. & Haskó, G. (2019). Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much. *Immunol Lett*, 205, 9–15.
- Arnaud, M. (2011). Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol*, 200, 33–91.
- Azad, K., Gall, D., Woods, A. et al. (2009). Dopamine D2 and adenosine A2A receptors regulate NMDA-mediated excitation in accumbens neurons through A2A-D2 receptor heteromerization. *Neuropsychopharmacology*, 34(4), 972–986.

² Siehe Fachinformation Coffeinum N 0,2 g (Hersteller: Mylan dura GmbH).

- Bahreyni, A., Samani, S., Khazaei, M., et al. (2018). Therapeutic potentials of adenosine receptors agonists and antagonists in colitis, current status, and perspectives. *J Cell Physiol*, 233, 2733–2740.
- Basheer, R., Strecker, R., Thakkar, M. & McCarley, R. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol*, 73, 379–396.
- Blanchard, J. & Sawers, S. (1983). The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 24, 93–98.
- Bonati, M., Latini, R., Galletti, F. et al. (1982). Caffeine disposition after oral doses. *Clin Pharmacol Ther*, 32, 98–106.
- Bonaventura, J., Navarro, G., Casadó-Anguera, V. et al. (2015). Allosteric interactions between agonists and antagonists within the adenosine A2A receptor-dopamine D2 receptor heterotetramer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112, E3609–3618.
- Borea, P., Gessi, S., Merighi, S., Vincenzi, F. & Varani, K. (2018). Pharmacology of adenosine receptors: The state of the art. *Physiol Rev*, 98, 1591–1625.
- Borycz, J., Pereira, M., Melani, A. et al. (2007). Differential glutamate-dependent and glutamate-independent adenosine A1 receptor-mediated modulation of dopamine release in different striatal compartments. *J Neurochem*, 101, 355–363.
- Burrows, T., Pursey, K., Neve, M. & Stanwell, P. (2013). What are the health implications associated with the consumption of energy drinks? *Nutr Rev*, 71, 135–148.
- Callaban, M., Robertson, R., Arnaud, M. et al. (1982). Drug metabolism of [1-methyl-14C]- and [2-14C]caffeine after oral administration. *Drug Metab Dispos*, 10, 417–423.
- Calovi, S., Mut-Arbona, P. & Sperlágh, B. (2019). Microglia and the purinergic signaling system. *Neuroscience*, 405, 137–147.
- Cappelletti, S., Piacentino, D., Fineschi, V. et al. (2018). Caffeine-related deaths: manner of deaths and categories at risk. *Nutrients*, 10(5), 611. doi:10.3390/nu10050611
- Carrillo, J. & Benitez, J. (2000). Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*, 39, 127–153.
- Caruso, M., Alamo, A., Crisafulli, E. et al. (2013). Adenosine signaling pathways as potential therapeutic targets in respiratory disease. *Expert Opin Ther Targets*, 17, 761–772.
- Chen, J., Eltzschig, H. & Fredholm, B. (2013). Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 12, 265–286.
- Chvasta, E. & Cooke, A. (1971). Absorption and emptying of caffeine from the human stomach. *Gastroenterology*, 61, 838–843.
- Ciruela, F., Casadó, V., Rodrigues, R. et al. (2006). Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers. *J Neurosci*, 26, 2080–2087.
- Cohen, S. & Fishman, P. (2019). Targeting the A3 adenosine receptor to treat cytokine release syndrome in cancer immunotherapy. *Drug Des Devel Ther*, 13, 491–497.
- Cunha, R., Ferré, S., Vaugeois, J. & Chen, J. (2008). Potential therapeutic interest of adenosine A2A receptors in psychiatric disorders. *Curr Pharm Des*, 14, 1512–1524.
- Daly, J. W., Shi, D., Nikodijevic, O. & Jacobson, K. A. (1994). The role of adenosine receptors in the central action of caffeine. *Pharmacopsychologia*, 7, 201–213.
- Derry, C., Derry, S. & Moore, R. (2014). Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (12), CD009281.
- Dinh, W., Albrecht-Küpper, B., Gheorghiadu, M., et al. (2017). Partial adenosine A1 agonist in heart failure. *Handb Exp Pharmacol*, 243, 177–203.
- Doepker, C., Lieberman, H. R., Smith, A. P. et al. (2016). Caffeine: Friend or Foe? *Annu Rev Food Sci Technol*, 7, 117–137.
- Dunwiddie, T. & Mansino, S. (2001). The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Ann Rev Neurosci*, 24, 31–55.
- Faber, M., Jetter, A. & Fuhr, U. (2005). Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 97, 125–134.
- Ferré, S. (2008). An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem*, 105, 1067–1079.
- Ferré, S. (2010). Role of the central ascending neurotransmitter systems in the psychostimulant effects of caffeine. *J Alzheimers Dis*, 20(Suppl 1), S35–S49.
- Ferré, S. (2016). Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 233, 1963–1979.
- Ferré, S., Bonaventura, J., Tomasi, D. et al. (2015). Allosteric mechanisms within the adenosine A_{2A}-dopamine D₂ receptor heterotetramer. *Neuropsychopharmacology*, 104, 154–160.
- Ferré, S., Fredholm, B., Morelli, M., Popoli, P. & Fuxe, K. (1997). Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 20, 482–487.
- Ferré, S., O'Connor, W., Fuxe, K. & Ungerstedt, U. (1993). The striatopallidal neuron: a main focus for adenosine-dopamine interactions in the brain. *J Neurosci*, 13, 5402–5406.
- Fisone, G., Borgkvist, A. & Usiello, A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanisms of action. *Cell Mol Life Sci*, 67, 857–872.

- Fredholm, B. (2011). Notes on the history of caffeine use. *Handb Exp Pharmacol*, 200, 1–9.
- Fredholm, B. & Abbracchio, M. (1997). Towards a revised nomenclature for P1 and P2 receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 18, 79–82.
- Fredholm, B. B., Arslan, G., Halldner, L. et al. (2000). Structure and function of adenosine receptors and their genes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 362, 364–374.
- Fredholm, B. B., IJzerman, A. P., Jacobson, K. A., Klotz, K. N. & Linden, J. (2001). International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev*, 53, 527–552.
- Gibbons, C., Schmidt, P., Biaggioni, I. et al. (2017). The recommendation of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*, 264, 1567–1582.
- Gupta, V. & Lipsitz, A. (2007). Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med*, 120, 841–847.
- Heckmann, M., Weil, J. & Gonzalez de Mejia, E. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci*, 75, R77–87.
- Huang, Z., Qu, W., Eguchi, N. et al. (2005). Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Net Neurosci*, 8, 858–859.
- Huang, Z., Zhang, Z. & Qu, W. (2014). Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol*, 119, 349–371.
- Jacobson, K., Tosh, D., Jain, S. & Gao, Z. (2019). Historical and current adenosine receptor agonists in preclinical and clinical development. *Front Cell Neurosci*, 13, 124.
- Kalow, W. & Tang, B. (1991). Use of caffeine metabolite ratio to explore CYP 1A2 and xanthine oxidase activities. *Clin Pharmacol Toxicol*, 50, 508–519.
- Kaplan, G., Greenblatt, D., Ehrenberg, B. et al. (1997). Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Psychopharmacol*, 37, 693–703.
- Kugelman, A. & Durand, M. (2011). A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*, 46, 1153–1165.
- Lazarus, M., Chen, J., Huang, Z., Urade, Y. & Fredholm, B. (2019). Adenosine and sleep. *Handb Exp Pharmacol*, 253, 359–381.
- Lazarus, M., Shen, H., Cherasse, Y. et al. (2011). Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci*, 31, 10067–10075.
- Lipton, R., Diener, H., Robbins, M., Garas, S. & Patel, K. (2017). Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain*, 18, 107. doi:10.1186/s10194-017-0806-2
- Liquori, A., Hughes, J. & Grass, J. (1997). Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules. *Pharmacol Biochem Behav*, 58, 721–726.
- Magdalan, J., Zawadzki, M., Skowronek, R. et al. (2017). Nonfatal and fatal intoxications with pure caffeine – report of three different cases. *Forensic Sci Med Pathol*, 13, 355–358.
- Mair, V. & Hoh, E. (2009). *The true history of tea*. London: Thames & Hudson.
- Mandel, H. (2002). Update on Caffeine consumption, disposition and action. *Food Chem Toxicol*, 40, 1231–1234.
- Mathew, P. (2011). Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol*, 31, 302–310.
- McCarley, R. (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*, 8, 302–330.
- McCusker, R., Goldberger, B. & Cone, E. (2003). Caffeine content of speciality coffees. *J Anal Toxicol*, 27, 520–522.
- Moore, R., Wiffen, P., Derry, S. et al. (2015). Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD010794.
- Mumford, G., Benowitz, N., Evans, S. et al. (1996). Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. *Eur J Clin Pharmacol*, 51, 319–325.
- Navarro, G., Aguinaga, D., Moreno, E. et al. (2014). Intracellular calcium levels determine differential modulation of allosteric interactions within G protein-coupled receptor heteromers. *Chem Biol*, 21, 1546–1556.
- Nawrot, P., Jordan, S., Eastwood, J. et al. (2003). Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*, 20, 1–30.
- Nehling, A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neurosci Biobehav Rev*, 23, 563–576.
- Newton, R., Broughton, L., Lind, M. et al. (1981). Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 21, 45–52.
- Oertel, W. & Schulz, J. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*, 139(Suppl 1), 325–337.
- Oestreich-Janzen, S. (2016). *Caffeine: characterization and properties*. Oxford: Academic Press.
- Ogawa, H. & Ueki, N. (2007). Clinical importance of caffeine dependence and abuse. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61, 263–268.
- Onrot, J., Goldberg, M., Biaggioni, I. et al. (1985). Hemodynamic and humoral effects of caf-

- feine. Therapeutic implications for postprandial hypotension. *N Engl J Med*, 313, 549–554.
- Orrú, M., Guitart, X., Karcz-Kubicha, M. et al. (2013). Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology*, 67, 476–484.
- Pettenuzzo, L., Noschang, C., von Pozer Toigo, E. et al. (2008). Effects of chronic administration of caffeine and stress on feeding behavior of rats. *Physiol Behav*, 95, 295–301.
- Picone, S., Bedetta, M. & Paolilo, P. (2012). Caffeine in citrate: when and for how long. A literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25(Suppl 3), 11–14.
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. & McCarley, R. (2000). Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*, 99, 505–517.
- Quarta, D., Borycz, J., Solinas, M. et al. (2004). Adenosine receptor-mediated modulation of dopamine release in the nucleus accumbens depends on glutamate neurotransmission and N-methyl-D-aspartate receptor stimulation. *J Neurochem*, 91(4), 873–880.
- Quarta, D., Ferré, S., Solinas, M. et al. (2004). Opposite modulatory roles for adenosine A1 and A2A receptors on glutamate and dopamine release in the shell of the nucleus accumbens. *Eff-*



148 pages
ISBN 978-3-95853-722-4
Price: 20.– €
 eBook:
 ISBN 978-3-95853-723-1
 Price: 10.– €

Caroline Chatwin, Gary R. Potter & Bernd Werse (Eds.)

Who? Variation and distinction in the European drugs landscape

Contents

Acknowledgments

Editors

- 1 Introduction: Stigma, identity construction and the 'who' of drug use
Caroline Chatwin, Gary R. Potter & Bernd Werse
- 2 Between normalisation and stigmatisation: Medication-assisted treatment and its clients
Alfred Springer
- 3 Drug addiction treatment as biographical work: Life-stories of young women in recovery from addiction
Giorgos Tsiolis & Zacharoula Kasseri
- 4 Managing stigma: Heroin users who attempt a conventional life
James Morgan & Trevor Bennett
- 5 'You become nothing' – Adolescents' social representations of drug users as a litmus test of Italian anti-drug alarmism
Enrico Petrilli, Alessia Cacciamani & Franca Beccaria
- 6 Dilemmas in German police practice: Obstacles to responsible police work when interacting with people who use illegal drugs
León von der Burg & Svea Steckhan
- 7 Cannabis users, cannabis festivals and societal acceptance of cannabis
Kostas Skliamis
- 8 Trajectories of drug involvement among young people in contact with criminal justice systems in six European countries
Sara Rolando, Franca Beccaria & Karen Duke



PABST SCIENCE PUBLISHERS

Eichengrund 28 | D-49525 Lengerich | Telefon +49 (0)5484 308 | Telefax +49 (0)5484 550
 pabst@pabst-publishers.com | www.psychologie-aktuell.com | www.pabst-publishers.com

- fects of chronic caffeine exposure. *J Neurochem*, 88, 1151–1158.
- Rasmussen, B. B., Brix, T. H., Kyvik, K. O. & Brosen, K. (2002). The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics*, 12, 473–478.
- Reiss, A., Grossfeld, D., Kasselman, L. et al. (2019). Adenosine and the cardiovascular system. *Am J Cardiovasc Drugs*, 19(5), 449–464.
- Riku, S., Yamamoto, T., Kubota, Y. et al. (2018). Refractory ventricular fibrillation caused by caffeine intoxication. *J Cardiol Cases*, 18, 210–2012.
- Rodrigues, R., Marques, J. & Cunha, R. (2018). Purinergic signalling and brain development. *Semin Cell Dev Biol*, 95, 34–41.
- Shenk, E., Bondi, D., Pellerite, M. & Sriram, S. (2018). Evaluation of timing and dosing of caffeine citrate in preterm neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol Pharmacol Ther*, 23, 139–145.
- Solinas, M., Ferré, S., You, Z. et al. (2002). Caffeine induced dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci*, 22, 6321–6324.
- Stockwell, J., Jakova, E. & Cayabyab, F. (2017). Adenosine A1 and A2A receptors in the brain: current research and their role in neurodegeneration. *Molecules*, 22(4), 676.
- Sawnyok, J. (2016). Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience*, 338, 1–18.
- Sawynok, J. & Yaksh, T. (1993). Caffeine as an analgesic: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*, 45, 43–85.
- Szymusiak, R. & McGinty, D. (2008). Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann NY Acad Sci*, 1129, 275–286.
- Tarka, S. J. (1982). The toxicology of cocoa and methylxanthines: a review of the literature. *Crit Rev Toxicol*, 9, 275–312.
- Temple, J. (2019). Review: trends, safety, and recommendation for caffeine use in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 58, 36–45.
- Temple, J., Bernard, C., Lipshultz, S. et al. (2017). The safety of ingested caffeine: a comprehensive review. *Front Psychiatry*, 8, 80.
- Verbeeck, R. (2008). Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 64, 1147–1161.
- Verster, J. & Koenig, J. (2018). Caffeine intake and its source: a review of national representative studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 58, 1250–1259.
- Vijayan, D., Young, A., Teng, M. & Smyth, M. (2017). Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. *Nat Rev Cancer*, 17, 709–724.
- Vliegthart, R., Miedema, M., Hutten, G., van Kaam, A. & Onland, W. (2018). High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 103, F523–F529.
- Weinberg, B. & Bealer, B. (2002). *The world of caffeine: the science and culture of the world's most popular drug*. New York: Routledge.
- White, J., Padowski, J., Zhong, Y. et al. (2016). Pharmacokinetic analysis and comparison of caffeine administered rapidly or slowly in coffee chilled or hot versus chilled energy drink in healthy young adults. *Clin Toxicol*, 54, 308–312.
- Wikoff, D., Welsh, B., Henderson, R. et al. (2017). Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol*, 109(Pt 1), 585–648.
- Willson C. (2018). The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicol Rep*, 5, 1140–1152.
- Wolter, J., Grün, D. & Otto, S. (2018). Severe caffeine poisoning with rhabdomyolysis. *Anaesthesist*, 67, 270–274.
- Wrenn, K. & Oschner, I. (1989). Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann Emerg Med*, 18, 94–97.
- Yu, L., Coelho, J. E., Zhang, X. et al. (2009). Uncovering multiple molecular targets for caffeine using a drug target validation strategy combining a 2A receptor knockout mice with microarray profiling. *Physiol Genomics*, 37, 199–210.



Prof. Dr. Maximilian Gahr, MA

Arzt, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Zusatzbezeichnung Psychoanalyse, Studium der Philosophie (Master of Arts), Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III am Universitätsklinikum Ulm, dort Leitung der Tagesklinik und der ambulanten Dienste, wissenschaftlicher Schwerpunkt im Bereich der Pharmakovigilanz und Psychopharmakotherapie
maximilian.gahr@uni-ulm.de