

*Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg*

## **Untersuchungen an Mäusen zur Pharmakokinetik von Coffein und deren Beeinflussung durch Äthanol**

*M. Hartmann und G. Czok*

Mit 4 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 3. Juni 1980)

Coffein, 1, 3, 7-Trimethylxanthin, ist insofern eine interessante und bemerkenswerte Verbindung, als sie nicht nur in der Pharmakologie und Arzneitherapie, sondern darüber hinaus auch in der Ernährungsphysiologie eine bedeutsame Rolle spielt. In der Pharmakotherapie ist Coffein gar nicht selten wichtiger Inhaltsstoff zahlreicher Mischpräparate, vor allem aus der Gruppe der Analgetika. Coffein wird hier wegen seiner bekannten zentral stimulierenden und euphorisierenden Wirkung eingesetzt und dürfte vor allem dann von Nutzen sein, wenn von anderen in solchen Mischpräparaten enthaltenen Inhaltsstoffen Nebenwirkungen etwa im Sinne einer gewissen Sedierung oder Dysphorie zu erwarten sind. Für die Kombination von Salicylaten und Coffein konnten *Weigmann* und *Fleming* 1953 eine Verstärkung des analgetischen Effektes in klinischen Versuchen nachweisen. *Vinegar* et al. (1976), haben in Untersuchungen an Ratten außerdem eine Potenzierung der entzündungshemmenden und analgetischen Wirkung von Aspirin bei gleichzeitiger Gabe von Coffein zeigen können.

In der Ernährungsphysiologie spielt Coffein ebenfalls eine sehr bedeutsame Rolle. Coffein ist vor allem im Kaffee, Tee und in Cola-Getränken enthalten und bedingt die bekannte anregende und belebende Wirkung derartiger Getränke. Nach Erhebungen des statistischen Bundesamtes betrug der Kaffeekonsum pro Kopf der Bevölkerung im Jahr 1975 155 Liter und lag damit an erster Stelle, dicht gefolgt vom Konsum an alkoholischen Getränken, der 147,8 Liter pro Kopf betrug. Der Verbrauch von Tee war demgegenüber mit 30,8 Liter pro Kopf und Jahr erheblich geringer. Da Coffein, etwa in Form coffeinhaltiger Getränke, und Alkohol häufig gleichzeitig aufgenommen werden, ist anzunehmen, daß beide Substanzen sich wechselseitig in ihrem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Verhalten beeinflussen werden.

Der Einfluß von Coffein auf die Pharmakokinetik von Äthanol ist bislang verschiedentlich in Untersuchungen am Menschen und am Tier geprüft worden, weil dies im Zusammenhang mit dem Problem der Verkehrssicherheit besonders interessiert. So fanden *Elbel* 1939, *Fleming* und *Reynolds* 1935, *Lang* und *von Schlick* 1936, sowie *Pawan* 1968, keine Beeinflussung des Blutalkohols durch vorherige Gabe von Coffein oder von Kaffee.

Die zweite Möglichkeit einer Wechselwirkung, nämlich der Einfluß von Äthanol auf die Pharmakokinetik von Coffein wurde bislang unseres Wissens noch nicht untersucht. Da die Klärung dieser Fragestellung ebenfalls sehr wichtig erscheint, u. a. wegen der dabei möglicherweise sich ergebenden Auswirkungen auf die Pharmakodynamik des Coffeins, wurde in den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen die Pharmakokinetik von Coffein (Resorption, Verteilung, Biotransformation) und deren Beeinflussung durch Äthanol geprüft. Im einzelnen sollten dabei folgende Fragestellungen geklärt werden:

Wie wird Coffein vom Magen-Darm-Kanal der Maus resorbiert, durch den Organismus metabolisiert, und wie verhalten sich die Konzentrations-Zeit-Kurven von Coffein und dessen Metaboliten in bestimmten Körperorganen und Flüssigkeiten (Leber, Niere, Muskel, Gehirn, Plasma), wenn Coffein entweder allein oder zusammen mit Äthanol verabreicht wird?

Diese Versuche waren deshalb an einem so kleinen Versuchstier, wie es die Maus darstellt, durchführbar, weil uns heute Coffein in markierter Form etwa als  $^{14}\text{C}$ - oder  $^3\text{H}$ -Coffein zur Verfügung steht. Dadurch ist es aber möglich geworden, Coffein und seine Metaboliten auch in verschwindend kleinen Konzentrationen meßbar zu machen.

### Methodik

Als Versuchstiere wurden männliche Mäuse vom Stamm NMRI mit einem Gewicht von 20 bis 25 g verwendet. Die Tiere wurden bei einer Raumtemperatur von  $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  gehalten und mit Altromin Trockenfutter und Wasser ad libitum ernährt.

Durchführung der Versuche: Die Versuche wurden an zwei Tiergruppen durchgeführt. Tiergruppe I erhielt inaktives Coffein (18 mg/kg) und 1-Methyl- $^{14}\text{C}$ -Coffein ( $80 \mu\text{Ci/kg}$ ) per os. Tiergruppe II erhielt inaktives Coffein und  $^{14}\text{C}$ -Coffein in gleicher Dosierung und zusätzlich Äthanol (1,8 g/kg) per os.

5, 15, 30, 60, 120 und 240 Minuten nach Applikation dieser Lösungen wurden jeweils Kollektive von 5 Mäusen getötet und die Konzentration des Coffeins und seiner Metaboliten in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum dieser Tiere bestimmt. Coffein und seine Metaboliten wurden dabei nach Extraktion der Gewebeproben und des Serums dünn-schicht-chromatographisch getrennt und deren  $^{14}\text{C}$ -Aktivität anschließend in einem Szintillationszähler gemessen. Die so ermittelten Konzentrationen von Coffein und seiner Metaboliten wurden in nMol/g Feuchtwicht der Organe bzw. nMol/ml Serum angegeben.

### Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Für die in den einzelnen Versuchsgruppen enthaltenen Ergebnisse wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichungen errechnet. Zur Ermittlung der Signifikanzen diente der t-Test nach Student für ungepaarte Daten, wobei das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes bei einem  $p < 0,05$  angenommen wurde (Claus, Ebner, 1970).

### Ergebnisse

Coffeinverteilung in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum der Maus nach Gabe von Coffein.

Die Konzentrations-Zeit-Kurven nach alleiniger peroraler Verabreichung von Coffein zeigen einen einheitlichen Verlauf (siehe Abb. 1). In Leber, Muskel, Gehirn sowie im Serum werden die maximalen Coffein-

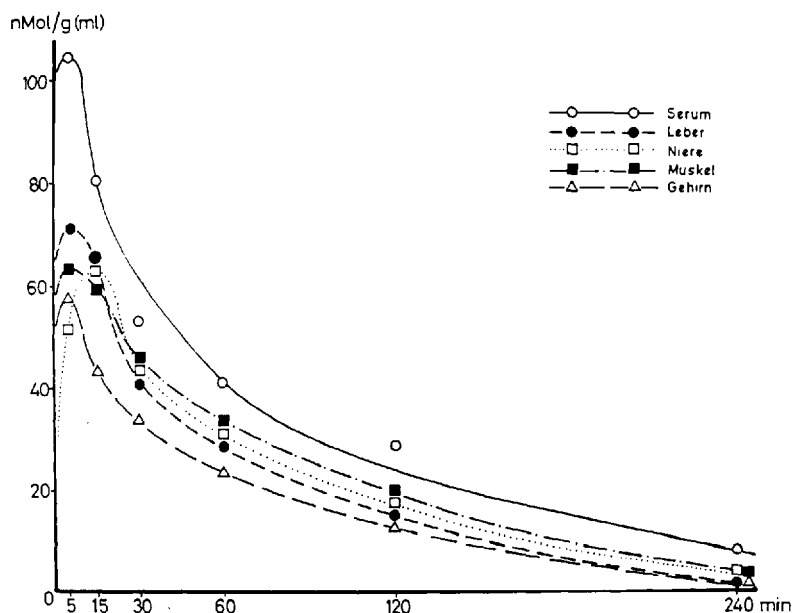


Abb. 1. Coffeinkonzentration in Serum, Leber, Niere, Muskel und Gehirn nach oraler Coffeingabe (18 mg/kg). Mittelwertskurven ( $n = 5$ ).

konzentrationen bereits 5 Minuten nach Applikation erreicht, wobei im Serum mit 104 nMol/ml der höchste Wert gemessen wurde. Die Maximalwerte in Leber (70 nMol/g), Muskel (63 nMol/g) und Gehirn (60 nMol/g) liegen in einem engen Bereich deutlich darunter. Die größte Coffeinkonzentration in der Niere (65 nMol/g) tritt erst 15 Minuten nach Versuchsbeginn auf.

Die Evasion des Coffeins aus den untersuchten Geweben und dem Serum stellt sich zwischen der 15. und 240. Versuchsminute in einem exponentiell abfallenden Kurvenverlauf dar, d. h. die Evasion erfolgt weitgehend proportional der in den Geweben bzw. im Serum vorhandenen Coffeinkonzentration.

Tab. 1. Eliminationskonstante ( $k_2$ ) und Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Coffein in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum der Maus nach oraler Gabe von Coffein bzw. Coffein und Äthanol.

	Coffein		Coffein (Äthanol)	
	$k_2$	$t_{1/2}$ (min)	$k_2$	$t_{1/2}$ (min)
Gehirn	0,016	43	0,004	192
Leber	0,017	41	0,003	233
Niere	0,015	46	0,003	241
Muskel	0,017	41	0,004	157
Serum	0,009	76	0,003	242

Die Halbwertszeiten des Coffeins in den untersuchten Organen liegen zwischen 40 und 45 Minuten, im Serum hingegen bei 75 Minuten (siehe Tab. 1). Dementsprechend ist die Evasion von Coffein aus den Geweben nach Ablauf von vier Stunden nahezu abgeschlossen, während im Serum noch ein Coffeinspiegel von etwa 8 nMol/ml vorliegt.

Coffeinverteilung in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum der Maus nach Gabe von Coffein und Äthanol.

Der zeitliche Verlauf der Coffeinkonzentration nach gleichzeitiger peroraler Verabreichung von Coffein und Äthanol ist aus Abbildung 2 zu entnehmen. Im Vergleich zu den nach alleiniger Coffeingabe gemessenen Werten sind zwei bemerkenswerte Unterschiede festzustellen:

1. Für die Invasion des Coffeins in Serum, Muskel und Gehirn ergaben sich zeitliche Verzögerungen, die dadurch zum Ausdruck kommen, daß die Konzentrationsmaxima im Serum erst nach 15 Minuten, d. h. etwa 10 Minuten später, im Muskel und Gehirn erst nach 60 Minuten, d. h. etwa 55 Minuten später als nach alleiniger Gabe von Coffein erreicht werden. Die Invasion in die Leber bzw. Niere wurde dagegen durch Äthanol nicht beeinflusst, so daß auch hier, ebenso wie nach alleiniger Gabe von Coffein, die Konzentrationsmaxima nach 5 bzw. 15 Minuten gemessen wurden. Die ermittelten Werte der Konzentrationsmaxima von Coffein waren im Vergleich zur alleinigen Coffeingabe in Leber, Niere, Muskel und Gehirn nicht auffällig verändert, im Serum dagegen deutlich (etwa 20 %) verringert.

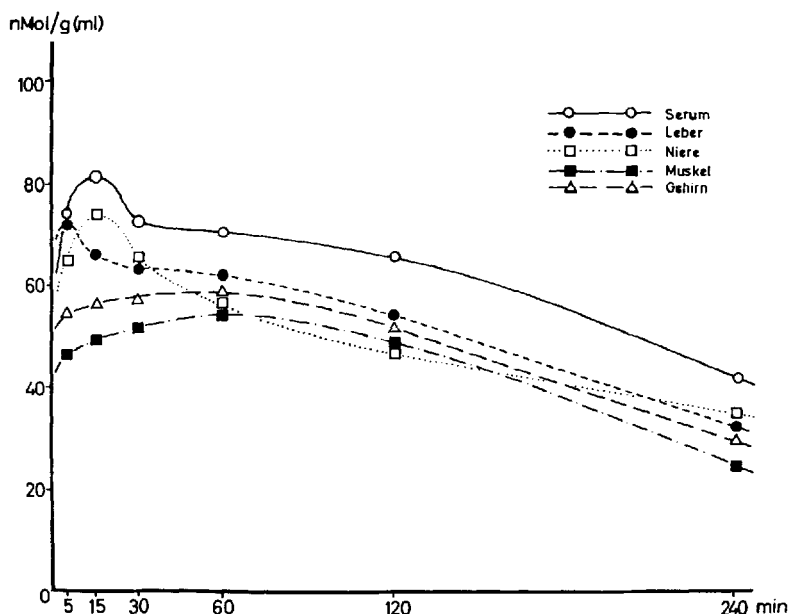


Abb. 2. Coffeinkonzentration in Serum, Leber, Niere, Muskel und Gehirn nach gleichzeitiger oraler Verabreichung von Coffein (18 mg/kg) und Äthanol (1,8 g/kg). Mittelwertskurven ( $n = 5$ ).

Tab. 2. Flächenintegrale der Konzentrations-Zeit-Kurven von Coffein in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum der Maus nach oraler Gabe von Coffein bzw. Coffein und Äthanol.

	Coffein	Coffein (Äthanol)	p
Gehirn	83 cm <sup>2</sup>	229 cm <sup>2</sup>	p < 0,001
Leber	95 cm <sup>2</sup>	241 cm <sup>2</sup>	p < 0,001
Niere	97 cm <sup>2</sup>	234 cm <sup>2</sup>	p < 0,001
Muskel	105 cm <sup>2</sup>	206 cm <sup>2</sup>	p < 0,01
Serum	144 cm <sup>2</sup>	289 cm <sup>2</sup>	p < 0,01

2. Die Evasion des Coffeins aus Leber, Niere, Muskel, Gehirn und Serum wird durch Äthanolzusatz in noch wesentlich stärkerem Maße beeinflusst. Man kann nämlich feststellen, daß die Coffeinkonzentration im Serum und den vorgenannten Geweben unter dem Einfluß von Äthanol nicht mehr exponentiell abfällt, sondern zwischen der 60. und 240. Minute eine weitgehend lineare und somit konzentrationsunabhängige Abnahme aufweist. Für das Verschwinden von Coffein aus den Gewebeproben bzw. dem Serum ergaben sich somit erheblich verlängerte Halbwertszeiten, die mit 160 bis 240 Minuten etwa viermal länger waren als nach alleiniger Gabe von Coffein (siehe Tab. 1).

Wegen der deutlich verzögerten Evasion des Coffeins waren auch nach Ablauf von vier Stunden noch verhältnismäßig hohe Coffeinkonzentrationen in den Geweben und im Serum nachzuweisen (25–40 nMol/g bzw. nMol/ml), während nach alleiniger Coffeingabe bei Versuchsende ledig-

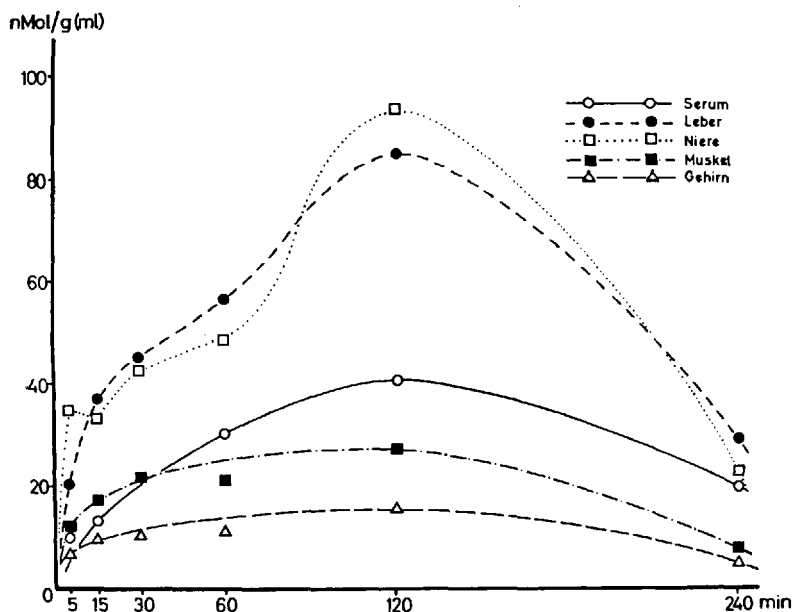


Abb. 3. Konzentration der Coffeinmetaboliten in Serum, Leber, Niere, Muskel und Gehirn nach oraler Coffeingabe (18 mg/kg). Mittelwertskurven (n = 5).

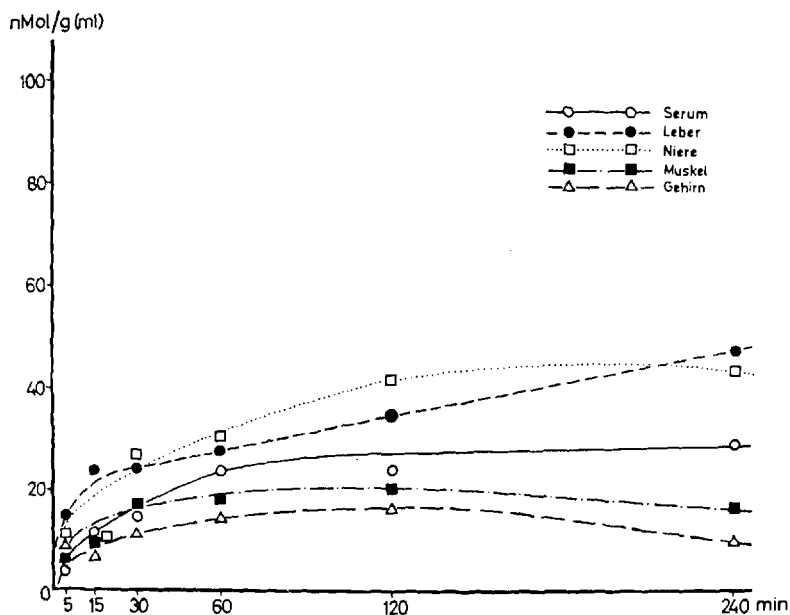


Abb. 4. Konzentration der Coffeinmetaboliten in Serum, Leber, Niere, Muskel und Gehirn nach gleichzeitiger oraler Verabreichung von Coffein (18 mg/kg) und Äthanol (1,8 g/kg). Mittelwertskurven ( $n = 5$ ).

lich für das Serum (8 nMol/ml), nicht dagegen für die übrigen Gewebe ein unwesentlich erhöhter Coffeinspiegel ermittelt werden konnte.

Die Flächenintegrale der Konzentrations-Zeit-Kurven des Coffeins sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Wie aus diesen Meßwerten zu ersehen ist, unterscheiden sich die im Serum bzw. Leber, Niere, Muskel und Gehirn ermittelten Coffeinemengen bei gleichzeitiger Verabreichung von Äthanol und Coffein erheblich und auch signifikant von denen, die nach alleiniger Coffeingabe gemessen wurden. Dabei kommt es in Gegenwart von Äthanol durchwegs zu einer Zunahme der vorhandenen Coffeinemengen um das Zwei- bis Zweieinhalbfache der nach alleiniger Coffeingabe ermittelten Werte.

Verteilung von Coffeinmetaboliten in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum der Maus nach Gabe von Coffein.

Die Konzentrations-Zeit-Kurven der Coffeinmetaboliten nach alleiniger Coffeingabe sind in Abbildung 3 dargestellt. Die Coffeinmetabolitenkonzentration steigt dabei im Serum und den untersuchten Geweben zunächst rasch an, erreicht etwa 120 Minuten nach Versuchsbeginn ihren Maximalwert, um dann im Verlauf der folgenden zwei Stunden wieder deutlich abzufallen. Es zeigen sich jedoch erhebliche Unterschiede bei den Maximalwerten der Coffeinmetabolitenkonzentration in den einzelnen Organen und im Serum. Bemerkenswerterweise treten dabei in Leber und Niere mit 84 bzw. 93 nMol/g die größten Werte auf. Im Serum ist der Meßwert mit 41 nMol/ml deutlich niedriger und im Muskel und Gehirn am niedrigsten, wo Werte von 27 bzw. 16 nMol/g gemessen wurden.

Tab. 3. Flächenintegrale der Coffeinmetaboliten-Konzentrations-Zeit-Kurven in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum der Maus nach oraler Gabe von Coffein bzw. Coffein und Äthanol.

	Coffein	Coffein (Äthanol)	p
Gehirn	57 cm <sup>2</sup>	62 cm <sup>2</sup>	n.s.
Leber	297 cm <sup>2</sup>	161 cm <sup>2</sup>	p < 0,001
Niere	302 cm <sup>2</sup>	175 cm <sup>2</sup>	p < 0,01
Muskel	100 cm <sup>2</sup>	82 cm <sup>2</sup>	n.s.
Serum	151 cm <sup>2</sup>	112 cm <sup>2</sup>	n.s.

Verteilung der Coffeinmetaboliten in Gehirn, Leber, Niere, Muskel und Serum der Maus nach Gabe von Coffein und Äthanol.

Unter dem Einfluß von Äthanol zeigen die Konzentrations-Zeit-Kurven der Coffeinmetaboliten im Vergleich zur alleinigen Coffeingabe in Leber, Niere, Muskel und Serum ein signifikant verändertes Verhalten. Dagegen ist im Gehirn keine Beeinflussung der Coffeinmetabolitenkonzentration nachweisbar (vergl. Abb. 4). Der Anstieg der Coffeinmetaboliten in den erstgenannten Organen und im Serum ist bei Versuchsbeginn deutlich verzögert, er erfolgt anschließend nur sehr langsam und kontinuierlich. Dabei werden in Leber, Niere und Serum erst bei Versuchsende höhere Coffeinmetabolitenkonzentrationen erreicht. Zu diesem Zeitpunkt sind die Coffeinmetabolitenkonzentrationen in Leber und Niere mit 47 bzw. 45 nMol/g nahezu gleich. Der Serumspiegel der Coffeinmetaboliten liegt mit 29 nMol/ml jedoch deutlich darunter. Für Muskel und Gehirn ergab sich insofern ein unterschiedliches Verhalten, als hier mit 20 bzw. 16 nMol/g der Anstieg der Coffeinmetaboliten am geringsten war. Diese Werte wurden bereits nach zweistündiger Versuchsdauer erreicht, um dann gegen Versuchsende wieder abzufallen.

Die Flächenintegrale der Konzentrations-Zeit-Kurven der Coffeinmetaboliten nach alleiniger Coffeingabe sowie nach Gabe von Coffein und Äthanol geben einen guten Einblick in die im Serum bzw. Leber, Niere, Muskel und Gehirn vorhandenen Mengen an Coffeinmetaboliten. Beim Vergleich dieser Meßwerte, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind, ergibt sich folgendes: In Gegenwart von Äthanol ist eine erhebliche und auch signifikante Abnahme der Coffeinmetaboliten in Leber und Niere feststellbar. Demgegenüber haben die Coffeinmetaboliten in Serum und Muskel nur mäßig und nicht signifikant abgenommen, sie im Gehirn sind dagegen konstant geblieben.

### Diskussion

Coffein wird, wie aus den dargestellten Ergebnissen zu entnehmen ist, nach oraler Gabe innerhalb weniger Minuten aus dem Magen-Darmkanal der Maus resorbiert, so daß die maximale Coffeinkonzentration im Serum etwa fünf Minuten nach Applikation vorliegt. Die Evasion des Coffeins erfolgt nach alleiniger Gabe von Coffein exponentiell, d. h. sie ist konzentrationsabhängig und dadurch charakterisiert, daß die Coffeinkonzentration im Serum anfänglich rasch abfällt, im weiteren Verlauf aber eine immer langsamer werdende Abnahme aufweist. Da weiterhin Coffein in

nicht-metabolisierter Form über die Niere der Maus nur in Mengen von 3 bis 6% der verabreichten Dosis (Burg, Stein, 1971) ausgeschieden wird und darüber hinaus andere Ausscheidungswege wie z. B. Atmung oder Galle keine wesentliche Rolle spielen, dürfte somit der Metabolisierung von Coffein eine entscheidende Rolle bei seiner Elimination aus dem Organismus der Maus zukommen.

Unter Einfluß von Äthanol kommt es zu einer leicht verlangsamten Invasion des Coffeins in das Serum. Die erreichte Maximalkonzentration des Coffeins ist signifikant gesenkt und tritt etwa 15 Minuten nach Verabreichung der beiden Substanzen auf, d. h., sie ist gegenüber der Kontrolle um 10 Minuten verzögert. In Leber, Niere, Muskel und Gehirn sind die Werte der maximalen Coffeinkonzentration unter Äthanoleinfluß nahezu unverändert. Es findet jedoch ebenso wie im Serum, eine zeitliche Verzögerung statt, die in der Leber etwa 10 Minuten, in Muskel und Gehirn sogar 50 Minuten beträgt.

Die verzögerte Invasion des Coffeins ist offenbar auf eine verlangsamte Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal zurückzuführen. Bei diesem Effekt dürfte aber der durch Äthanol bzw. Coffein hervorgerufenen Stimulierung der Magensekretion und der damit unmittelbar verbundenen Beeinflussung der Pylorusfunktion eine maßgebliche Bedeutung zukommen. So ist zu erwarten, daß nach alleiniger Verabreichung von Coffein die Magensekretion nur in geringem Umfang angeregt wird, und damit das Coffein auch ungehindert aus dem Magen in den oberen Dünndarm gelangt und somit sehr rasch resorbiert wird. Nach gleichzeitiger Verabreichung von Coffein und Äthanol und der damit zu erwartenden stärkeren Anregung der Magensekretion dürfte am Pylorus ein länger anhaltender kontraktionsfördernder Effekt auftreten, der eine Retention größerer Coffeinemengen im Magen bewirkt und somit die Passage des Coffeins in den oberen Dünndarm sowie die dort erfolgende Resorption verzögert. Eine solche Erklärungsmöglichkeit wird auch durch die Beobachtung unterstützt, daß die Mägen der Mäuse nach gleichzeitiger Verabreichung von Coffein und Äthanol ein deutlich größeres Füllungsvolumen aufweisen, als dies nach alleiniger Gabe von Coffein festgestellt wurde. Eine entsprechende Beobachtung im Sinne eines erheblich gesteigerten Magenfüllungsvolumens konnten auch Strubelt et al. (1976) in Untersuchungen an Ratten nachweisen, wenn sie den Tieren gleichzeitig Äthanol und Coffein per os verabreichten.

Der die Evasion des Coffeins darstellende Abschnitt der Kurven läßt vornehmlich zwei Befunde erkennen (vergl. Abb. 1 u. 2):

Erstens: Die Evasion des Coffeins aus dem Serum und den untersuchten Organen erfolgt nicht mehr exponentiell sondern linear. Da die Evasion nahezu ausschließlich aufgrund der Metabolisierung des Coffeins erfolgt, ist anzunehmen, daß die hier beobachtete Änderung der Evasionskinetik auf eine durch Äthanol bewirkte Hemmung der beim Coffeinabbau beteiligten Enzymsysteme zurückzuführen ist. Es ist ein Wechsel von einer Kinetik erster Ordnung in eine Kinetik nullter Ordnung eingetreten, d. h. der Coffeinabbau erfolgt unter Äthanoleinfluß nicht mehr konzentrationsabhängig, sondern derart, daß pro Zeiteinheit jeweils die gleiche Menge Coffein metabolisiert wird.

Zweitens: Die Coffeinkonzentration ist in Gegenwart von Äthanol in Serum, Leber, Niere und Gehirn von der 30. Versuchsminute bis Versuchsende signifikant erhöht. Dies gilt mit geringer Einschränkung auch für den Muskel: Hier tritt ein signifikanter Unterschied erst 120 Minuten nach Applikation auf. Da die signifikante Steigerung der Coffeinkonzentration in den untersuchten Geweben und im Serum bereits bei einem Äthanolblutspiegel von weniger als 1% auftritt und insbesondere im Gehirn über mehrere Stunden erhalten bleibt, muß möglicherweise mit einer verlängerten und verstärkten zentralnervösen Stimulation bei Anwendung einer derartigen Wirkstoffkombination gerechnet werden.

In Untersuchungen an der Ratte und der Maus konnten als Hauptmetaboliten des Coffeinabbaus die Dimethylxanthine Theobromin (3,7-Dimethylxanthin), Paraxanthin (1,7-Dimethylxanthin) und Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) nachgewiesen werden, wobei die weitere Oxidation der beiden letztgenannten Verbindungen zu 1,7- bzw. 1,3-Dimethylharnsäure führen kann. Als weitere Metaboliten des Coffeins wurden außerdem 1, 3, 7-Trimethyldihydroharnsäure und 1, 3, 7-Trimethylharnsäure bei Ratte und Maus gefunden. Die 1, 3, 7-Trimethylharnsäure kann bei diesen Tierespecies durch das Enzym Uricase in 1, 3, 8-Trimethylallantoin umgewandelt werden, aus dem dann durch weiteren Abbau Monomethyl- bzw. Dimethylharnstoff entstehen kann (Arnaud, 1976).

Nach neueren Untersuchungen soll der Abbau von Coffein durch das in der Leber lokalisierte Cytochrom P-450 Monooxygenase System erfolgen. Von den verschiedenen Monooxygenasen soll die durch Phenobarbital stimulierbare Form (Cytochrom P-450) den Abbau von Coffein zumindest bei der Ratte in geringerem Umfang beschleunigen als das Cytochrom P<sub>1</sub>-450 (= P-448), welches durch Vorbehandlung mit 3-Methylcholanthren deutlich stimuliert werden kann (Aldridge et al. 1977).

Daß das Cytochrom P-450 Monooxygenase System auch beim Menschen von besonderer Bedeutung ist, konnte von Aldridge et al. 1979 nachgewiesen werden. So wird beispielsweise beim Kleinkind oral verabreichtes Coffein im ersten Monat nach der Geburt zu etwa 85 % und im zweiten und dritten Monat zu ca. 64 % und 55 % unverändert im Harn ausgeschieden. 7 bis 9 Monate nach der Geburt und auch beim Erwachsenen beträgt die nichtmetabolisierte, im Harn ausgeschiedene Coffeinemenge höchstens 1 bis 2 % der verabreichten Dosis.

Aufgrund der in Leber und Niere gemessenen hohen Konzentration von Coffeinmetaboliten müssen diese Organe als die Hauptorte angesehen werden, in denen die Coffeinmetaboliten gebildet werden bzw. zur Ausscheidung gelangen. Die in der Niere gefundenen hohen Konzentrationen von Coffeinmetaboliten sind auf den dort stattfindenden Ausscheidungsprozeß, nicht aber auf einen weiteren Abbau von Coffein innerhalb der Niere zurückzuführen. Für diese Vermutung sprechen die Ergebnisse neuerer Untersuchungen (Czok, Finke, 1978), nach denen ein Abbau von Coffein nur in Leberschnitten, nicht dagegen in Nierenschnitten der Maus nachgewiesen werden konnte. Die geringen im Gehirn und Muskel feststellbaren Coffeinmetabolitenkonzentrationen dürften wohl ebenfalls nicht an Ort und Stelle gebildet werden, sondern hauptsächlich über das Serum in diese Organe gelangen. Dafür spricht unter anderem der Befund, daß in Untersuchungen an Mäusen bei Inkubation von Gehirn-

schnitten mit Coffein keine Coffeinmetaboliten nachzuweisen waren (Czok, Finke, 1978). Aus diesen Befunden dürfte zu schließen sein, daß zumindest bei der Maus der Abbau von Coffein entweder vollständig oder zum größten Teil in der Leber erfolgt.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Äthanol ist die Konzentration der Coffeinmetaboliten in der Leber etwa zwischen der 30. und 180. Versuchsminute im Vergleich zur alleinigen Gabe von Coffein signifikant gesenkt. Dieser Befund in Verbindung mit der im gleichen Zeitraum auftretenden signifikant erhöhten Coffeinkonzentration in allen untersuchten Geweben spricht für eine durch Äthanol gehemmte Metabolisierung des Coffeins in der Leber der Maus. Demzufolge finden wir etwa zwischen der 5. und 180. Versuchsminute in Gegenwart von Äthanol eine ebenfalls signifikant gesenkte Konzentration der Coffeinmetaboliten in der Niere.

Im Muskel und im Gehirn wird die im Vergleich zu anderen Organen (Leber, Niere, Serum) auffallend niedrige Coffeinmetabolitenkonzentration durch eine zusätzliche Verabreichung von Äthanol in keiner Weise verändert. Auch dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, daß in diesen Geweben mit einer Metabolisierung des Coffeins in nennenswertem Umfang nicht zu rechnen ist. Vielmehr dürfte der Coffeinabbau in der Leber erfolgen, und die Coffeinmetaboliten erst auf dem Transportwege in Muskel und Gehirn gelangen.

Im Serum ist der Konzentrationsverlauf der Coffeinmetaboliten in Gegenwart von Äthanol im Vergleich zur alleinigen Coffeingabe nur geringfügig verändert: Es tritt eine Verminderung der Coffeinmetabolitenkonzentration auf, die etwa um die 120. Versuchsminute signifikant ist. Dieser Befund entspricht der unter Äthanoleinfluß gesenkten Konzentration der Coffeinmetaboliten in Leber und Niere und ist in naheliegender Weise dadurch zu erklären, daß das Serum als ein Verteilungsraum und als Transportmittel für die Coffeinmetaboliten angesehen werden muß.

Einen weiteren wichtigen Hinweis für einen Hemmeffekt von Äthanol auf den Coffeinabbau ergaben neuere unveröffentlichte Untersuchungen (Czok, 1979), in denen bei Mäusen nach oraler Verabreichung von Coffein bzw. Coffein und Äthanol das im Harn ausgeschiedene Coffein bzw. dessen Metaboliten radiochromatographisch ermittelt wurde. Dabei wurden zwei Urinfraktionen getrennt untersucht: und zwar die erste von der 1. bis zur 4. Stunde und die 2. von der 5. bis 24. Stunde nach Applikation. Wie aus diesen Radiochromatogrammen zu ersehen ist, waren nach alleiniger Coffeingabe in der ersten Harnfraktion Coffeinmetaboliten in sehr großer Menge nachweisbar, während in der zweiten Harnfraktion die Coffeinmetaboliten erheblich abgenommen hatten und nicht-metabolisiertes Coffein nur noch in sehr geringen Mengen nachweisbar war. Nach gleichzeitiger Verabreichung von Coffein und Äthanol zeigten die beiden Harnfraktionen demgegenüber ein gegensätzliches Verhalten, und zwar derart, daß in der ersten Fraktion nur eine schwache, in der zweiten Fraktion dagegen eine stärkere Metabolisierung von Coffein zu beobachten war. Auch dieser Befund deutet darauf hin, daß durch Äthanolgabe in der hier erreichten Dosis der Abbau von Coffein über einen Zeitraum von 4. Stunden deutlich gehemmt werden kann.

Da sich der Abbau von Coffein überwiegend in der Leber vollzieht und nach den vorliegenden Befunden gezeigt werden konnte, daß unter Ätha-

noleinfluß der Coffeinabbau eine deutliche Hemmung erfährt, ist zu vermuten, daß Äthanol hauptsächlich in der Leber angreift und hier eine Hemmung des im endoplasmatischen Reticulum der Leberzelle stattfindenden Arzneimittelabbaus bewirkt. Dabei muß in erster Linie mit einem Hemmeffekt auf die zunächst erfolgende Demethylierung von Coffein gerechnet werden. Diese Vermutung wird bestätigt durch die Untersuchungen von Soehring und Schüppel (1966), die nach Verabreichung von Äthanol bei der Ratte eine Hemmung der Demethylierung von Amidopyrin nachweisen konnten. Neuere Untersuchungen (Czok, Finke, 1978) haben außerdem gezeigt, daß auch in Leberschnitten der Maus die Metabolisierung von Coffein durch Äthanol in dosisabhängiger Weise gehemmt werden kann. Darüber hinaus ergab sich gleichfalls eine Hemmung des Coffeinabbaus, wenn den Leberschnitten zusammen mit Coffein Amidopyrin angeboten wurde, d. h. eine zweite Substanz, deren Abbau ebenso wie beim Coffein über eine Demethylierung erfolgt. Ob Äthanol auch die weitere Oxidation von Methylxanthinen zu den entsprechenden Methylharnsäuren zu hemmen vermag, ist zu vermuten, müßte aber durch weitere experimentelle Untersuchungen abgeklärt werden.

#### Zusammenfassung

In Untersuchungen an Mäusen wurde die Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Stoffwechsel) von oral verabreichtem Coffein (18 mg/kg) unter Verwendung von  $^{14}\text{C}$ -Coffein als Marker und der Einfluß von gleichzeitig gegebenem Äthanol (1,8 g/kg) untersucht. Dabei wurden die folgenden Ergebnisse erhalten:

1. Coffein wurde sehr schnell vom Gastrointestinaltrakt der Maus resorbiert. Eine Zugabe von Äthanol hatte keinen nennenswerten Einfluß auf die Resorption von Coffein.
2. Die Elimination von Coffein aus dem Serum und den untersuchten Geweben (Leber, Niere, Gehirn, Muskel) zeigte einen exponentiellen Verlauf mit einer Halbwertszeit von 40 bis 60 Minuten und war nach 4 bis 5 Stunden beendet.
3. Durch Alkoholgabe wurde die Elimination von Coffein signifikant vermindert, und seine Halbwertszeit stieg auf 160 bis 240 Minuten.
4. Die Coffeinmetaboliten erreichten ihre Maximalkonzentration im Serum und den untersuchten Geweben im Verlauf von 2 Stunden. In der Leber und der Niere war die Konzentration der Coffeinmetaboliten größer als im Serum, in Gehirn und Muskel dagegen niedriger. Bei Versuchsende erreichten die Coffeinmetaboliten nur noch eine sehr geringe Konzentration.
5. Nach Verabreichung von Äthanol waren die Coffeinmetaboliten von der 30. bis 180. Minute in der Leber und der Niere signifikant vermindert, im Serum dagegen nur sehr leicht herabgesetzt und im Muskel und Gehirn nahezu unverändert.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungen wird vermutet, daß Äthanol den Stoffwechsel von Coffein in der Leber zu hemmen vermag, und zwar durch Beeinflussung hauptsächlich seiner Demethylierung zu anderen Dimethyl- und Monomethylxanthinen und möglicherweise auch seiner weiteren Oxidation zu Methylharnsäuren.

#### Summary

In experiments on mice the pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism) of orally administered caffeine (18 mg/kg) using  $^{14}\text{C}$  caffeine as marker and the influence of simultaneously applied ethanol (1,8 g/kg) was tested. The following results were obtained:

1. Caffeine was very quickly absorbed from the gastro-intestinal tract of mice. Addition of ethanol had no noticeable influence on the absorption of caffeine.

2. The elimination of caffeine from the serum and tissues examined (liver, kidney, brain, muscle) showed an exponential course with a half life of 40–60 minutes and was completed after 4 to 5 hours.
3. By giving ethanol the elimination of caffeine was significantly decreased and its half life increased to 160–240 minutes.
4. The caffeine metabolites reached their maximal concentration in serum and tissues examined within two hours. In the liver and kidney the concentration of caffeine metabolites was greater than in the serum, whereas they were lower in the brain and muscle. At the end of the experiment the concentration of caffeine metabolites reached only very low values.
5. After administration of ethanol the caffeine metabolites were significantly decreased from the 30th to 180th minute in the liver and kidney; they were only slightly lowered in the serum and almost unchanged in the muscle and brain.

The results of these experiments suggest that ethanol inhibits the metabolism of caffeine in the liver, especially by influencing its demethylation to other dimethyl- and monomethylxanthines and probably also its oxidation to methyluric acids.

### Literatur

1. Aldridge, A., W. D. Parsons, A. H. Neims: Stimulation of caffeine metabolism in the rat by 3-Methylcholanthrene. *Life Sciences* **21**, 967–974 (1977).
2. Aldridge, A., J. V. Aranda, A. H. Neims: Caffeine metabolism in the newborn. *Clin. Pharmacol. Ther.* **25**, 447–453 (1979).
3. Arnaud, M. J.: Identification, kinetics and quantitative study of (2-<sup>14</sup>C) and (1-Me-<sup>14</sup>C) caffeine metabolites in rat's urine by chromatographic separation. *Biochem. Med.* **16**, 67–76 (1976).
4. Axelrod, J., J. Reichenbach: The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **107**, 519–523 (1953).
5. Burg, A. W., E. Werner: Tissue distribution of caffeine and its metabolites in the mouse. *Biochem. Pharmacol.* **21**, 923–936 (1972).
6. Burg, A. W., M. E. Stein: Urinary excretion of caffeine and its metabolites in the mouse. *Biochem. Pharmacol.* **21**, 909–922 (1972).
7. Clauss, G., H. Ebner: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen (Frankfurt a. M. und Zürich 1970).
8. Czok, G.: Untersuchungen über die Wirkung von Kaffee. *Suppl. 5 zur Z. Ernährungswiss.* (Darmstadt 1966).
9. Czok, G.: Coffeinspiegel bei Ratten nach oraler Coffeingabe und ihre Beeinflussung durch Kaffee- und Tee-Inhaltsstoffe. In: *Alkohol und Coffein. Wiss. Veröff. Dtsch. Ges. Ern.* **17**, 142–151 (1970).
10. Czok, G., B. Schmidt, K. Lang: Verteilung von 8-<sup>14</sup>C-Coffein im Organismus der Ratte. *Z. Ernährungswiss.* **9**, 103–117 (1969).
11. Czok, G., A. Finke: Unveröffentlichte Versuche (1978).
12. Eichler, O.: Kaffee und Coffein (Berlin–Heidelberg–New York 1976).
13. Elbel, H.: Nachweis der Coffeinvirkung auf Blutalkohol und Trunkenheit. *Beitr. Gerichtl. Med.* **15**, 14–25 (1939).
14. Estler, C.-J., H. P. T. Ammon, C. Herzog: Über den Einfluß akuter und chronischer Coffeinzufuhr auf Leistungsverhalten und Energiehaushalt weißer Mäuse. In: *F. Heim, H. P. T. Ammon: Coffein und andere Methylxanthine*, S. 199–206 (Stuttgart 1969).
15. Federlin, C.: Dissertation: Untersuchungen über den Verlauf der Blutalkoholkurve nach Trinken von Bohnenkaffee und nach subcutaner Injektion von Coffein (Frankfurt 1965).
16. Fleming, J., R. Weigmann: Die Bedeutung des Coffeins in analgetischen Kombinationspräparaten. *Arzneim. Forschg.* **3**, 606–609 (1953).
17. Fleming, R., D. Reynolds: Attempts to modify the concentration of alcohol in the blood after i.v. administration of caffeine. *J. Pharm. exp. Ther.* **54**, 2 (1935).
18. Grüner, O., C. Federlin: Über den Verlauf der Blutalkoholkurve nach Coffeingabe. *Blutalkohol* **3**, 188–199 (1965).
19. Lang, S., B. v. Schlick: Die Beeinflussbarkeit des Alkoholumsatzes im Organismus. *Z. exp. Med.* **99**, 81–84 (1936).
20. Malorny, G.: Pharmakologie des Coffeins. *Alkohol und Coffein, Wiss. Veröff. Dtsch. Ges. Ernährung* **17**, 111–131 (1970).
21. Pawan, G. L. S.: Alcohol metabolism in man: Acute effects of physical exercise, caffeine, fructose and glucose on the rate of ethanol metabolism. *Biochem. J.* **106**, 19 (1968).
22. Prokop, L.: Kaffee und

Blutalkohol. Med. u. Ernähr. **9**, 37–38 (1968). – 23. *Schüppel, R.*: Äthanol und andere aliphatische Alkohole als Inhibitoren der mikrosomalen N-Demethylierung in vivo und in vitro. Habil. Schrift, Tübingen 1969. – 24. *Siegers, C. P., O. Strubelt, G. Back*: Influence of caffeine on ethanol absorption in rats. Arch. exp. Path. Pharmacol. **274**, R 108 (1972). – 25. *Siegers, C. P., O. Strubelt, G. Back*: Inhibition by caffeine of ethanol absorption in rats. Europ. J. Pharmacol. **20**, 181–187 (1972). – 26. *Soehring, K., R. Schüppel*: Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arzneimitteln. Dtsch. med. Wschr. **91**, 1892–1896 (1966). – 27. *Strubelt, O., K. Böhme, C.-P. Siegers, P. Bruhn*: Der Einfluß von Coffein auf die Resorption und einige zentrale Wirkungen von Äthanol. Z. Ernährungswiss. **15**, 125–131 (1976). – 28. *Vinegar, R., J. F. Truax, J. L. Seeper, R. M. Welch, H. L. White*: Potentiation of the anti-inflammatory and analgetic activity of aspirin by caffeine in the rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **151**, 556–560 (1976).

Für die Verfasser:

Prof. Dr. *Georg Czok*, Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg, Martinistraße 52, 2000 Hamburg 20