

Coffein

Chemische Formel:**CK****Synonyma:**

1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxopurin, Koffein, Kaffein, Caffein, Guaranin, Thein, 1-Methyltheobromin, 7-Methyltheophyllin, 1,3,7-Trimethylxanthin

Bechaffenheit:

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.

MG: 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 (»Kokanüsse«) ca. 2% Coffein. *Theobroma Cacao* enthält in den Samen (Semen Cacao) 0,05-0,48% Coffein.

Paullinia sorbilis, Guaranapaste oder -samen, Brasilien, enthält ca. 6% Coffein.

Präparate:

autonic 200 Coffein-Tabletten 200 mg, Acusan

Coffeinum N 0,2 g Tabletten, Merck

Coffeinum purum Tabletten, Berlin-Chemie

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 Aktivanad, 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. Cafegot, 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 den zentral erregenden Wirkungen eine zusätzliche therapeutische Funktion bei der Behebung von durchblutungsbedingten Konzentrations- und Gedächtnisschwächen zukommt.

Wirkungscharakter und 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 oxidiert 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 adenosin antagonistische 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, 2—4 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.

Durch den Konsum koffeinhaltiger Getränke wie Kaffee oder Tee kann offenbar das kognitive Leistungsvermögen dosisabhängig gesteigert werden. Über 7400 Erwachsene wurden hierbei zum Kaffee- und Teekonsum befragt. Bei den Interviewten wurden außerdem kognitive Leistungen wie Reaktionsvermögen, Gedächtnisleistung und visuelles Raumerfassungsvermögen geprüft.

Je höher der Kaffeeconsum war, desto besser waren die Testergebnisse, und zwar unabhängig von anderen Faktoren, die die kognitive Leistung möglicherweise beeinflussen wie Bildungsgrad, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Einnahme von Arzneimitteln. So schnitten Personen, die mehr als sechs Tassen pro Tag

tranken, beim Reaktionstest um sechs Prozent besser ab als Kaffee-Abstinenzler; ein ähnlicher Leistungszuwachs war hinsichtlich der übrigen Parameter erkennbar.

Die Ergebnisse wurden vom Lebensalter der Probanden beeinflusst. Hinsichtlich des Reaktionsvermögens und der Gedächtnisleistung macht sich der günstige Einfluß von Kaffee bei älteren Personen stärker bemerkbar als bei jüngeren. JARVIS vermutet, daß ältere Menschen für die anregende Wirkung von Koffein empfänglicher sind.

Fraglich ist jedoch, ob Koffein die kognitive Leistungsfähigkeit direkt beeinflusst oder nur als genereller Muntermacher wirkt. Jedenfalls scheint Koffein auch nach langjähriger Einnahme diese Wirkung nicht zu verlieren. Bei den Teetrinkern wurde das kognitive Leistungsvermögen zwar auch gesteigert, jedoch war die Wirkung hier schwächer als bei den Kaffeetrinkern. *Dies liegt* vermutlich daran, daß Tee weniger Koffein enthält als Kaffee. (Quelle: Ärzte Z. 21.7.93)

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 koronare Herzerkrankung zu sterben. Diuretische Effekte sowie erregende Wirkungen auf verschiedene Sekretionsvorgänge (HCL-Sekretion im Magen, Katecholaminfreisetzung aus der Nebenniere).

Bei Dosierung über 200 mg können Muskelzittern, Kopfschmerzen und Reizbarkeit auftreten.

Kaffeekonsum erhöht den Cholesterinspiegel bei Männern:

Aus mehreren internationalen epidemiologischen Studien der letzten Jahre wurde bekannt, daß der Konsum von nicht gefiltertem, sondern gebrühtem Kaffee den Cholesterinspiegel im Blut erheblich steigen lassen kann.

Kaffeetrinken wurde dabei als Einflußfaktor für einen erhöhten Serumcholesterinspiegel bei Männern gefunden: Starker Kaffeekonsum, mangelnde sportliche Betätigung und eine hohe Körperfettmasse führen bei jungen Männern zwischen 18 und 24 Jahren zu nennenswert höherem Cholesterinspiegel. Dies geht aus einer epidemiologischen Studie an ca. 800 Personen hervor, davon 184 junge Männer, die das Bundesgesundheitsamt zusammen mit der Universität Heidelberg durchgeführt hat. Das Ergebnis ist vor allem insofern überraschend, als Kaffeekonsum stärker als bisher angenommen zum Anstieg der Cholesterinwerte im Blut führt. Pro täglich getrunkenen Tasse Kaffee hat das Bundesgesundheitsamt bei jungen Männern im Schnitt eine Erhöhung des Cholesterinspiegels um 4,2 mg Gesamtcholesterin pro dl Blut gefunden. Bei LDL-Cholesterin betrug die Erhöhung 4,0 mg. Zu dem gleichen Ergebnis führte die Auswertung der umfangreicheren, für die Bundesrepublik repräsentativen Stichprobe des Nationalen Gesundheits-Surveys der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie. Diese Stichprobe enthält Männer der Altersgruppe 25 bis 70 Jahre.

In der Stichprobe des Nationalen Gesundheits-Surveys von 2550 Männern dieser Altersgruppe wurde ein Anstieg im Gesamtcholesterin von 1,2 mg/dl pro täglich getrunkenen Tasse Kaffee gefunden. Dieser Anstieg ist nicht so ausgeprägt wie bei den jungen Männern. Aber bei einem durchschnittlichen Tageskonsum von 5 Tassen Kaffee oder mehr handelt es sich durchaus um einen wichtigen Einflußfaktor auf den Cholesterinspiegel in dieser Bevölkerungsgruppe, für die der Herzinfarkt die wichtigste Todesursache ist. In beiden Studien war der Zusammenhang für Frauen nicht nachweisbar.

Der Einfluß des Kaffee zeigte sich unabhängig von den anderen Faktoren, die das Blutcholesterin erhöhen (fette Ernährung, hohe Cholesterinaufnahme mit der Nahrung, Rauchen, Übergewicht, körperliche Inaktivität).

Erhöhtes Cholesterin ist bekanntlich einer der wichtigsten Faktoren bei der Entstehung von Herzinfarkten. Wenn der Einfluß von Kaffee für Männer aller Altersgruppen gilt, kann Kaffeekonsum zum Risikofaktor für Herzinfarkt werden. Ob eine Beziehung zwischen Kaffeekonsum und Herzkreislauferkrankungen unter unseren Lebensbedingungen besteht, ist bisher unerforscht. Immer mehr epidemiologische Studien aus anderen Ländern zeigen einen Zusammenhang zwischen hohem Kaffeekonsum und dem Risiko eines Herzinfarktes, obwohl dieser Effekt nicht in allen Studien festgestellt werden konnte. Wegen der nationalen Besonderheiten beim Kaffeetrinken wäre eine epidemiologische Studie in Deutschland nötig, um dieses mögliche Risiko zu quantifizieren. Bis dahin muß von exzessivem Kaffeegenuß abgeraten werden. (Quelle: BGA-Pressemitteilung vom 23.4.1991)

Auf den Blutdruck von Hypertonikern hat regelmäßiger Kaffeegenuß offensichtlich keinen Einfluß. In einer doppelblinden, randomisierten und Plazebokontrollierten Cross-over-Studie wurde der 24-Stunden-Blutdruck bei 23 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie während zweier Perioden gemessen: Unter Beibehaltung der üblichen Medikation tranken die Patienten in der einen Periode koffeinfreien, in der anderen koffeinhaltigen Kaffee, jeweils in der gewohnten Menge. Wie gut die Compliance war, zeigte die mittleren Serum-Koffeinkonzentrationen mit 8,9 bzw. 0,2 $\mu\text{mol/l}$ in der jeweiligen Periode.

Die Blutdruckwerte waren in den beiden Perioden weder insgesamt noch aufgeschlüsselt nach Tag und Nacht signifikant voneinander verschieden. Dasselbe ergab sich auch bei Herzfrequenz, Plasmaenaktivität, Aldosteron und Angiotensin II. Lediglich das atriale natriuretische Peptid (ANP) war in der Koffein-Periode signifikant höher, ein Befund, über dessen Bedeutung man bislang nur Vermutungen anstellen kann.

Sollte er überhaupt eine Rolle spielen, so ergäben sich daraus eher positive Auswirkungen für den Hypertoniker.

(Quelle: HERTSEN, et al.: Effect of coffee on ambulatory blood pressure in patients with treated hypertension. *intern. Med.* 233 (1993) 4, 351-355.)

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 könne Phobien und Panikzustände bei Patienten mit derartigen Leiden auslösen oder verstärken.

Wechselwirkungen:

Sympathomimetika oder Schilddrüsenhormone: verstärkte tachykarde Wirkung. Orale Kontrazeptiva, Cimetidin oder Disulfiram vermindern, Barbiturate beschleunigen den Coffein-Abbau. Gyrasehemmer verzögern die Coffein-Elimination. Durch zentralwirksame Sympathomimetika wird das Abhängigkeitspotential erhöht. Bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin wird die Theophyllinausscheidung verzögert.

Abhängigkeit:

Auch wer täglich nur zwei bis drei Tassen Kaffee trinkt, kann bei plötzlichem Verzicht auf das belebende Getränk leiden. Daß somit nicht nur starke Kaffeegenießer süchtig werden können, fanden Wissenschaftler von der John Hopkins Universität in Baltimore heraus (*New England Journal of Medicine*, Bd. 327, Nr. 16, S. 1109). Knapp über die Hälfte der 62 Testpersonen litt unter mittelschweren bis starken Kopfschmerzen, nachdem sie ganz plötzlich ihre gewohnte Tagesration von 235 Milligramm Koffein abgesetzt hatten.

Diese Menge entspricht etwa drei Tassen Kaffee oder sechs Tassen Tee. Jeder zehnte entwickelte Depressionen und ängstliche Beklemmungen. Acht Prozent der untersuchten Frauen und Männer fühlten sich müde und klagten über Konzentrationsmangel und eine gestörte Bewegungskoordination.

Aus der Gruppe der Testpersonen, die Placebo erhielten, berichteten 13 Prozent, daß sie während der Studie unerlaubterweise Schmerzmittel eingenommen hatten. Dagegen griffen nur zwei Prozent der Kaffeetrinker heimlich zu solchen Medikamenten. Alle Entwöhnungszeichen traten am zweiten Tag des Entzugs am stärksten auf und klangen nach etwa einer Woche wieder ab. Bisherige Studien hatten sich auf Menschen konzentriert, die erheblich größere Mengen an Kaffee zu sich nahmen. Kaffee-Entzug sollte nach Meinung der amerikanischen Wissenschaftler in die Liste der Krankheitssymptome aufgenommen werden. Die Forscher empfehlen Ärzten, daran zu denken, daß bestimmte Beschwerden ihrer Patienten, zum Beispiel nach Operationen oder endoskopischen Untersuchungen, mit dem plötzlichen Verzicht auf ihr gewohntes Stimulans zu tun haben können.

Toxizität:

TDL₀ intravenös Mensch: 7 mg/kg

l.DL₀ intravenös Frau: 57 mg/kg

LDL₀ oral Mensch: 192 mg/kg
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.

Chronisches Vergiftungsbild:

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

Nachweis:

Qualitative Nachweise:

Murexid-Reaktion, Mikrokristalltests

Quantitative Nachweise:

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

Therapie:

Akut:

Giftentfernung (Medizinalkohle 10 g oral)
Bei Erregung, Krämpfen: Diazepan oder Doxepin.
Eventuell künstliche Beatmung
Schockprophylaxe, Plasma (expander)
Monitorkontrolle (EKG)

Chronisch:

Abtup absetzen, viel trinken, 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, 447-453 (1977)
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. J. 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 communication (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. *J. Biol. Chem.*, 228, 315-323 (1957)
- DIMAIO, 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 Kaffeetrinkern häufiger. *Dtsch. Ärztebl.* 70, 473-475 (1973)
- EICHLER, O., mit Beiträgen von Ammon, H.P.T., Estler, C.J., Füllgraf, G., Mitznegg, P., Schmid, E., Strubelt, O., Vitzthum, 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. *Pediatr.*, 64, 254-255 (1979)
- LAYTON, 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.: Atest 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 Drug Toxic* 1,9-24 (1963)
- PEAT, 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, E.G., 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)
- SULLIVAN, J.L.: Caffeine poisoning in an infant. *J. Pediatr.*, 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)
- VAN DER MEER, C, HAAS, R.E.: Determination of caffeine in serum by straight-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.*, 182,121-124 (1980)
- VANHEYST, 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