

Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène
Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit
Band: 72 (1981)
Heft: 1

Artikel: Einfluss von Schwangerschaft und Geschlecht auf die individuelle Variation des Koffeinabbaus = Effect of pregnancy and sex on individual variations in caffeine elimination
Autor: Rothweiler, H. / Knutti, R. / Schlatter, Ch.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-984605>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 29.11.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

H. Rothweiler, R. Knutti und Ch. Schlatter, Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich, Schwerzenbach

Einfluß von Schwangerschaft und Geschlecht auf die individuelle Variation des Koffeinabbaus

Effect of Pregnancy and Sex on Individual Variations in Caffeine Elimination

Einleitung

Koffein gehört zu den am häufigsten und zudem in beträchtlichen Mengen eingenommenen, biologisch aktiven Xenobiotika. Außer im Kaffee, der pro Tasse etwa 80–150 mg Koffein enthält, kommt es u. a. im Schwarztee, in Kola-Getränken, in der Schokolade sowie in Schmerzmitteln und anderen Medikamenten vor. Obschon Koffein sehr gut wasserlöslich ist, wird nur ein geringer Anteil in unveränderter Form ausgeschieden. Die Elimination erfolgt vorwiegend im Urin über verschiedene demethylierte und oxidierte Metaboliten (1–5) (Abb. 1). Es ist nun

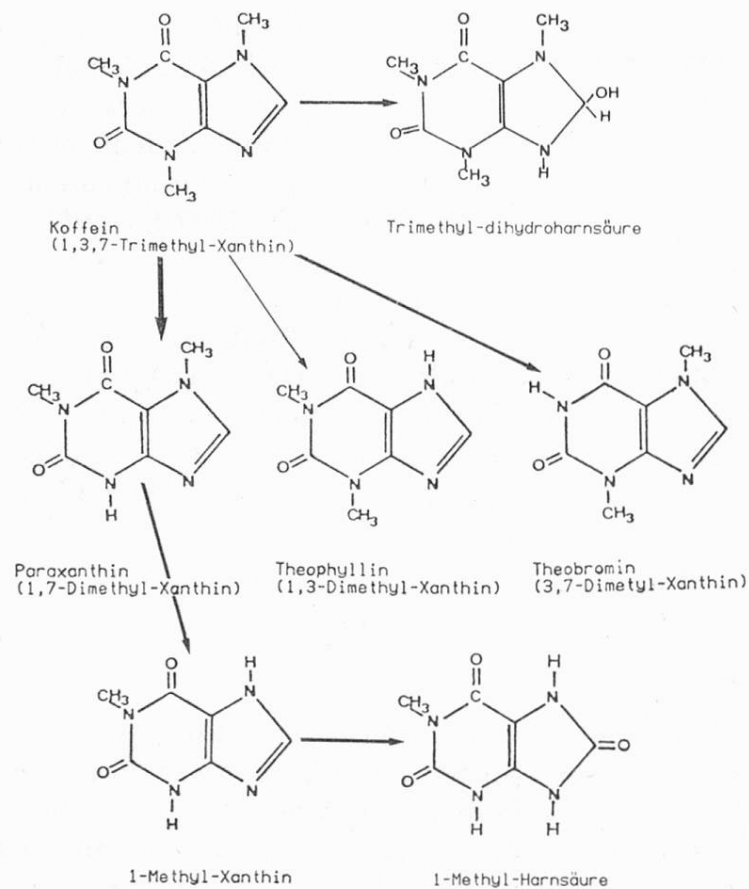


Abb. 1. Koffein mit einigen Metaboliten

aber bekannt, daß von Individuum zu Individuum große Aktivitätsunterschiede der am Metabolismus beteiligten Enzymsysteme bestehen können (6). Außer genetischen Faktoren spielen dabei Ernährung und Genußmittel, aber auch Alter, Gesundheitszustand und hormonelle Veränderungen eine Rolle. Für die Beurteilung toxischer Wirkungen einer Substanz für den Einzelnen ist es deshalb wesentlich, daß die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter und die möglichen Einflußgrößen bekannt sind. Diese Kenntnisse sind besonders wichtig bei der Anwendung von Medikamenten mit geringem Abstand zwischen therapeutisch notwendiger und toxischer Dosis. Große individuelle pharmakokinetische Abweichungen könnten aber auch bei Substanzen, die im allgemeinen als harmlos gelten und von den meisten gut vertragen werden, zu gesundheitlichen Störungen führen, indem durch quantitative Veränderungen im Metabolismus z. B. der weitere Abbau eines Zwischenproduktes verlangsamt wird und dadurch toxische Konzentrationen entstehen oder indem andere Abbauege benützt werden.

Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Xenobiotika am Menschen werden meistens bei gesunden und nicht schwangeren Erwachsenen durchgeführt. Aufgrund der Resultate solcher Untersuchungen wird dann im allgemeinen auch auf die Auswirkungen bei Kindern, Kranken, schwangeren Frauen und anderen Gruppen mit erhöhtem Risiko geschlossen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Variation des Koffeinabbaus direkt bei einer solchen Gruppe, nämlich bei 50 schwangeren Frauen, sowie bei einer Kontrollgruppe von 20 nicht schwangeren Frauen und Männern untersucht.

Koffein wurde aus verschiedenen Gründen gewählt, um den Einfluß der Schwangerschaft auf den Metabolismus zu untersuchen. Kaffee und Koffein führen im allgemeinen bei zu hohem Konsum zuerst zu leicht erkennbaren Anzeichen von Unverträglichkeit. Eigentliche Schädigungen können erst durch extrem hohe Dosierungen verursacht werden. Etwas weniger klar ist die Situation bezüglich möglicher teratogener Schäden. Diese traten in den meisten Tierversuchen (7) allerdings auch erst bei sehr hohen Dosen auf, die umgerechnet auf den Menschen einem täglichen Konsum von 40–75 Tassen Kaffee entsprechen würden. Eher möglich sind allerdings indirekte Auswirkungen auf das fötale Wachstum.

In einer großen epidemiologischen Untersuchung mit 5200 schwangeren Frauen in der Bundesrepublik Deutschland fanden *Mau* und *Netter* (8) bei starken Kaffeetrinkerinnen einen signifikant erhöhten Anteil von Kindern mit Geburtsgewichten von weniger als 2,5 kg. Kürzlich wurde außerdem berichtet, daß der Koffeinabbau bei Frauen während der letzten Wochen der Schwangerschaft stark reduziert ist (9).

Die Wahl von Koffein wird zudem dadurch begünstigt, daß Koffein eine recht ideale Modellsubstanz für Xenobiotika ist, da die Versuchspersonen keiner zusätzlichen Exposition von Fremdstoffen ausgesetzt werden.

Ein weiterer Vorteil der Verwendung von Koffein besteht darin, daß die pharmakokinetischen Parameter durch die Untersuchung von Speichelproben sehr einfach erhalten werden können. Die Methode der Bestimmung von Pharmakakonzentrationen im Speichel wird immer häufiger eingesetzt bei der Überwachung der Dosierung von Medikamenten (10, 11). Abgesehen davon, daß für den Patienten

die Abgabe von Speichelproben einen wesentlich geringeren Eingriff als Blutentnahmen bedeutet, ist die Konzentration im Speichel eher aussagekräftiger, da wegen des geringen Proteingehaltes im Speichel viele Substanzen vorwiegend in der bezüglich biologischer Aktivität relevanten freien, proteinungebundenen Form vorliegen.

Analysemmethode

Als Analysemmethode wurde die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) eingesetzt, wobei großes Gewicht auf eine einfache Probenvorbereitung und auf die Möglichkeit zur Automatisierung gelegt wurde. Für die Durchführung der Analysen stand das HPLC-System Modell 1084B von Hewlett Packard mit einem Probenaufgabeautomaten und einem UV-Detektor zur Verfügung.

Zur Probenvorbereitung wurden Röhrcchen mit 1 ml Speichel während 5 Minuten zentrifugiert. Aus dem Überstand wurden darauf 200 μ l in ein zweites 10 ml Röhrcchen dosiert und mit 25 μ l internem Standard (8-Chlorotheophyllin) und 25 μ l 50%iger Trichloressigsäure zur Eiweißfällung versetzt. Nach einer zweiten, 10minütigen Zentrifugation wurden 40–70 μ l des Überstandes direkt in den HPLC eingespritzt. Die chromatographische Trennung erfolgte auf einer reversed-phase Säule (Waters, μ -Bondapack C₁₈, 10 μ m, 30 cm x 4 mm) isokratisch mit einer mobilen Phase von Methanol/Wasser (1+4), wobei das Wasser zur Vermeidung von Flanken und Doppelpeaks mit Phosphorsäure auf pH 4,5 angesäuert wurde. Die UV-Detektion erfolgte bei 274 nm.

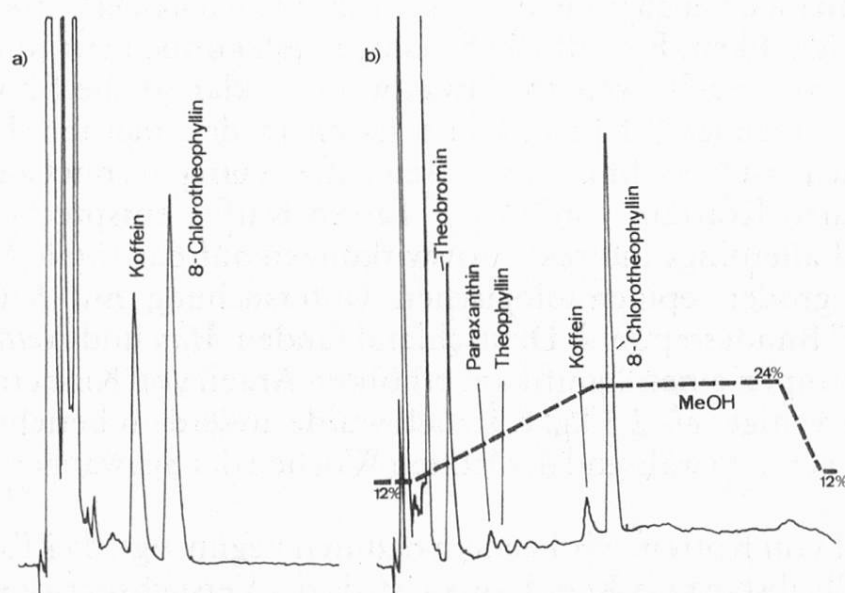


Abb. 2. Chromatogramme von Methylxanthinen in Speichelproben
 Beiden Proben wurden 5 ppm (bezogen auf die Speichelprobe) 8-Chlorotheophyllin als interner Standard zugesetzt
 a) isokratische Auftrennung von Koffein (3,6 ppm), Laufzeit 17 min
 b) Gradientenelution zur Auftrennung von Koffein (0,6 ppm), Theophyllin (0,2 ppm), Paraxanthin (0,3 ppm) und Theobromin (2,9 ppm), Laufzeit 25 min

Abbildung 2a zeigt ein typisches Chromatogramm einer Speichelprobe mit 3,6 ppm Koffein. Die Nachweisgrenze liegt bei ca. 0,1 ppm Koffein im Speichel. Nach dem Peak für den internen Standard wird zur Reinigung der Säule noch während einiger Minuten weiter eluiert. Die gesamte Laufzeit für ein Chromatogramm dauert 17 Minuten. Mit Gradientenelution können bei Bedarf weitere interessierende Xanthine, wie z. B. Theobromin, Paraxanthin und Theophyllin, aufgetrennt werden (Abb. 2b); die gesamte Analysenzeit dauert dann etwas länger.

Bestimmung der Halbwertszeit im Speichel

Bereits in früheren Studien (12, 13) wurde gezeigt, daß Koffein im Blut und im Speichel die gleiche Halbwertszeit aufweist, d. h. das Konzentrationsverhältnis zwischen Blut und Speichel ist für den Einzelnen konstant. Dieses Konzentrationsverhältnis ist allerdings individuell verschieden und liegt nach eigenen Untersuchungen und solcher anderer Autoren (12) zwischen 0,7 und 1,5. Das Konzentrationsmaximum im Speichel wird später als im Plasma erreicht, nämlich erst zwei bis drei Stunden nach Einnahme des Koffeins (Abb. 3). Darauf fällt die Koffeinkonzentration auch im Speichel gemäß 1. Ordnung, d. h. der Logarithmus der Koffeinkonzentration nimmt linear mit der Zeit ab.

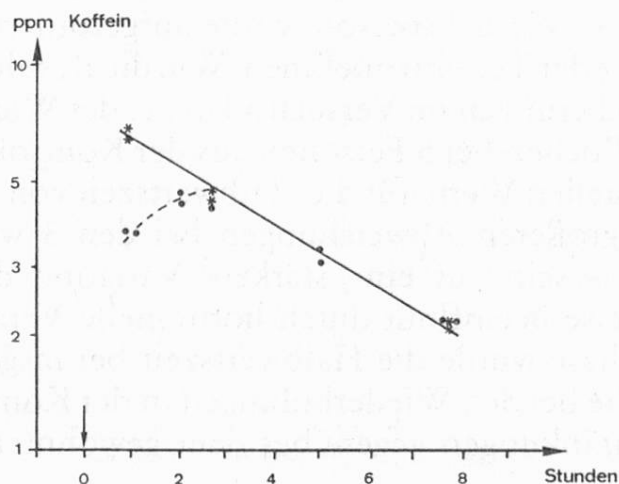


Abb. 3. Vergleich der Bestimmung von Koffein im Blutplasma und im Speichel nach Einnahme von 5,3 mg/kg Koffein

* = Plasma ● = Speichel

Durchführung der Versuche

In einer ersten Phase wurden die Halbwertszeiten von Koffein bei einer Kontrollgruppe von 20 Männern und nicht schwangeren Frauen aus unserem Institut bestimmt. Die Versuchspersonen durften ab 15 Uhr des Vortages keine koffein- und theobrominhaltigen Getränke und Lebensmittel mehr einnehmen. Am Morgen des Versuchstages wurde ihnen eine abgemessene Dosis von 4 bzw. 2 mg Kof-

fein pro kg Körpergewicht in Form von Kaffee abgegeben. Insgesamt mußten 13 Speichelproben gesammelt werden. Die erste vor der Einnahme des Kaffees zur Bestimmung des Blindwertes und die weiteren nach der Einnahme, zuerst in halbstündlichen und später in stündlichen Abständen. Nach Möglichkeit wurden die Proben noch am gleichen Tag analysiert; wenn dies nicht möglich war, wurden sie bis zur Analyse bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Die Resultate sind in Abbildung 4a darge-



Abb. 4. Halbwertszeiten von Koffein
 a) Kontrollgruppe ▲ = Männer
 ● = 11 nicht schwangere Frauen

b) 47 schwangere Frauen

stellt. Der etwas tiefere Mittelwert von 3,1 Stunden bei den Frauen gegenüber 3,8 Stunden bei den Männern ist statistisch nicht gesichert. Das Mittel aus allen 20 Bestimmungen beträgt 3,4 Stunden mit einer Standardabweichung von 1,0 Stunden. Um die Halbwertszeiten noch unter realitätsnäheren Bedingungen zu erfassen, wurde in den weiteren Versuchen keine Kaffeeabstinenz vor dem Versuch mehr verlangt und die Versuchsperson wurde aufgefordert, zu Hause wie üblich den Frühstückskaffee oder Tee einzunehmen. Wie die Resultate in Tabelle 1 zeigen, hatten aber diese Lockerungen im Versuchsplan bei der Wiederholung der Bestimmung nach 3 bis 6 Wochen bei 5 Personen aus der Kontrollgruppe kaum Auswirkungen. Die individuellen Werte für die Halbwertszeit von Koffein scheinen recht stabil zu sein. Die größeren Abweichungen bei den 3 wiederholenden Frauen könnten ein Hinweis sein auf eine stärkere Variation des Koffeinabbaus bei Frauen, möglicherweise beeinflusst durch hormonelle Veränderungen.

In der zweiten Phase wurde die Halbwertszeit bei insgesamt 50 schwangeren Frauen bestimmt. Wie bei den Wiederholungen in der Kontrollgruppe wurde wiederum keine Einschränkungen gegenüber dem gewohnten Kaffeekonsum ver-

Tabelle 1. Wiederholung der Bestimmung der Halbwertszeit von Koffein nach 3–6 Wochen

	1. Bestimmung $t_{1/2} \pm s$ Stunden	2. Bestimmung $t_{1/2} \pm s$ Stunden
M	$3,0 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,2$
M	$3,7 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,4$
F	$2,4 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,2$
F	$3,7 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$
F	$4,6 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,1$

M = Männer F = Frauen

langt, abgesehen davon, daß natürlich während des Versuches keine koffein- und theobrominhaltigen Lebensmittel eingenommen werden sollten. Die teilnehmenden Frauen führten den Versuch nach schriftlicher Anleitung bei sich zu Hause durch und sandten uns anschließend die Proberöhrchen per Exprespost zurück. Vier typische Fälle sind in Abbildung 5 zusammengestellt.

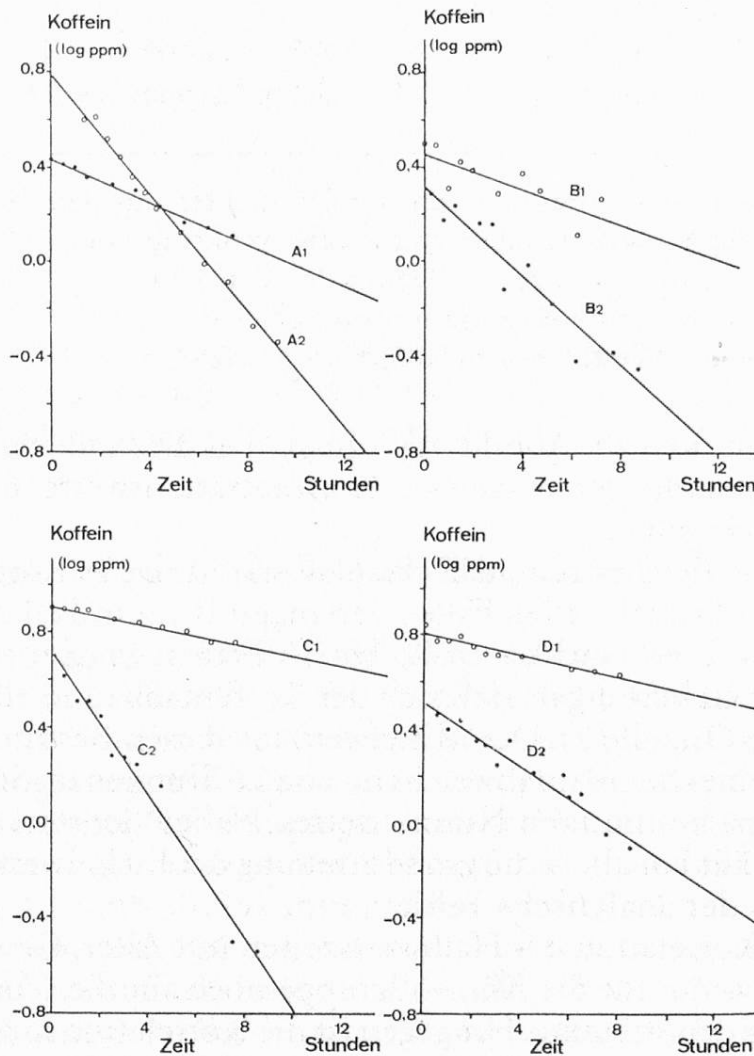


Abb. 5. 4 Beispiele für die Bestimmung des Koffeinabbaus während der Schwangerschaft und nach der Geburt

A₁ = 29. Woche während: $t_{1/2} = 6,7 \pm 0,3$ h

A₂ = 4. Woche nach: $t_{1/2} = 2,4 \pm 0,1$ h

B₁ = 38. Woche während: $t_{1/2} = 8,02 \pm 2,1$ h

B₂ = 12. Woche nach: $t_{1/2} = 3,1 \pm 0,3$ h

C₁ = 36. Woche während: $t_{1/2} = 14,2 \pm 0,9$ h

C₂ = 9. Woche nach: $t_{1/2} = 2,0 \pm 0,1$ h

D₁ = 34. Woche während: $t_{1/2} = 13,3 \pm 1,3$ h

D₂ = 8. Woche nach: $t_{1/2} = 4,5 \pm 0,3$ h

Dadurch, daß die schwangeren Frauen den Versuch zu Hause durchführen konnten und eine freie Wahl des Testgetränkes hatten, war natürlich das Risiko größer, nichtverwertbare Probenreihen zurückzuerhalten: Erfreulicherweise war

Tabelle 2. Vergleich des Koffeinabbaus während der Schwangerschaft und nach der Geburt

	Während Schwangerschaft	Nach Geburt	Stat. Signifikanz ⁴
$t_{1/2}$	9,9 ± 3,3 h $n = 15$	3,9 ± 1,6 h $n = 15$	**
$t_{1/2}(\text{red.})^1$	6,7 ± 2,8 h $n = 15$		*
c_0^2	1,7 ± 1,3 ppm $n = 13$	0,5 ± 0,4 ppm $n = 10$	**
c_{max}^3	4,7 ± 2,4 ppm $n = 15$	2,1 ± 1,2 ppm $n = 15$	*

¹ Individuelle Halbwertszeiten multipliziert mit Quotienten aus dem reduzierten Koffeinkonsum während der Schwangerschaft zum Koffeinkonsum vor der Schwangerschaft

² Koffeinkonzentration im Speichel vor Beginn des Versuches

³ Maximale gemessene Koffeinkonzentration im Speichel

⁴ Paarweiser, zweiseitiger t -Test, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

dies aber nur selten der Fall. Abbildung 5 zeigt, daß die Halbwertszeiten auch bei relativ großer Streuung der einzelnen Konzentrationswerte noch recht genau bestimmt werden können.

Die Abbildung 4b zeigt nun, daß die Halbwertszeit für Koffein während der Schwangerschaft in beinahe allen Fällen verlängert ist, zum Teil um ein Vielfaches des Normalwertes. Eine Nachkontrolle bei 15 Frauen im Zeitraum von 3 bis 6 Wochen nach der Geburt ergab, daß sich der Koffeinabbau in allen Fällen wieder normalisiert hatte (Tabelle 2). Der Mittelwert aus diesen Bestimmungen liegt bei 3,9 Stunden und einer Standardabweichung von 1,6 Stunden im Streubereich des in der Kontrollgruppe bestimmten Normalwertes. Neben der starken Erhöhung der Halbwertszeiten fällt vor allem die große Streuung der Einzelwerte auf, die wesentlich größer ist als der analytische Fehler.

Versuche zur Korrelation der Halbwertszeiten mit Alter, Gewicht und Kaffeekonsum ergaben weder für die Kontrollgruppe noch für die schwangeren Frauen eine Verringerung der Streuung. Hingegen ist die Korrelation mit dem Schwangerschaftsstadium signifikant ($r = 0,42$, $p < 0,01$) (Abb. 6a). Der kleine Wert für r bedeutet allerdings auch, daß sich nur ein geringer Anteil der gesamten Varianz, nämlich 18% ($= r^2$), durch die Abhängigkeit vom Schwangerschaftsstadium erklären läßt. Faßt man die Werte pro Schwangerschaftsmonat zusammen, so zeigt es sich, daß die relative Standardabweichung, der sogenannte Variationskoeffizient, unabhängig vom Mittelwert etwa 30–40% beträgt. In Abbildung 6b sind die Werte von drei Frauen eingezeichnet, bei denen der Anstieg der Halbwertszeit über einen längeren Zeitraum verfolgt werden konnte. Von besonderem toxikologischen Interesse ist die Anfangsphase der Schwangerschaft, da während der in dieser Zeit erfolgenden Organbildung der Embryo am empfindlichsten ist gegenüber Xenobiotika. Die wenigen Daten, die für diese Zeit zur Verfügung stehen, lassen vermuten, daß es kaum Fälle gibt, bei denen der Koffeinabbau bereits zu Beginn der Schwangerschaft stark verlangsamt ist.

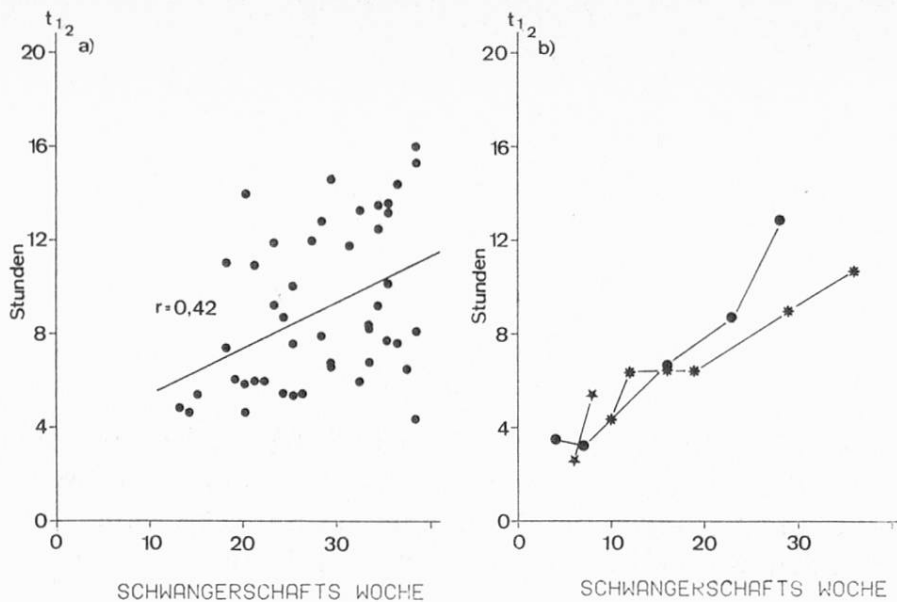


Abb. 6. Anstieg der Halbwertszeiten von Koffein im Laufe der Schwangerschaft
 a) 47 Einzelbestimmungen, $r = 0,42$
 b) Mehrfachbestimmungen bei drei Frauen

Beurteilung des Koffeinkonsums während der Schwangerschaft

Unerwünschte Nebeneffekte des Koffeinkonsums wie erhöhte Nervosität, verminderter Appetit und Schlaflosigkeit treten bei nicht schwangeren Personen im allgemeinen erst nach mehr als 8 Tassen Kaffee pro Tag auf (14).

Durch den langsameren Koffeinabbau werden bei unverändertem Konsum zunächst einmal erhöhte Gewebespiegel erreicht. Die biologische Belastung, ausgedrückt als Zeitintegral über die Koffeinkonzentration, ist direkt proportional zur Halbwertszeit und zum Koffeinkonsum. Eine Verdreifachung der Halbwertszeit hat somit die gleiche Auswirkung wie eine Verdreifachung der täglichen Koffeinnahme bei konstanter Halbwertszeit. Wie Abbildung 7 zeigt, wird die ursprüngliche Belastung erst wieder erreicht, wenn der tägliche Kaffeekonsum auf ein Drittel reduziert wird. Die Berechnungen der Konzentrationen in Abbildung 7 basierten auf den folgenden Annahmen: Rasche Absorption und Verteilung von Koffein im Körper, exponentielle Elimination; 1 Tasse Kaffee = 100 mg Koffein, Verteilungsvolumen 750 ml/kg, Körpergewicht 60 kg. Die meisten Frauen, die an unserer Untersuchung teilnahmen, hatten angegeben, sie hätten den Koffeinkonsum während der Schwangerschaft etwas eingeschränkt. Die Werte in Tabelle 2 zeigen aber, daß die Koffeinbelastung trotz dieser Reduktion während der Schwangerschaft im Mittel erhöht ist. Dies äußert sich auch in erhöhten Koffeinkonzentrationen c_0 vor dem Versuch und in den maximal gemessenen Konzentrationen c_{max} . Dies bedeutet, daß bei starken Kaffeetrinkerinnen die oben erwähnten Nebeneffekte trotz etwas verringertem Konsum auftreten könnten. Solche Nebeneffekte können in der Schwangerschaft aber gefährlich werden, da dadurch die Entwicklung des Kindes gestört werden kann. Dies äußert sich in erniedrigtem Geburtsge-

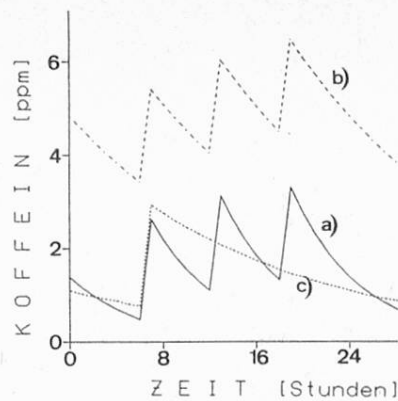


Abb. 7. Auswirkung der erhöhten Halbwertszeit auf die Gewebekonzentrationen von Koffein
 a) $t_{1/2} = 4$ Stunden und tägliche Einnahme von 3 Tassen Kaffee um 7, 13 und 19 Uhr
 b) $t_{1/2}$ erhöht auf 12 Stunden bei unverändertem Kaffeekonsum
 c) $t_{1/2}$ 12 Stunden, Kaffeekonsum reduziert auf 1 Tasse pro Tag

wicht und erhöhter Krankheitsanfälligkeit. Da die Nebenwirkungen des Koffeins nicht sehr spezifisch sind, besteht die Möglichkeit, daß das Koffein nicht als Ursache einer gesundheitlichen Beeinträchtigung erkannt wird.

Dank

Für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchung danken wir der Arbeitsgruppe «Physiological Effects of Coffee» der europäischen Kaffeewirtschaft.

Zusammenfassung

Die individuelle Variation bezüglich des Abbaus von Koffein wurde durch Bestimmungen in Speichelproben mittels HPLC untersucht. Bei einer Gruppe von 20 Männern und nichtschwangeren Frauen lagen die Halbwertszeiten bei einem Mittelwert von 3,4 Stunden zwischen 2 und 5 Stunden. Die Variation konnte weder mit dem Alter oder Gewicht noch mit dem Kaffeekonsum korreliert werden. Es zeigte sich im weiteren, daß bei schwangeren Frauen die Halbwertszeiten für den Abbau um ein Vielfaches erhöht sein können. Bei der untersuchten Gruppe von 50 schwangeren Frauen erstreckten sich die Werte bei einem Mittel von 8,4 Stunden von 3 bis 16 Stunden. Nach der Geburt kehrten die Werte in den meisten untersuchten Fällen innerhalb eines Monats wieder in den Normalbereich zurück. Der verlangsamte Koffeinabbau führt dazu, daß bei unverändertem Kaffeekonsum höhere Koffeinkonzentrationen im Blut erreicht werden. Starke Kaffeetrinkerinnen sollten deshalb während der Schwangerschaft auf durch den Kaffeegenuß bedingte Unverträglichkeitszeichen wie Nervosität oder Schlaflosigkeit achten, da der verlangsamte Koffeinabbau vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte auftritt.

Résumé

La variation individuelle de la demi-vie de la caféine dans le corps a été déterminée en analysant des échantillons de salive par la méthode HPLC. Les valeurs moyennes étaient 3,4 heures (2–5 h) pour 20 hommes et femmes non-enceintes et 8,4 heures (3–16 h) pour 50 femmes enceintes. Après l'accouchement les valeurs reviennent au niveau normal dans la plupart des cas dans le mois suivant. Une corrélation entre les valeurs individuelles et l'âge, le poids ou la consommation de café n'a pas pu être établie. Les femmes qui boivent des quantités importantes de café devraient être rendues attentives aux effets secondaires que la caféine peut avoir durant la grossesse. De tels effets peuvent déjà se manifester à des taux de consommation de café plus bas que ceux en usage hors grossesse.

Summary

The individual variation of the half-lives of caffeine in the body was measured by HPLC analysis of saliva samples. Mean values were 3.4 hours (range 2–5 hours), for 20 male and non-pregnant female adult persons and 8.4 hours (range 3–16 hours) for 50 pregnant women. After delivery, in most cases the values return to normal within one month. The individual values could not be correlated with age, weight or consumption of coffee. Women drinking large quantities of coffee should be aware about side effects of coffee during pregnancy, as these can occur at lower rates of consumption than in the non-pregnant state.

Literatur

1. *Axelrod, J. and Reichenthal, J.*: The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **107**, 519–552 (1953).
2. *Cornish, H. H. and Christman, A. A.*: A study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man. *J. biol. Chem.* **228**, 315–323 (1957).
3. *Burg, A. W.*: Physiological disposition of caffeine. *Drug Metabolism Rev.* **4**, 199–228 (1975).
4. *Arnaud, M. J.*: Metabolism of 1,3,7-trimethyldihydrouric acid in the rat: New metabolic pathway of caffeine. *Experientia* **32**, 1238–1240 (1976).
5. *Arnaud, M. J., Thelin-Doerner, A., Ravussin, E. and Acheson, K. J.*: Study of the demethylation of [1,3,7-Me-¹³C] caffeine in man using respiratory exchange measurements. *Bio-med. Mass Spectrometry* (in press).
6. *Gillette, J. R. and Mitchell, J. R.* (ed.): Concepts in biochemical pharmacology. Handbook of experimental pharmacology Vol. XXVIII/3 Springer-Verlag, Berlin 1975.
7. *Thayer, S. and Palm P. E.*: A current assessment of the mutagenic and teratogenic effects of caffeine. *CRC Critical Rev. Toxicol.* **3**, 345–369 (1969).
8. *Mau, G. und Netter, P.*: Kaffee- und Alkoholkonsum – Risikofaktoren in der Schwangerschaft? *Geburtsh. Frauenheilk.* **34**, 1018–1022 (1974).
9. *Parsons, W. D., Pelletier, J. G. and Neims, A. H.*: Caffeine elimination in pregnancy. *Clinical Res.* **24**, 625 (1976).
10. *Horning, M. G., Brown, L., Mowlin, L., Lertratanangkoon, K., Kellaway, P. and Zion, T. E.* Use of saliva in therapeutic drug monitoring. *Clinical Chemistry* **23**, 157–164 (1977).

11. *Danhof, M. and Breimer, D. D.* : Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clinical Pharmacokinetics* **3**, 39–57 (1978).
12. *Cook, C. E., Talent, C. R., Amerson, E. W., Myers, M. W., Kepler, J. A., Taylor, G. F. and Christensen, H. D.*: Caffeine in plasma and saliva by radioimmunoassay procedure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **199**, 679–686 (1976).
13. *Parsons, W. D. and Neims, A. H.*: Effect of smoking on caffeine clearance. *Clinical Res.* **25**, 676A (1977).
14. *Goodman, A., Goodman, L. and Gilman, A.* (ed.) *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed., chapter 25, p. 599. MacMillan Publ. Co. Inc., New York 1980.

H. Rothweiler
Dr. R. Knutti
Prof. Ch. Schlatter
Institut für Toxikologie
der Eidg. Technischen Hochschule
und der Universität Zürich
Schorenstraße 16
CH-8603 Schwerzenbach