

Caffein

Fysiologiske og farmakologiske aspekter

Reservelæge Charlotte Buchard Nørager,
reservelæge Martin Bach Jensen &
overlæge Mogens Rørbæk Madsen

Herning Sygehus, Kirurgisk Forskningsafdeling, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Kirurgisk Forskningsafsnit

Resumé

Caffein er den mest anvendte stimulan i verden bl.a. fordi caffein forekommer i mange dagligvarer og derfor er nemt tilgængeligt, og fordi caffein medfører behagelige virkninger, såsom opstemthed, større opmærksomhed og bedre reaktionsevne, mens det ved fravær også kan give abstinenssymptomer som hovedpine, sløvhed og forringet præstationsevne.

Caffein anvendes også inden for sportens verden, idet brug af ren caffein i moderate doser (3-6 mg/kg) kan medføre en forøgelse af musklernes udholdenhed, og derfor er indtagelse af caffein attraktiv for atleter, der dyrker udholdenhedskrævende sportsgrene – både i trænings- og konkurrenceøjemed. Den Internationale Olympiske Komité (IOC) har da også medtaget caffein på listen over dopingmidler.

Der er flere teorier omkring caffains virkningsmekanisme. Teorien om adenosinreceptorantagonisme er den mest anerkendte, men det er muligt, at caffein udøver sin effekt via flere forskellige virkningsmekanismer.

Caffein er kendt som et indholdsstof i kaffe, te, cola og chokolade. Da caffein forekommer i så mange dagligvarer, er det ikke overraskende, at det er den mest anvendte stimulan i verden. Der blev produceret seks mio. t kaffe årligt (1994) i 56 lande, og ca. 75% af caffeinindtagelsen sker i form af kaffe. Der er store nationale forskelle, idet den højeste indtagelse af kaffe pr. indbygger forekommer i Skandinavien. I Danmark (1995) er den totale caffeinindtagelse pr. indbygger 390 mg/dag. En kop kaffe indeholder ca. 100 mg caffein.

Caffein forekommer også i medicinpræparater, hvorimod rene caffein-tabletter blev tilbagetrukket fra det danske marked for nogle år tilbage bl.a. pga. »misbrug«. »Misbrug« af caffein med det formål at forbedre visse færdigheder forekommer både i konkurrence- og træningsøjemed [1-3]. Den Internationale Olympiske Komité (IOC) har således sat caffein på dopinglisten med en maksimumgrænse på 12 µg/ml urin, da det er accepteret, at denne koncentration kun opnås ved indtagelse af en abnorm caffeindosis [1, 3]. Problemet er nu, at tilsætning af lave doser caffein til de »nye« kulhydratrige ener-

gidrikke medfører forbedringer af sportsudøvernes præstationer samtidig med, at urinkoncentrationen af caffein holdes inden for den tilladte grænse [4, 5]. Et andet problem, der kan have betydning i dopingsammenhæng, er det skjulte indhold af caffein i sodavand, håndkøbsmedicin (oftest i forbindelse med analgetika) og naturmedicin [6].

I denne oversigtsartikel vil der blive redegjort for de farmakologiske aspekter, virkningsmekanismer og fysiologiske effekter ved caffein.

Omsætning

Caffein udvindes nemt fra dets naturlige kilder [7]. Den rene caffein er et hvidt pulver, som er uden duft, og som har en distinkt bitter smag [7]. Caffeinmolekylet (1,3,7-trimethylxanthin) har betydelig strukturel lighed med puriner og adskiller sig fra theofyllin (1,3-dimethylxanthin) ved at have en ekstra methylgruppe [7].

Absorption

Caffein absorberes med 99-100% biotilgængelighed fra gastro-intestinalkanalen [8-10], og efter peroral indtagelse nås den maksimale plasmakoncentration efter 30-60 min [9, 10] med en variation på 15-120 min [11]. Denne variation skyldes hovedsagelig forskelle i ventrikeltømmningshastighed [11], idet en fyldt ventrikel hæmmer absorptionen af caffein via nedsat ventrikeltømmningshastighed [9], mens det modsatte er tilfældet for en tom ventrikel. Absorptionen af caffein er upåvirket af administrationsformen, og plasmakoncentrationen af caffein når hurtigt sammenlignelige niveauer uafhængig af, om caffein indgives peroralt [12], subkutant eller i musklerne [13].

Metabolisme

Caffein metaboliseres hovedsagelig i leveren [7, 10, 12-14], hvor caffein via cytochrom P450 CYP 1A2-systemet [7, 10, 12] demetyleres til hovedmetabolitten paraxanthin, som udgør 85%, og metabolitterne theophyllin og theobromin [10, 12], som udgør resten [12]. Alle tre metabolitter er biologisk aktive [15], og theophyllin har visse af de samme farmakodynamiske virkninger som caffein [16].

P450 CYP 1A2-systemet findes i andre væv end leveren, bl.a. i hjernevævet [13, 14], og da caffein både er fedt- og vandopløseligt [10] og dermed kan passere blod-hjerne-barrieren [7] samt fordele sig i alle kroppens faser [9], kan det tænkes, at flere væv end leveren deltager i metaboliseringen af caffein.

Da cytochrom P450 CYP 1A2 spiller en hovedrolle i caffe-

Omsætning

Caffein

- absorberes nærmest fuldstændigt fra gastrointestinalkanalen
- er fedt- og vandopløseligt
- metaboliseres i leveren via P450-systemet
- metaboliseres til paraxanthin, theophyllin og theobromin
- påvirkes af faktorer, der har indvirkning på P450-systemet
- udskilles i urinen med en individuel variabel halveringstid

inmetabolismen, kan påvirkning af dette mikrosomale enzym ændre caffeinmetabolisme. For eksempel kan kronisk indtagelse af caffein [14] samt motion [17] føre til en opregulering af cytochrom P450 med en højere affinitet for caffein, hvilket medfører en øget metabolisme. Kønnen har også indflydelse på caffeinmetabolismen, idet CYP 1A2-aktiviteten er højere hos mænd end hos kvinder [18, 19]. CYP 1A2-aktiviteten synes derimod ikke at være påvirket af alder [20]. Andre faktorer, der påvirker caffeinmetabolismen er rygning [9, 21], orale kontrceptiva [22] og graviditet [9], som alle medfører en kortere halveringstid. Nedsat caffein-clearance forekommer ved interaktioner med medikamina, som f.eks. visse antidepressiva samt quinoloner, der hæmmer P450 CYP 1A2-aktiviteten [20].

Udskillelse

Caffein udskilles hovedsagligt i urinen [23, 24] med en halveringstid på 3-6 timer [7, 23, 24]. Halveringstiden er ligesom absorptionen variabel med grænser fra 2 timer til 12 timer [7]. Denne variabilitet skyldes individuelle forskelle og afspejler hverken den indtagede caffeindosis eller caffeinplasmakonzentrationen [25-29].

Virkningsmekanismer

En stor del af forskningen i caffains virkningsmekanismer er sket i tilknytning til undersøgelser af caffains virkning ved langvarigt muskelarbejde.

Den »klassiske« teori

Den klassiske forklaring på caffains virkning ved fysisk arbejde var »the Costill mechanism of action« [15]. Man viste, at caffeinindtagelse førte til en elevation i plasmaadrenalin-konzentrationen, og hypotesen var, at den øgede plasmaadrenalin-konzentration resulterede i en øget lipolyse med frigørelse af frie fedtsyrer (FFA) til forbrænding, hvorved organismen sparede på glykogendepoterne til senere brug [30]. Denne teori er forkastet som den væsentligste forklaring, idet flere undersøgelser har vist, at plasmakonzentrationen af FFA øges

via en mekanisme, der er uafhængig af adrenalinfrigivelse [31-33].

De »nye« teorier

Efter forkastelsen af »Costill-teorien« fremkom der tre nye teorier som forklaring på caffains øgning af muskeludholdenheden. Disse tre teorier omfatter [1]:

1) intracellulær mobilisering af calcium fra det sarkoplasmatiske retikulum samt øget sensitivitet af myofibrillerne over for calcium, 2) inhibition af fosfodiesterasen, hvilket fører til en elevation af cAMP i forskellige væv inklusive muskelvæv og 3) caffeinantagonisme af adenosinreceptorerne.

Disse tre teorier omtales i det følgende.

Den intracellulære calciumkoncentration

En øget koncentration af intracellulært calcium faciliterer eksitation-kontraktions-koblingen i skeletmuskulatur [34], men en sådan koncentration af intracellulær calcium kan kun opnås ved anvendelse af toksiske caffeindoser [2], og derfor må caffein i farmakologisk relevante koncentrationer påvirke den intracellulære calciumkoncentration indirekte.

Inhibition af fosfodiesterasen

Caffein inhiberer nedbrydningen af cAMP via inhibition af fosfodiesteraseaktiviteten [2], denne effekt forekommer kun ved koncentrationer, der hos mennesket medfører caffeinintoksikation [35], og derfor er denne teori ikke et relevant bud på caffains virkningsmekanisme i forbindelse med forbedringen af muskeludholdenheden.

Adenosinreceptorantagonisme

Den teori, der for nuværende synes at være mest anvendelig, er teorien omhandlerende adenosinreceptorantagonisme, idet den plasmakonzentration af caffein, der skal til for at opnå denne effekt, holdes inden for de koncentrationer, der ses ved et almindeligt kaffe/teforbrug [10].

Der er identificeret fire adenosinreceptorsubtyper, som er karakteriseret og defineret molekylært som A₁, A_{2A}, A_{2B} og A₃ [36]), og disse receptorer er til stede i de fleste vævstyper inklusive cerebrum, myokardie, lipocytter, glat muskulatur og skeletmuskulatur [10].

Virkningsmekanismer

Caffein

- bindes til adenosinreceptorerne på celleoverfladen og inhiberer disse
- øger koncentrationen af intracellulært calcium (kun ved humane toksiske doser)
- inhiberer fosfodiesterasen (kun ved humane toksiske doser)

Den endogene adenosinkoncentration øges drastisk i væv og celler, hvor energiforbruget er større end energiforsyningen. En sådan energiubalance forekommer ved fysisk anstrengelse og resulterer i en nedsættelse af den cellulære ATP-koncentration samt en forøgelse af adenosinkoncentrationen, og dermed forstærkes virkningen af adenosinreceptoraktivering [2].

Caffein bindes pga. sin molekylære lighed med puriner til adenosinreceptorerne på celleoverfladen og blokerer virkningen af disse [10, 15, 36, 37]. Ligeledes er caffains metabolitter paraxanthin, theophyllin og theobromin også potente adenosinreceptorantagonister [10, 36]. Adenosinreceptorerne spiller også en rolle i tilvænningen til caffein, idet det er påvist, at der sker en opregulering af adenosinreceptorer hos kroniske caffeinbrugere, hvilket kan føre til tolerance over for caffein [15, 38].

Virkningen som adenosinreceptorantagonist er ligeledes den mest sandsynlige, hvorved methylxantinerne udøver deres centralstimulerende virkning [39, 40]. Gennem blokade af adenosinreceptorerne og fjernelse af den inhibitoriske indflydelse kan caffein og dens metabolitter øge frigørelsen af neurotransmittere og derved fremme den neuronale eksitabilitet [39]. De neurotransmittere, der har betydning for caffains centrale virkninger, er dopamin, som er blevet tæt koblet til virkningen på den fysiske præstation samt har en vigtig plads i kontrollen af den lokomotoriske funktion [39], og serotonin, som muligvis er af betydning som medierende faktor af udmattelsesfølelsen hos individer, der dyrker udholdenhedskrævende idræt.

Caffeins fysiologiske virkninger

Caffeinadministration kan via de virkningsmekanismer, som er omtalt ovenfor, have flere forskellige effekter. Her skal omtales de hyppigste og mest udtalte, nemlig den centralstimulerende effekt, den psykomotoriske effekt, effekten på muskeludholdenheden og muskelstyrken. Desuden omtales, hvorledes caffeinindtagelse kan medføre tilvænnning over for caffein samt de deraf følgende abstinenssymptomer ved afholdelse fra caffeinholdige drikke/spiser.

Den centralstimulerende effekt

Caffein stimulerer centralnervesystemet, øger årvågenheden og nedsætter døsigtheden og udmattelsesfølelsen [7]. Caffein gør desuden søvnen mere opdelt og usammenhængende [40]. Den øgede årvågenhed og søvnapdelingen skyldes formentlig caffains centralmedierede effekt som adenosinreceptorantagonist, idet adenosin fungerer som en søvnpromoverende faktor.

Caffein i lave til moderate doser (200-500 mg pr. dag) medfører flere positive subjektive effekter, såsom opstemthed, velvære og forbedret præstation, end højere doser, som snarere producerer ubehagelige fornemmelser såsom irritabilitet, anspændthed, rastløshed, kvalme og takykardi [7]. Meget høje

Fysiologiske virkninger

Caffein

- stimulerer centralnervesystemet
- fremmer den psykomotoriske og kognitive funktion
- øger den muskulære udholdenhed
- kan føre til afhængighed med abstinenssymptomer ved afholdenhed fra caffein

doser af caffein kan fremkalde »caffeinisme«, som er en tilstand med polyuri, rysten, svimmelhed, supra- og ventrikulære arytmier, uregelmæssig respiration samt abdominalt ubehag og diaré. De negative subjektive effekter, som forekommer ved højt caffeinindtag kan være medvirkende til at begrænse de daglige doser, der indtages i befolkningen.

Anvendelse af caffein som præstationsfremmende middel i forhold til indlæring, hukommelse og koordination er vist ikke at have nogen direkte effekt. Det, som mange alligevel oplever, skyldes snarere en indirekte virkning via caffains effekt på årvågenheden, opmærksomheden og udmattelsen [40]. Ikke så alment kendte virkninger af caffein er en potensering af psykiske panik- og angst-forstyrrelser og tilsyneladende potenserer caffein den nedsatte reaktionsevne induceret af alkohol [9], således at kaffe ikke kan anvendes som »opkvikkende« middel efter alkoholindtagelse.

Den psykomotoriske effekt

Caffein i lave til moderate doser fremmer den psykomotoriske og kognitive funktion. Større caffeindoser (500 mg) gav en mindre forbedring af den psykomotoriske præstation end lavere doser (250 mg). Et enkelt studie viste, at de psykomotoriske effekter, som fremkom ved indtagelse af kaffe og te, ikke kun skyldes caffeinindtagelsen, men også blev påvirket af andre faktorer enten i den varme drik (f.eks. andre biologiske aktive stoffer) eller af psykologisk oprindelse (f.eks. forventning).

Den muskulære effekt

Caffeins udholdenhedseffekt er påvist ved fysisk aktivitet, der kun varer 4-6 minutter, og denne effekt er ikke relateret til muskelglykogenbesparelse.

Caffein øger også den muskulære udholdenhed i træningssituationer, hvor udmattelse sker inden for 30-60 minutter [21-23]. I disse situationer, er det usandsynligt, at musklernes glykogendepoter bliver udtømt.

Når den fysiske anstrengelse derimod går ud over en vis tidsgrænse (f.eks. 40 km march), har caffein tilsyneladende ingen effekt på udholdenheden.

Hvilken caffeindosering skal så gives for at opnå en øget muskulær udholdenhed? I et enkelt studie har man vist, at caffeindoser på 5, 9 og 13 mg caffein pr. kg ikke gav nogen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

forskel i resultaterne, men at alle caffeindoser gav signifikant bedre muskulær udholdenhed end placebo [28]. Et andet studie, hvor man undersøgte effekten af 3, 6 og 9 mg caffein pr. kg ved 85% af den maksimale iltoptagelse hos atleter, der var velkendt med udholdenhedspræstationer, fandt man, at udholdenheden var øget i studiet med 3 og 6 mg caffein pr. kg, mens der ikke var nogen signifikant effekt i studiet med 9 mg caffein pr. kg. Ovenstående to studier understøttes hver især af andre studier [15, 27, 29] omkring dosis-respons-relasjonen af caffein på den muskulære udholdenhed, dog uden at give et entydigt svar – tendensen er dog, at caffeindoser over 9 mg pr. kg ikke øger udholdenheden yderligere.

I visse studier synes caffein ikke at forbedre den fysiske præstation ved test med intermitterende aktivitet og ved sprint, mens der i andre studier er fundet en forbedring i test med intermitterende fysisk anstrengelse. For at opnå denne forbedring skal caffeinen angiveligt indtages 3-4 timer før træning. Forbedringen skyldes formodentlig både stimulationen af centralnervesystemet via adrenalin og direkte stimulation af skeletmuskulaturen via caffein [10].

Tolerance over for caffeins virkning på den muskulære udholdenhed kan udvikles og er forbundet med metaboliske og neuromuskulære ændringer, og derfor kan habituelle caffeinbrugere ved fysiske præstationer drage nytte af afholdenhed over for caffein fire dage før anstrengelsen. Virkningen af caffein på den muskulære udholdenhed kan kun fremkomme ved indtagelse af caffein i ren form, idet der tilsyneladende er faktorer i kaffe, der har en antagonistisk effekt på denne virkning. Når det drejer sig om virkningen på musklernes maksimale styrke og kraft, har de fleste studier vist, at caffein ikke giver nogen effekt.

Tilvænning og abstinens

Når caffein indtages regelmæssigt, udvikles der tolerance over for caffeins virkning/effekt inden for timer til dage. Tolerancen over for caffein udvikles over for tørstfølelsen, adrenalinstimulationen og cortisolelevationen, men ikke over for virkningen på den muskulære udholdenhed og de centralstimulerende virkninger.

Ca. 50% af moderate (250-500 mg pr. dag = 2-5 kopper kaffe) caffeinforbrugere kan opleve et caffeinabstinenssyndrom med hovedpine, udmattelse, sløvhed, forringet psykomotorisk præstation, kvalme og influenzalignende symptomer. Disse abstinenssymptomer begynder typisk 12-24 timer efter sidste caffeinindtagelse og når en maksimal intensitet efter 20-48 timers abstinens, og indtagelse af caffein synes muligvis at være stærkere styret af et ønske om at undgå abstinenssymptomerne end ønsket om at opnå de positive effekter.

Konklusion

Caffein er den hyppigst anvendte stimulant i verden. Dette kan skyldes de positive centralstimulerende effekter såsom

øget årvågenhed og nedsat døsigthed, men også et ønske om at undgå abstinenssymptomerne med rysten, hjertebanken, svimmelhed, kvalme og irritation, idet disse symptomer fremkommer efter blot en nats abstinens for caffein, og dermed kan inducere behovet for morgenkaffen. Andre faktorer kan også spille ind på forbruget af caffeinholdige drikke: smagen, det sociale samvær, reklamer, tilgængeligheden osv.

Et ønske om at opnå en øget muskulær udholdenhed kan dog ikke bidrage til verdens kaffe- og teforbrug, da denne effekt kun synes at kunne opnås ved indtagelse af caffein i ren form. Denne effekt udnyttes dog udtalt inden for sportens verden, hvor effekten af caffein kan bedre atleternes udholdenhedspræstationer. IOC har da også medtaget caffein på listen over dopingstoffer, dog med en høj grænse i urinen, nemlig 12 µg/ml, hvilken kan give etiske problemer, da eliminationen af caffein og dens metabolitter i urinen er overordentlig variabel fra individ til individ, og da der ikke tages højde for anvendelsen af caffein indeholdt i energidrikke og i kosttilskud/naturmedicin.

Korrespondance: Charlotte Buchard Nørager, St. Blichersgade 9, DK-7400 Herning.

Antaget: 18. december 2003
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlisten 40 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatteren.

Litteratur

- Nehlig A, Debry G. Caffeine and sports activity: a review. *Int J Sports Med* 1994;15:215-23.
- Sinclair CJ, Geiger JD. Caffeine use in sports. *J Sports Med Phys Fitness* 2000;40:71-9.
- Wagner JC. Enhancement of athletic performance with drugs. *Sports Med* 1991;12:250-65.
- Kovacs EM, Stegen JHCH, Brouns F. Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *J Appl Physiol* 1998;85:709-15.
- Kovacs EM, Martin AM, Brouns F. The effect of ad libitum ingestion of a caffeinated carbohydrate-electrolyte solution on urinary caffeine concentration after 4 hours of endurance exercise. *Int J Sports Med* 2002;23:237-41.
- Durrant KL. Known and hidden sources of caffeine in drug, food, and natural products. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42:625-37.
- Chou TM, Benowitz NL. Caffeine and coffee: effects on health and cardiovascular disease. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1994;109:173-89.
- Arnaud MJ. The pharmacology of caffeine. *Prog Drug Res* 1987;31:273-313.
- Curatolo PW, Robertson D. The health consequences of caffeine. *Ann Intern Med* 1983;98(5 Pt 1):641-53.
- Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med* 2001;31:785-807.
- Grab FL, Reinstein JA. Determination of caffeine in plasma by gas chromatography. *J Pharm Sci* 1968;57:1703-6.
- Mumford GK, Benowitz NL, Evans SM et al. Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:319-25.
- Wang Y, Lau CE. Caffeine has similar pharmacokinetics and behavioral effects via the i.p. and p.o. routes of administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60:271-8.
- Kalow W, Tang BK. The use of caffeine for enzyme assays: a critical appraisal. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:503-14.
- Agundez JA, Gallardo L, Martinez C et al. Modulation of CYP1A2 enzyme activity by indoleamines: inhibition by serotonin and tryptamine. *Pharmacogenetics* 1998;8:251-8.
- Goasduff T, Dreano Y, Guillois B et al. Induction of liver and kidney CYP1A1/1A2 by caffeine in rat. *Biochem Pharmacol* 1996;52:1915-9.

