

Aus dem Institut für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Lübeck  
und der Abteilung Pathologie der Medizinischen Fakultät der  
Technischen Hochschule Aachen

## **Tierexperimentelle Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Kaffee und Coffein**

Von O. Strubelt, C.-P. Siegers, H. Breining und J. Steffen

Mit 3 Tabellen

(Eingegangen am 11. August 1973)

In den vergangenen Jahren wurde in tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen gezeigt, daß Coffein, Theophyllin und Kaffee die Serumkonzentration an freien Fettsäuren erhöhen (Bellet et al. 1965, 1968, Hynie et al. 1966, Stock und Westermann 1966, Triner und Nahas 1966, Zeller und Ammon 1967). Als Folge dieser lipolytischen Wirkung ließ sich durch Coffein bei Mäusen ein Anstieg des Leberfettgehaltes auslösen (Estler und Ammon 1966). Zeller (1968) vertrat auf Grund dieser Befunde die Ansicht, daß leberkranke Patienten keine coffeinhaltigen Getränke oder Medikamente zu sich nehmen sollten. Wir haben in einer vorangehenden Untersuchung an Ratten gezeigt, daß Coffein trotz hoher Dosierung im akuten Versuch keine hepatotoxische Wirkung besitzt (Strubelt et al. 1970a). Dabei blieb allerdings offen, wie sich die lipolytische Wirkung von Kaffee bzw. Coffein bei chronischer Zufuhr auf den Organismus und insbesondere auf die Leber auswirkt. Diese Frage sollte in der vorliegenden Untersuchung geklärt werden.

### **Material und Methode**

Die Versuche erfolgten an männlichen Wistarratten (konventionelle Tiere, Tierzüchter P. Bäumler, Wolfratshausen), die in Gruppen zu 5 Tieren bei einer Umgebungstemperatur von 23° C gehalten wurden. Die Tiere wurden mit Altromin-Trockenfutter ad libitum ernährt.

#### **Experiment I:**

60 Ratten mit einem Ausgangsgewicht von 120–125 g wurden in 4 Gruppen zu je 15 Tieren eingeteilt und wie folgt getränkt: Gruppe 1 mit Leitungswasser, Gruppe 2 mit coffeinhaltigem Kaffee (4 g auf 100 ml Wasser, Zubereitung siehe unten) Gruppe 3 mit coffeinfreiem Kaffee (4 g auf 100 ml Wasser), Gruppe 4 mit Coffeinelösung (40 mg Coffein auf 100 ml Wasser).

#### **Experiment II:**

Auch hier wurden 60 Ratten (Ausgangsgewicht zwischen 138 und 140 g) in 4 Gruppen zu je 15 Tieren eingeteilt. Die Behandlung entsprach der in Experi-

ment I, jedoch wurden die Kaffee- bzw. Coffeinkonzentrationen verdoppelt. Gruppe 1 erhielt also wiederum Leitungswasser, Gruppe 2 coffeinhaltigen Kaffee (8 g auf 100 ml Wasser), Gruppe 3 coffeinfreien Kaffee (8 g auf 100 ml Wasser), Gruppe 4 Coffeinelösung (80 mg Coffein auf 100 ml Wasser).

Beide Experimente begannen im Oktober, Experiment II jedoch ein Jahr später als Experiment I. In Experiment I wurden die Ratten über 27, in Experiment II über 33 Wochen beobachtet. Während dieser Zeit bestimmten wir 2mal wöchentlich das Gewicht der Tiere sowie ihren Futter- und Wasserverbrauch. In Experiment II wurden außerdem in der 6. und 20. Woche bei allen Tieren der Blutzucker und die Serumaktivitäten der GOT und GPT bestimmt; die Blutentnahmen erfolgten durch Kupieren der Schwanzspitze. Ein bis zwei Wochen vor dem Ende der Beobachtungszeit wurde bei jedem Tier beider Experimente ein Blutbild angefertigt (Erythrozyten, Hb, Leukozyten, Differentialblutbild). Gleichzeitig untersuchten wir den Urin auf Eiweiß und Zucker, das Sediment mikroskopisch und den Kot auf Blutbeimengungen.

Bei Versuchsende wurden alle Tiere in Äthernarkose durch Eröffnung der großen Halsgefäße entblutet. Wir ermittelten die Serumkonzentrationen an Glukose, freien Fettsäuren, veresterten Fettsäuren, Gesamt-Cholesterin, GOT und GPT unter Verwendung von Testkombinationen der Firmen Boehringer/Mannheim bzw. Haury. Alle Tiere wurden obduziert und die inneren Organe makroskopisch inspiziert. Leber, beide Nieren, beide Nebennieren, Herz, Milz und Hoden wurden gewogen. In den Lebern bestimmten wir den Gesamt-Fettgehalt nach der Methode von *Van de Kamer et al.* (1949) sowie die Konzentration an Triglyceriden nach der Methode von *Eggstein und Kreutz* (1966); die Angaben beziehen sich auf das Leberfrischgewicht. In Experiment II wurden Leber, Herz und Nieren aller Versuchstiere zusätzlich histologisch untersucht.

#### Statistische Auswertung

Die Mittelwerte und ihre mittleren Fehler ( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ ) wurden in üblicher Weise bestimmt. Zum Vergleich zweier Mittelwerte benutzten wir die t-Verteilung mit einer Signifikanzschranke von  $P < 0,05$ .

#### Substanzen

Wir verwendeten coffeinhaltigen (1,04 % Coffein) und coffeinfreien (0,05 % Coffein) Kaffee der Provenienz Brasil. Zur Bereitung des Kaffeeaufgusses überbrühten wir den gemahlten Kaffee mit der angegebenen Menge an kochendem Wasser. 10 Minuten später wurde der Überstand vom Kaffeesatz abgossen. Coffeinalysen zeigten, daß bei diesem Verfahren Coffein nahezu quantitativ in den Aufguß übergeht; so enthielt der coffeinhaltige Kaffee in Experiment I 40 mg Coffein/100 ml. Kaffee und Coffein (Coffeinum purum) wurden

Tab. 1. Der Flüssigkeitsverbrauch (g/kg) in den einzelnen Versuchsgruppen. Es handelt sich um die Mittelwerte ( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ ) der zweimal wöchentlich vorgenommenen Bestimmungen (N = 53 bzw. 66 pro Gruppe).

	Gruppe 1 Kontrollen	Gruppe 2 Kaffee, coffeinhaltig	Gruppe 3 Kaffee, coffeinfrei	Gruppe 4 Coffeinelösung
Experiment I	87,2 $\pm$ 3,7	87,9 $\pm$ 2,9	79,2 $\pm$ 3,5	95,0 $\pm$ 3,4
Experiment II	89,2 $\pm$ 1,9	68,0 $\pm$ 1,8*	65,5 $\pm$ 2,0*	75,6 $\pm$ 2,0*

\* Signifikanter Unterschied gegenüber Gruppe 1.

uns freundlicherweise von der Firma Kaffee Hag in Bremen zur Verfügung gestellt.

### Versuchsergebnisse

#### 1. Untersuchungen intra vitam

In Experiment I war von der 7. Woche an die Zunahme des Körpergewichtes der mit coffeinhaltigem wie auch coffeinfreiem Kaffee versorgten Ratten etwas geringer als bei den Kontrollen. Von der 10. Woche bis zum Versuchsende lag das durchschnittliche Körpergewicht in beiden Gruppen konstant um 30 g niedriger als das der Kontrollen. Bei Versuchsende ent-

Tab. 2. Körper- und Lebergewichte sowie Serumbefunde in Experiment I bei Versuchsende. Es handelt sich um Mittelwerte ( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ ) aus jeweils 15 Bestimmungen.

	Gruppe 1 Wasser	Gruppe 2 Kaffee, coffeinhaltig	Gruppe 3 Kaffee, coffeinfrei	Gruppe 4 Coffein- lösung
Körpergewicht	542 $\pm$ 15,4	507 $\pm$ 10,0	502 $\pm$ 9,8*	528 $\pm$ 10,6
Lebergewicht	17,9 $\pm$ 0,6	17,9 $\pm$ 0,5	17,1 $\pm$ 0,5	19,4 $\pm$ 0,7
<i>Serumkonzentration</i>				
freie Fettsäuren ( $\mu$ Val/l)	287 $\pm$ 49	355 $\pm$ 43	400 $\pm$ 67	334 $\pm$ 44
veresterte Fettsäuren (mVal/l)	9,0 $\pm$ 0,5	8,7 $\pm$ 0,5	11,0 $\pm$ 0,8	8,9 $\pm$ 0,5
Cholesterin (mg/100 ml)	191 $\pm$ 14,5	162 $\pm$ 15,9	191 $\pm$ 19,4	179 $\pm$ 19,6
Glukose (mg/100ml)	177 $\pm$ 5,9	143 $\pm$ 4,1*	155 $\pm$ 4,7*	159 $\pm$ 3,4*
GOT (U/l)	42,4 $\pm$ 1,8	54,3 $\pm$ 3,2*	45,3 $\pm$ 3,1	53,6 $\pm$ 4,8*
GPT (U/l)	12,7 $\pm$ 0,7	14,2 $\pm$ 1,2	14,9 $\pm$ 1,0	13,7 $\pm$ 1,1

\* Signifikanter Unterschied gegenüber Gruppe 1.

sprach dies einer Differenz von 6,5 bzw. 6,7 % (Tab. 2). Zwischen den mit Coffeinelösung ernährten Ratten (Gruppe 4) und den Kontrollen bestanden demgegenüber zu keinem Zeitpunkt signifikante Gewichts-differenzen. Der Futterverbrauch war in den 4 Versuchsgruppen des Experimentes I nahezu identisch.

Auch in Experiment II war von der 7. Woche an ein leichter Gewichts-rückstand der mit coffeinhaltigem Kaffee ernährten Ratten (Gruppe 2) gegenüber den Kontrolltieren zu verzeichnen; dieser betrug bei Versuchsende 7 % (Tab. 3). Die mit coffeinfreiem Kaffee bzw. Coffeinelösung (Grup-pen 3 und 4) ernährten Tiere unterschieden sich in ihrer Gewichts-ent-wick-lung nicht signifikant von den Kontrollen. Der Futterverbrauch war auch in Experiment II bei allen Gruppen gleich groß.

Da die Flüssigkeitsaufnahme gleichzeitig ein Parameter für die Cof-feinaufnahme ist, haben wir aus den einzelnen Messungen für jede Ver-suchsgruppe einen für den gesamten Untersuchungszeitraum geltenden

Tab. 3. Körper- und Lebergewichte sowie Serum- und Leberbefunde in Experiment II bei Versuchsende. Es handelt sich um Mittelwerte ( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ ) aus jeweils 15 Bestimmungen.

	Gruppe 1 Wasser	Gruppe 2 Kaffee, coffeinhaltig	Gruppe 3 Kaffee, coffeinfrei	Gruppe 4 Coffein- lösung
Körpergewicht	400 $\pm$ 8,5	374 $\pm$ 6,2*	388 $\pm$ 8,8	386 $\pm$ 10,0
Lebergewicht	12,7 $\pm$ 0,2	11,8 $\pm$ 0,3*	12,3 $\pm$ 0,3	12,7 $\pm$ 0,4
<i>Serumbefunde:</i>				
freie Fettsäuren ( $\mu$ Val/l)	256 $\pm$ 24,1	253 $\pm$ 20,6	265 $\pm$ 25,0	219 $\pm$ 17,6
veresterte Fettsäuren (mVal/l)	6,3 $\pm$ 0,7	5,8 $\pm$ 0,4	5,8 $\pm$ 0,3	5,2 $\pm$ 0,4
Cholesterin (mg/100 ml)	132 $\pm$ 9,6	145 $\pm$ 7,4	167 $\pm$ 12,6*	152 $\pm$ 15,5
GOT (U/l)	47,1 $\pm$ 5,3	43,0 $\pm$ 1,3	46,5 $\pm$ 2,3	45,5 $\pm$ 1,8
GPT (U/l)	7,8 $\pm$ 0,7	7,6 $\pm$ 0,5	7,6 $\pm$ 0,6	9,1 $\pm$ 0,5
Glukose (mg/100 ml)	144 $\pm$ 5,6	131 $\pm$ 4,5	127 $\pm$ 5,6*	132 $\pm$ 5,5
<i>Leberbefunde:</i>				
Gesamtfett (mg/g)	40 $\pm$ 1,7	44 $\pm$ 1,3	43 $\pm$ 0,7	45 $\pm$ 1,6
Triglyceride (mg/g)	19,8 $\pm$ 0,9	19,6 $\pm$ 0,6	20,4 $\pm$ 0,6	18,4 $\pm$ 1,0

\* Signifikanter Unterschied gegenüber Gruppe 1.

mittleren Flüssigkeitsverbrauch errechnet (Tab. 1). Wie zu sehen ist, bestanden in Experiment I in der Flüssigkeitsaufnahme zwischen den einzelnen Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Die mittlere Coffeinaufnahme pro kg Körpergewicht und Tag betrug bei diesem Experiment in Gruppe 2: 35 mg, in Gruppe 3: 1,6 mg, in Gruppe 4: 38 mg. In Experiment II war die Flüssigkeitsaufnahme in Gruppe 2 um 24 %, in Gruppe 3 um 27 % und in Gruppe 4 um 15 % niedriger als die der Kontrolltiere. Die tägliche Coffeinaufnahme pro kg Körpergewicht betrug im Mittel in Gruppe 2: 54 mg, in Gruppe 3: 2,6 mg, in Gruppe 4: 60 mg. Es sei noch darauf hingewiesen, daß der Flüssigkeitsverbrauch zu Beginn der Versuche höher, am Ende niedriger war als die in Tab. 1 aufgeführten Mittelwerte. So betrug etwa in Experiment II, Gruppe 1, der tägliche Wasserverbrauch zu Beginn 130 g/kg, am Ende dagegen nur 70 g/kg.

Bei den übrigen intra vitam durchgeführten Untersuchungen (Blutbild, Blutzucker, SGOT, SGPT, Harnstatus, Kotuntersuchung) bestanden keine Unterschiede zwischen den Kontrolltieren und den mit Kaffee bzw. Coffein behandelten Ratten; auf eine ausführliche Darstellung dieser Befunde wird deshalb verzichtet.

## 2. Befunde bei Versuchsende

Die Ergebnisse der bei Versuchsende unternommenen Untersuchungen sind in Tab. 2 und 3 zusammengestellt. Auf die Unterschiede im Körpergewicht wurde bereits eingegangen. In Experiment I bestanden im Gewicht der Leber zwischen den Versuchsgruppen keine Unterschiede; in Experiment II wogen die Lebern der mit coffeinhaltigem Kaffee behandelten Tiere (Gruppe 2) um 7 % weniger als die der Kontrolltiere; das geringere Lebergewicht entsprach prozentual dem geringeren Körpergewicht dieser Tiere. Hinsichtlich des Gewichtes der übrigen Organe (Nieren, Herz, Milz, Nebennieren, Hoden) bestanden zwischen den Versuchsgruppen und den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede; auf eine ausführliche Darstellung wurde deshalb verzichtet.

Die Serumkonzentrationen an freien und veresterten Fettsäuren waren in Experiment I allgemein etwas höher als in Experiment II; Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen innerhalb der Experimente bestanden jedoch nicht. Auch die Serum-Cholesterinwerte waren in Experiment I allgemein höher als bei II. Während in Experiment I alle Gruppen annähernd gleich große Cholesterinkonzentrationen aufwiesen, lag in Experiment II der Cholesterinspiegel in Gruppe 3 (coffeinfreier Kaffee) um 26 % höher als der entsprechende Kontrollwert.

Die Glukosekonzentrationen waren in Experiment I in allen 3 Versuchsgruppen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (um 19, 12 bzw. 10 %). Ein gleicher Befund wurde auch in Experiment II erhoben, jedoch ließ sich hier der Unterschied nur für die Gruppe 3 statistisch sichern (Abnahme um 12 %).

Bei den Serumtransaminasen war die Aktivität der SGOT in Experiment I in den Gruppen 2 und 4 um 28 bzw. 26 % höher als in der Kontrollgruppe; in Experiment II wiesen dagegen alle Versuchsgruppen gleichhohe SGOT-Aktivitäten auf. Die Aktivität der SGPT lag in Experiment I allgemein etwas höher als in Experiment II; Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen innerhalb der Experimente bestanden bei diesem Enzym nicht.

Die nur in Experiment II bestimmten Leberkonzentrationen an Gesamtfett und Triglyzeriden waren in allen Versuchsgruppen gleich groß.

Die makroskopische Inspektion der inneren Organe ergab außer einigen zystischen Tumoren der Leber, die sich bei der histologischen Untersuchung als parasitär bedingt herausstellten, keine Besonderheiten. Insbesondere bestanden keine Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen. Bei der histologischen Untersuchung der Lebern, Herzen und Nieren aller Tiere aus Experiment II war lichtoptisch in keiner der Versuchsgruppen ein pathologischer Befund zu erheben (mit Ausnahme der bereits erwähnten Parasiten).

## Diskussion

Tierexperimentelle Untersuchungen über die chronische Toxizität von Coffein sind in der Literatur mehrfach beschrieben worden (Eichler und Mügge 1923, Smith und Hambourger 1936, Scott und Chen 1955, Scott et al. 1946, Bachmann et al. 1946, Boyd et al. 1965, Kawashima und Takasugi

1970, Thayer und Kensler 1973). Aus diesen Arbeiten ist zu entnehmen, daß tägliche Coffeindosen bis zu 100 mg/kg keine oder nur geringfügige Schädigungen auslösen. Über die Wirkungen einer langfristigen Verabreichung von Kaffee im Tierversuch liegt in der Literatur nur eine Mitteilung in Form eines Kongreßreferates vor (Daubert 1967): Ratten, die über 2 Jahre coffeinhaltigen und coffeinfreien Kaffee als einziges Getränk aufnahmen, verzeichneten einen normalen Wuchs. In keiner dieser Untersuchungen wurde allerdings der lipolytischen Wirkung des Coffeins und ihren möglichen Konsequenzen, insbesondere auf die Funktion der Leber, besondere Beachtung geschenkt.

Wir haben Ratten über einen Zeitraum, der etwa  $\frac{1}{6}$  ihrer normalen Lebenserwartung entspricht, ausschließlich mit Kaffee bzw. Coffeinelösung getränkt. Bei dieser Art der Coffeinzufuhr bleiben die spontanen Trinkgewohnheiten der Tiere erhalten, so daß ein Vergleich mit dem menschlichen Kaffeegegnuß eher möglich ist als bei Zufuhr durch Schlundsonde oder Injektionen. Der in Experiment I verwendete Kaffee ist für den menschlichen Geschmack als dünn, der in Experiment II als stark, aber durchaus noch trinkbar zu bezeichnen. Die von den Ratten pro kg Körpergewicht aufgenommenen Coffeinemengen lagen dabei höher als sie für den menschlichen Kaffeegegnuß in Frage kommen. 35 mg/kg Coffein (Experiment I) entsprechen nämlich, umgerechnet auf einen 60 kg schweren Erwachsenen, dem täglichen Genuß von etwa 21 Tassen Kaffee, während 54 mg (Experiment II) 32 Tassen gleichkommen. Diese hohen Werte kommen allerdings nur dadurch zustande, daß die Ratten, bezogen auf das Körpergewicht, einen doppelt bis dreifach höheren Wasserverbrauch als der Mensch haben. Schließlich ist zu berücksichtigen, daß die Elimination des Coffeins bei der Ratte doppelt so schnell erfolgt wie beim Menschen (Czok 1970, Axelrod und Reichenthal 1953).

Der Ersatz des Trinkwassers durch Kaffee führte zu einer leichten Verminderung der Gewichtszunahme. Diese Wirkung trat in Experiment I sowohl nach coffeinhaltigem wie coffeinfreiem, in Experiment II nur nach coffeinhaltigem Kaffee ein. Da die reine Coffeinelösung das Wachstum in beiden Experimenten unbeeinflusst ließ, muß dieser Effekt auf andere Kaffeeinhaltsstoffe als Coffein zurückgeführt werden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß Czok (1966) an Ratten eine Wachstumsverzögerung bei chronischer Verfütterung von Kaffee-Öl gesehen hat. Coffein selber hemmt das Wachstum im übrigen erst bei Dosen über 150 mg/kg und Tag (Boyd et al. 1965). Da hinsichtlich des Futterverbrauchs zwischen den mit Wasser und Kaffee ernährten Tieren keine Unterschiede bestanden, kann die geringere Zunahme des Körpergewichts nur auf einer geringeren Ausnutzung der Nahrung oder aber auf einem stärkeren Energieverbrauch beruhen.

Außer dem geringfügigen Zurückbleiben der Körpergewichte lagen keine Anhaltspunkte für eine toxische Wirkung des Kaffees vor. Der Anstieg der SGOT um 10 Einheiten, wie er in zwei Versuchsgruppen des Experiments I auftrat, ist nicht als Ausdruck einer Leberschädigung zu werten. Aktivitätserhöhungen dieses ubiquitär vorkommenden Fermentes können nämlich bereits als Folge körperlicher Arbeit auftreten (Altland und Highman 1961, Highman und Altland 1963, Hunter und Critz

1971). Bei Aktivitätssteigerungen der SGOT infolge einer Leberschädigung wäre ferner auch ein Anstieg der SGPT zu erwarten (Strubelt et al. 1967, 1970 b, 1973), der in unseren Versuchen nicht vorlag. Hinzu kommt, daß sich in Experiment II trotz der größeren Stärke des zugeführten Kaffees keine Erhöhung der SGOT nachweisen ließ; bei hepatotoxischen Substanzen wie Tetrachlorkohlenstoff und Allylalkohol besteht demgegenüber eine eindeutige Relation zwischen der Dosis und dem Ausmaß des Fermentanstieges (Bruns und Wollenweber 1962, Strubelt et al. 1967). Schließlich lag auch histologisch kein Anhalt für eine Leberschädigung vor.

Eine lipolytische Wirkung, wie sie nach Coffein und Kaffee im akuten Versuch auftritt (Literatur s. Einleitung), war unter den Bedingungen des chronischen Versuches nicht nachzuweisen. Den leicht erhöhten Serumcholesterinspiegeln der mit coffeinfreiem Kaffee ernährten Tiere in Experiment II ist keine allzu große Bedeutung beizumessen. Nach eigenen Erfahrungen wie auch nach den Befunden von Naismith et al. (1969) unterliegt der Serumcholesterinspiegel bei Ratten erheblichen spontanen Schwankungen. So unterschieden sich auch jetzt die Cholesterinspiegel der Kontrolltiere in den beiden Experimenten erheblich voneinander, wobei die Werte der Kontrolltiere in Experiment I noch höher lagen als die der mit coffeinfreiem Kaffee ernährten Tiere in Experiment II. Auch die im akuten Versuch nach Coffein beschriebene Zunahme des Leberfettgehaltes (Estler und Ammon 1966) trat in unseren chronischen Versuchen nicht auf, und zwar weder nach Coffein noch nach Kaffee.

Die durch einmalige Applikation hoher Dosen von Coffein auslösba- ren Wirkungen auf den Fettstoffwechsel ließen sich somit im chronischen Versuch nicht reproduzieren. Dies könnte auf die verzettelte Dosierung bei Zufuhr von Coffein mit dem Trinkwasser zurückzuführen sein. Möglicherweise kommt es aber im Laufe der Zeit auch zur Gewöhnung oder zu Gegenregulationen des Organismus, die die Coffeinwirkung neutralisieren.

In beiden Experimenten lagen die Serumglukosespiegel der mit Kaffee oder Coffeinelösung getränkten Tiere niedriger als die der wassertrinkenden Kontrollen. Soweit es den coffeinhaltigen Kaffee und die Coffeinelösung betrifft, läßt sich dieser Befund durch die im Tierversuch wie auch beim Menschen nach Coffein beschriebene Zunahme der Insulin-Sekretion erklären. (Lambert et al. 1967, Malaisse et al. 1967, Turtle et al. 1967, Wong et al. 1967, Siedeck et al. 1971). Warum allerdings auch bei den mit coffeinfreiem Kaffee getränkten Tieren niedrigere Glukosespiegel vorlagen, ist schwer zu sagen. Man muß wohl annehmen, daß außer Coffein auch andere Inhaltsstoffe des Kaffees die Insulin-Sekretion steigern können. Im übrigen besteht auch hier eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des akuten und chronischen Versuchs, denn akut lassen sich durch Coffein bei der Ratte Steigerungen des Blutzuckerspiegels auslösen (Strubelt 1969).

#### Zusammenfassung

Ratten erhielten über 6-7 Monate als einziges Getränk coffeinhaltigen Kaffee oder Coffeinelösung in zwei verschiedenen Konzentrationen. Die tägliche Coffeinaufnahme lag zwischen 35 und 60 mg/kg. Kontrolltiere konsumierten

coffeinfreien Kaffee oder Wasser. Gewicht, Futter- und Flüssigkeitsverbrauch wurden während des gesamten Versuchszeitraumes fortlaufend kontrolliert. Bei Versuchsende wurden folgende Untersuchungen vorgenommen: Blutbild, Harnstatus, Serumkonzentrationen an Glukose, freien und veresterten Fettsäuren, Cholesterin, GOT und GPT, Organengewichte, Gesamtfett- und Triglyceridkonzentrationen der Lebern; Leber, Herz und Nieren wurden außerdem histologisch untersucht.

Die mit Kaffee (coffeinhaltig und coffeinfrei) bzw. Coffein versorgten Ratten hatten den gleichen Futterverbrauch wie die wassertrinkenden Kontrolltiere; dennoch war die Gewichtszunahme der mit coffeinhaltigem und die der mit coffeinfreiem Kaffee getränkten Tiere etwas geringer, so daß ihr Körpergewicht bei Versuchsende um 6-7 % niedriger war als das der wassertrinkenden Kontrolltiere. Die weiteren Untersuchungen gaben keinen Anhalt für eine toxische Wirkung des Kaffees bzw. Coffeins. Insbesondere fand sich kein Hinweis auf eine Schädigung oder Verfettung der Leber. Eine lipolytische Wirkung des Kaffees bzw. des Coffeins war in diesen chronischen Versuchen nicht nachzuweisen. Die Serumglukosekonzentrationen der mit Kaffee bzw. Coffeinlösung versorgten Tiere lagen bei Versuchsende etwas niedriger als die der mit Wasser getränkten Kontrollen.

#### Summary

For 6-7 months, rats received as sole liquid regular coffee or caffeine solution in two different concentrations. Daily caffeine intake ranged between 35 and 60 mg/kg. Controls received decaffeinated coffee or water. Body weight, food, and liquid consumption were controlled continuously during the experiments. At the end of the observation period, the following parameters were checked: red and white blood count, urinalysis, serum concentrations of glucose, free and esterified fatty acids, cholesterol, GOT and GPT, weights of various organs, total fat and triglyceride content of the livers; in addition, livers, hearts, and kidneys were examined histologically.

The rats which had been given regular or decaffeinated coffee or caffeine solution consumed the same amounts of food as the water-drinking controls; in spite of this, at the end of our experiments, body weights of the coffee drinking rats were by 6-7 % lower than those of the controls. Caffeine solution exerted no influence on body weight. Further examinations revealed no toxic effect of coffee or caffeine, and particularly no signs of damage or adipose degeneration of the liver. There was no lipolytic action of coffee or caffeine in these chronic studies. Serum glucose concentrations of the coffee or caffeine consuming rats were slightly lower at the end of experiments than those of the water drinking controls.

#### Literatur

Altland, P. D. und B. Highman, Amer. J. Physiol. **201**, 393 (1961). – Axelrod, J. und J. Reichenenthal, J. Pharmacol. exp. Ther. **107**, 519 (1953). – Bachmann, G., J. Haldi, W. Wynn und C. Ensor, J. Nutr. **32**, 239 (1946). – Bellet, S., A. Kershbaum und J. Aspe, Arch. intern. Med. **116**, 750 (1965). – Bellet, S., A. Kershbaum und E. M. Finck, Metabolism **17**, 702 (1968). – Boyd, E. M., M. Dolman, L. M. Knight und E. P. Sheppard, Canad. J. Physiol. Pharmacol. **43**, 995 (1965). – Bruns, F. H. und J. Wollenweber, Klin. Wschr. **40**, 995 (1962). – Czok, G., Z. Ernährungswiss. Suppl. **5**, 58 (1960). – Czok, G., Coffeinserumspiegel bei Ratten nach oraler Coffeingabe und ihre Beeinflussung durch Kaffee- und Tee-Inhaltsstoffe. In: Alkohol und Coffein, Wissenschaftl. Veröffentlichungen der Dtsch. Ges. f. Ernährung **17**, 142 (Darmstadt 1970). – Daubert, B. F., Effects of long-term administration of coffee and caffeine in rats. 3ème Colloque International sur la Chimie des

Cafés 387 (Trieste 1967). – Eggstein, M. und F. H. Kreutz, *Klin. Wschr.* **44**, 262 (1966). – Eichler, O. und H. Mügge, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **168**, 89 (1923). – Estler, C.-J. und H. P. T. Ammon, *Experimentia* (Basel) **22**, 589 (1966). – Highman, B. und P. D. Altland, *Amer. J. Physiol.* **205**, 162 (1963). – Hunter, J. B. und J. B. Critz, *J. appl. Physiol.* **31**, 20 (1971). – Hynie, S., G. Krishna und B. B. Brodie, *J. Pharmacol. exp. Ther.* **153**, 90 (1966). – Kawashima, S. und N. Takasugi, *J. Fac. Sci. Tokyo Sect. IV Zool.* **12**, 37 (1970). (*Biol. Abstr.* **52**, 115 585). – Lambert, A. E., J. Jeautorenaud und A. E. Renold, *Lancet* **1967/I**, 819. – Malaisse, W. J., F. Malaisse-Lagae und D. Mayhew, *J. clin. Invest.* **46**, 1724 (1967). – Naismith, D. J., P. A. Akinyanju und J. Yudkin, *J. Nutr.* **97**, 375 (1969). – Scott, C. C. und K. K. Chen, *J. Pharmacol. exp. Ther.* **82**, 89 (1944). – Scott, C. C., R. C. Anderson und K. K. Chen, *J. Pharmacol. exp. Ther.* **86**, 113 (1946). – Siedek, H., H. Hammerl, W. Henk, H. D. Köhn, Ch. Kränz, G. Nebosis, O. Pichler und M. Studlar, *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **77**, 606 (1971). – Smith, P. K. und W. E. Hambourger, *J. Pharmacol. exp. Ther.* **57**, 43 (1936). – Stock, K. und E. Westermann, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. exp. Path.* **254**, 334 (1966). – Strubelt, O., *Arch. int. Pharmacodyn.* **179**, 215 (1969). – Strubelt, O., H. Breining und H. Wüst, *Arch. Toxikol.* **22**, 236 (1967). – Strubelt, O., F. Wegener und C.-P. Siegers, *Arzneimittel-Forsch.* **20**, 473 (1970 a). – Strubelt, O., C.-P. Siegers und H. Breining, *Arch. Toxikol.* **27**, 53 (1970 b). – Strubelt, O., H. Breining und H. Prael, *Arzneimittel-Forsch.* **23**, 77 (1973). – Thayer, Ph. S. und C. J. Kensler, *Toxicol. appl. Pharmacol.* **25**, 169 (1973). – Triner, L. und G. G. Nahas, *J. Pharmacol. exp. Ther.* **153**, 569 (1966). – Turtle, J. R., G. K. Littleton und D. M. Kipnis, *Nature* **213**, 727 (1967). – Van de Kamer, J. H., H. Ten Bokkel Huinink und H. A. Weijers, *J. biol. Chem.* **177**, 347 (1949). – Wong, K. K., S. Symchowicz, M. S. Staub und I. I. A. Tabachnik, *Life Sci.* **6**, 2285 (1967). – Zeller, W., *Med. Klin.* **63**, 707 (1968). – Zeller, W. und H. P. T. Ammon, *Z. Gastroenterologie* **5**, 84 (1967).

#### Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. O. Strubelt, Dr. med. C.-P. Siegers und Dr. med. J. Steffen,  
 Institut für Pharmakologie der Med. Hochschule Lübeck, 24 Lübeck,  
 Med. Hochschule Lübeck, 24 Lübeck, Ratzeburger Allee 160.  
 Prof. Dr. med. H. Breining, Abt. Pathologie der Med. Fakultät der  
 Techn. Hochschule in Aachen, 51 Aachen, Goethestraße 27–29.