

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Gießen.  
(Direktor: Prof. F. Hildebrandt.)

## Die galletreibende Wirkung von Derivaten des p-Tolylmethylcarbinols und der Ferulasäure.

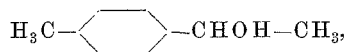
Von

Hans Schoene.

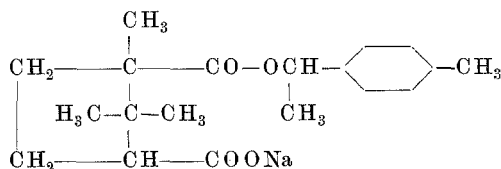
(Eingegangen am 1. Juli 1938.)

Die pharmakologische Analyse der galletreibenden Wirkung der *Curcuma domestica* durch Robbers<sup>1</sup> hatte ergeben, daß das in der Droge enthaltene Öl — in Form des von Dieterle<sup>2</sup> aus ihr isolierten p-Tolylmethylcarbinols — die Sekretion der Galle anregt, während die Farbstoffbestandteile mehr durch eine Kontraktion der Gallenblase eine Steigerung der ausfließenden Galle hervorrufen.

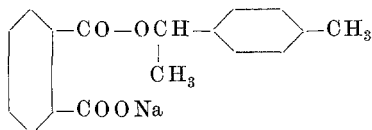
Das p-Tolylmethylcarbinol mit der Konstitutionsformel



welches zu etwa 5% in dem ätherischen Öl der *Curcuma domestica* (Temoe Lawak) enthalten ist und dem eine besonders starke choloretische Wirkung zukommt, ist nicht wasserlöslich. Es gelang aber der Chem.-Pharmazeut. A. G. Bad-Homburg durch Veresterung mit Camphersäure und o-Phthalsäure wasserlösliche Natriumsalze herzustellen, die uns zur Untersuchung auf galletreibende Wirkung zur Verfügung gestellt wurden.



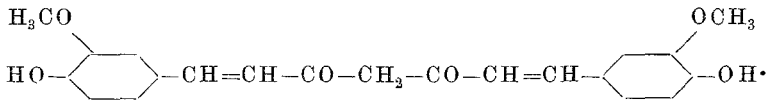
Na-Salz des Camphersäureesters des p-Tolylmethylcarbinols.



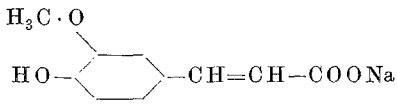
Na-Salz des o-Phthalsäureesters des p-Tolylmethylcarbinols.

<sup>1</sup> Robbers, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **181**, 328 (1936). — <sup>2</sup> Dieterle u. Kaiser: Arch. f. Pharmaz. **1932**, S. 413; **1933**, S. 399.

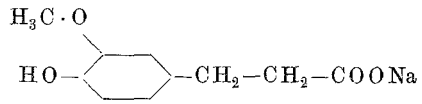
Aus der Gesamtheit der Farbstoffe wird dem Curcumin die Hauptwirkung zugesprochen. Dieses ist chemisch Diferuloylmethan



Es war nun die Frage, ob auch die Ferulasäure, das Spaltprodukt des Curcumins, chologoge Wirkungen aufweist. Von der obengenannten Firma wurde uns zu diesem Zweck ferulasaures Natrium und weiter noch hydroferulasaures Natrium überlassen.



Ferulasaures Natrium.



Hydroferulasaures Natrium.

Die Versuche wurden vorwiegend an Meerschweinchen in Urethamarkose durchgeführt, denen eine Glaskanüle in den Ductus choledochus eingebunden war. Mit der Stoppuhr wurde die Zeit gemessen, die 1 Tropfen brauchte, um sich zu bilden und auf den Tropfenschreiber abzufallen. Ergänzt wurden die Versuche durch einige Versuche an der Ratte, die bekanntlich keine Gallenblase besitzt (Literatur bei Robbers), bei der somit nur die choloretische Wirkung zutage treten kann. Zur Ergänzung dienten einige Versuche an Hunden mit Registrierung der Gallesekretion in der von Robbers<sup>1</sup> angegebenen Versuchsanordnung.

Das Natriumsalz des Camphersäureesters des p-Tolylmethylcarbinols (im folgenden kurz als TI bezeichnet) wurde in der Dosierung von 10 bis 20 mg/kg intravenös gegeben. Die Vermehrung des Galleflusses trat in sämtlichen Versuchen sofort ein, mit einem Maximum nach etwa 1–2 Minuten. Die Mehrausscheidung in den ersten 5 Minuten nach der Injektion schwankte zwischen 36 und 100%, der Gallefluß war kontinuierlich. Wesentliche Unterschiede zwischen der Wirkung der Dosen zwischen 10 und 20 mg/kg waren nicht zu erkennen. Die beifolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Stärke und Dauer der Wirkung im Vergleich zu dem bekannten stark galletreibenden Decholin.

Tabelle 1.

Dosis in mg/kg	Steigerung der Sekretion in den ersten 5 Min. nach der Injektion um	Dauer der Wirkung etwa	Decholin in mg/kg	Steigerung der Sekretion in den ersten 5 Min. nach der Injektion um	Dauer der Wirkung etwa
10	100%	60 Min.	10	57%	30 Min.
10	50	35	10	100	40
10	90	30	10	—	—
10	36	40	10	52	60
10	46	45	10	52	60
15	50	60	10	52	60
20	58	60	10	52	60
10	61	60	10	30	30
20	62	60	10	30	30
10	62	60	10	30,5	30
20	57	60	10	30,5	30

Man ersieht aus der Tabelle, daß die Vermehrung der Gallesekretion ziemlich lange anhält, in den meisten Versuchen etwa eine Stunde.

Das Natriumsalz des o-Phthalsäureesters des p-Tolylmethylcarbinols (im folgenden zur Abkürzung als T II bezeichnet) wurde in der Dosierung von 10,20 und 50 mg/kg intravenös dem Meerschweinchen verabfolgt. Auch bei diesem Präparat setzte die Wirkung sofort ein, um ihren Höhepunkt nach etwa 2—3 Minuten zu erreichen. Die Vermehrung des Galleflusses war nicht so stark ausgesprochen als bei T I aber doch sehr deutlich (15—72%). Auch die Dauer der Wirkung war nicht so lange als bei diesem letzteren. Zwei ergänzende Versuche an Ratten fielen im gleichen Sinne aus, so daß auf eine echte Mehrsekretion von Galle geschlossen werden darf.

Tabelle 2.

Dosis in mg/kg	Steigerung der Sekretion in den ersten 5 Min. nach der Injektion um	Dauer der Wirkung etwa	Decholin in mg/kg	Steigerung der Sekretion in den ersten 5 Min. nach der Injektion um	Dauer der Wirkung etwa
An Meerschweinchen:					
10	30 %	15 Min.	10	50%	20 Min.
10	25,5	30	10	50	30
20	28,5	40	20	50	30
10	20,5	40	10	49	50
10	15,6	30	10	46	30
20	37	50	10	46	30
50	72,8	60	10	44	40
10	25	40	10	44	40
An Ratten:					
10	27%	60 Min.	10	50%	60 Min.
20	40	60	10	50	60

Das ferulasäure Natrium (F I) wurde in der Dosierung zwischen 2 bis 20 mg/kg intravenös verabfolgt. Der Unterschied gegenüber den T-Präparaten bestand vor allem darin, daß der Gallefluß sehr ungleichmäßig war. Dies war auch nicht anders zu erwarten, da wie eingangs erwähnt, die Farbstoffkomponente der Curcuma weniger auf die Sekretion der Galle als auf die Gallenblase einwirkt. Schnelle und langsame Bildung des aus der Kanüle ausfließenden Tropfens wechselten dauernd miteinander ab. Trotzdem war eine Vermehrung der abfließenden Galle unverkennbar. Das Maximum setzte kurz nach der Injektion ein, die Dauer betrug etwa 30 Minuten.

Auch bei dem hydroferulasäuren Natrium (Dosierung zu 10 und 20 mg/kg i. v.) war der Gallefluß nicht kontinuierlich, sondern schubweise durch Blasenkontraktion. Die zeitlichen Verhältnisse bezüglich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer waren die gleichen wie bei F I. Die Mearausscheidung der Galle war gegenüber F I etwas stärker, doch muß man hier natürlich in der Bewertung sehr vorsichtig sein, weil das Ergebnis in erster Linie vom Füllungszustand der Gallenblase, also einer gewissen

Zufälligkeit abhängig ist. Da in einigen ergänzenden Versuchen an der Ratte bei beiden Ferulasäureabkömmlingen eine geringe Mehrausscheidung zu beobachten war, ist auch mit einer schwachen Anregung der Choleresse zu rechnen, doch steht die gallenblasenkontrahierende Wirkung zweifellos im Vordergrund.

Die am Meerschweinchen erhobenen Befunde wurden in fünf Versuchen am Hund ergänzt. Die Methodik war die gleiche wie sie Robbers bei der Untersuchung der einzelnen Curcumabestandteile auf die Gallensekretion angewandt hat.

Als Dosierung wählten wir 10 mg/kg i. v.

Ebenso wie beim Meerschweinchen war auch beim Hund die Steigerung der Gallensekretion auf den Camphersäureester des p-Tolylmethylcarbinols (T I) gleichmäßig und hielt 1–2 Stunden an. Das Maximum der Steigerung das gegenüber der Norm in einem Versuch 200, in einem zweiten 285, in einem dritten sogar 900 % betrug, trat etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Injektion ein. Im Vergleich zu Decholin, das ebenfalls in der Dosierung von 10 mg gegeben wurde, war die Wirkung von T I deutlich länger, das Maximum höher.

Der o-Phthalsäureester des p-Tolylmethylcarbinols (T II) war in Parallele zu den Meerschweinchenversuchen auch im Versuch am Hund deutlich weniger wirksam. In drei Versuchen betrug die Mehrausscheidung der Galle 118, 122 und 135 %, die Wirkung hielt bis zu etwa 1 Stunde an.

Die Ferulasäurederivate riefen auch am Hund eine schubweise ungleichmäßige Gallensekretion hervor. Starke plötzlich einsetzende Mehrsekretion wechselte mit plötzlichen Sekretionsverminderungen ab, entsprechend der Kontraktion oder dem Ruhestand der Gallenblase. Die Mehrausscheidung an Galle in Prozenten der Normalsekretion bei diesen Präparaten anzugeben hat nur dann Zweck, wenn man die Gesamtsekretion — also nicht die einzelnen Schübe — über den Zeitraum der Gesamtwirkung verfolgt. Unter diesem Gesichtspunkt kann man feststellen, daß die Mehrsekretion gegenüber der Norm nur wenig vermehrt ist, wenn auch vorübergehend durch Gallenblasenkontraktionen Steigerungen um ein Vielfaches, bis zu 2000 %, auftreten.

Die hier mitgeteilten Versuchsergebnisse am Meerschweinchen, der Ratte und am Hund ergeben somit, daß die untersuchten Derivate des p-Tolylcarbinols eine echte Sekretionssteigerung der Galle hervorrufen, die nach intravenöser Injektion von  $\frac{1}{2}$  bis zu 2 Stunden anhält. Der Camphersäureester ist dabei dem o-Phthalsäureester deutlich überlegen. Das ferulasäure Natrium, als Spaltprodukt des als Hauptträger der Wirkung angesehenen Farbstoffes Curcumin, wirkt ebenso wie sein hydriertes Produkt auf die Gallenblase und fördert durch Kontraktion derselben schubweise die Galleausscheidung.

---