

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg

Die Wirkung von Chlorogensäure, Kaffeesäure und Chinasäure nach i. v. Applikation auf den Gallenfluß der Ratte

Von G. Czok und P.-J. Schulze

Mit 8 Abbildungen und 5 Tabellen

(Eingegangen am 5. Juli 1973)

Chlorogensäure und Kaffeesäure sind seit langem bekannte Pflanzeninhaltsstoffe, die zu den meisten in der Natur vorkommenden Phenol-derivaten gezählt werden können. Sie finden sich in größerem Umfang u. a. in Nahrungs- und Genußmitteln wie Kartoffeln, Gemüse, Obst und Kaffee (Hermann, 1956) (Abb. 1).

Nachdem die gallentreibende Wirkung von Phenolcarbonsäuren bzw. der sie enthaltenden Rohstoffe seit längerem bekannt war (Roberts, 1936; Schoene, 1938; Pesson, 1959), beschrieben Czok u. Lang (1961) erstmals die gallentreibende Wirkung der Chlorogensäuren nach i.d. Gabe bei der Ratte. In späteren Untersuchungen über die choleretische Wirkung von Phenolen und Phenolcarbonsäuren (Midani, 1970; Czok et al., 1972) zeigte sich u. a., daß sowohl Chlorogensäure als auch Kaffeesäure nach i.d. Zufuhr bei der Ratte deutlich choleretisch wirken, wohingegen die Chinasäure – neben der Kaffeesäure der zweite Bestandteil der Chlorogensäure – den Gallenfluß praktisch nicht beeinflußt. Im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen war die Frage von Interesse, inwieweit die Chlorogensäure und ihre Spaltprodukte bei derselben Spezies den Gallenfluß und die Zusammensetzung der Galle nach i.v. Applikation zu verändern vermögen und worauf etwa auftretende Veränderungen zurückzuführen sein könnten.

Material und Methoden

Männlichen Wistar-Ratten von durchschnittlich $297,71 \pm 39,25$ g wurde in Urethannarkose (1 g/kg i.p.) der Ductus choledochus kanüliert. Die Substanzen wurden über einen Katheter in der li. V. jugularis injiziert. Die Tiere wurden während der Versuche bei einer konstanten Umgebungstemperatur von 38°C gelagert.

Chlorogensäure und Kaffeesäure (Roth, Karlsruhe) sowie Chinasäure (Schuchardt, München) wurden als Reinsubstanzen unter Zusatz von Natriumbicarbonat in physiologischer Kochsalzlösung gelöst (pH um 7,5) und in konstanten Volumina von 0,5 ml/100 g i.v. innerhalb von 30 sec verabfolgt. Chlorogensäure wurde in Dosierungen von 50, 100 und 200 mg/kg gegeben, Kaffee- und Chinasäure in annähernd äquimolaren Mengen, nämlich in Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Innerhalb der 4stündigen Versuchsdauer diente die erste Stunde als Kontrollperiode. Die ausgeschiedene Gallenmenge wurde in 20-min-Abständen ermittelt und der Gehalt der Proben an Trockensubstanz durch Erhitzen einer

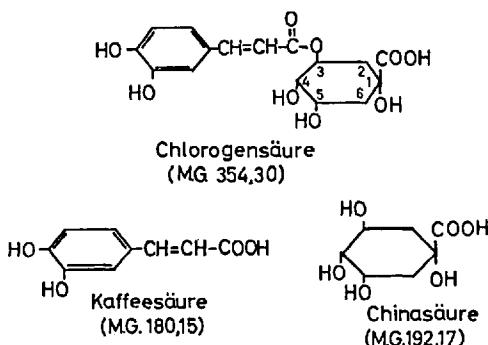


Abb. 1. Vergl. Text.

aliquoten Gallenmenge bei 105° C bis zur Gewichtskonstanz bestimmt. Ferner wurde der Gehalt an Na⁺ und K⁺ (flammenphotometrisch), Cl⁻ (titrimetrisch nach Lang) und an Gallensäuren (enzymatisch mit 3-Hydroxysteroiddehydrogenase, Worthington, USA) gemessen. Für die in den einzelnen Versuchsgruppen erhaltenen Ergebnisse wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) errechnet. Zur Ermittlung der Signifikanzen diente der t-Test nach Student für ungepaarte Daten.

Ergebnisse

Aus Tab. 1 und den Abb. 2–4 geht hervor, daß Chlorogensäure und Kaffeesäure den Gallenfluß der Ratte dosisabhängig zu steigern vermögen, wohingegen Chinasäure nicht choleretisch wirksam ist. Der Gallenfluß stieg innerhalb von 20–40 min nach Injektion der choleretisch wirksamen

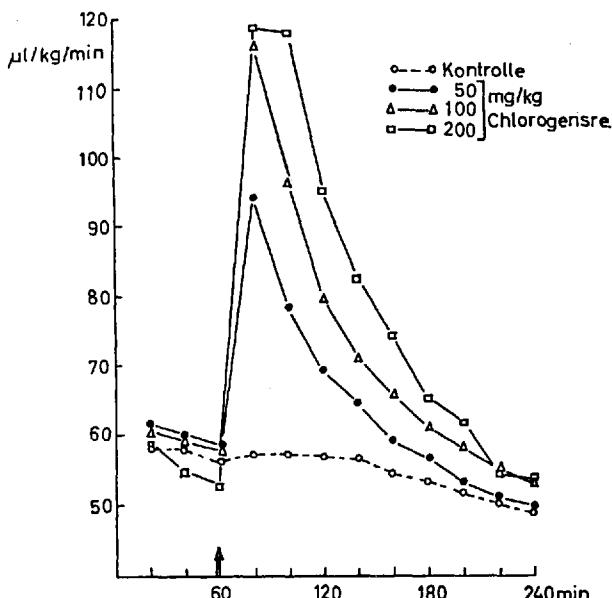


Abb. 2. Gallenfluß von Ratten nach i.v. Injektion (↑) von Chlorogensäure.

Tab. 1. Gallenfluß in $\mu\text{l}/\text{kg}/\text{min}$ ($\bar{x} \pm s$) bei Ratten in stündlichen Intervallen ($3 \times 20 \text{ min}$) vor (0) und nach i.v. Gabe von Chlorogensäure, Kaffeesäure und Chinasäure

	mg/kg	N	0				1. Stunde				60 min			
			20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min
Kontrolle	6	58,86	\pm 8,17	58,29	\pm 9,18	55,76	\pm 8,78	57,53	\pm 8,82	57,71	\pm 9,43	57,28	\pm 8,53	
Chlorogen-säure	50	6	62,72	\pm 3,71	60,19	\pm 4,40	58,60	\pm 3,02	94,35	\pm 5,82	78,30	\pm 7,14	69,10	\pm 5,89
	100	6	60,79	\pm 7,05	59,30	\pm 5,89	57,82	\pm 5,09	116,12	\pm 9,17	96,47	\pm 9,64	79,67	\pm 8,13
	200	6	58,76	\pm 8,04	54,84	\pm 8,93	62,88	\pm 6,28	118,56	\pm 8,29	117,96	\pm 12,97	94,90	\pm 12,00
Kaffee-säure	25	6	61,91	\pm 6,92	61,59	\pm 7,57	61,12	\pm 7,98	77,00	\pm 16,64	67,60	\pm 11,84	64,09	\pm 10,70
	50	6	61,75	\pm 7,16	59,59	\pm 8,61	57,88	\pm 7,99	94,15	\pm 9,59	77,62	\pm 7,89	68,75	\pm 5,76
	100	6	61,50	\pm 7,34	59,09	\pm 7,14	59,17	\pm 6,10	93,94	\pm 7,39	102,72	\pm 10,60	76,95	\pm 6,40
China-säure	25	6	58,78	\pm 7,82	55,70	\pm 8,11	53,82	\pm 7,96	52,79	\pm 8,04	53,52	\pm 7,68	64,41	\pm 8,22
	50	6	58,14	\pm 8,68	56,07	\pm 11,25	52,72	\pm 10,77	52,35	\pm 13,57	53,16	\pm 10,77	53,04	\pm 11,65
	100	6	58,67	\pm 8,05	57,45	\pm 7,75	53,22	\pm 7,82	53,51	\pm 8,22	51,12	\pm 7,96	53,22	\pm 8,05
 mg/kg N 2. Stunde														
			20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	
Kontrolle	6	56,77	\pm 7,70	54,69	\pm 4,10	53,99	\pm 4,61	61,96	\pm 4,64	50,35	\pm 4,65	49,09	\pm 5,59	
Chlorogen-säure	50	6	64,78	\pm 4,58	59,26	\pm 5,39	56,63	\pm 3,92	53,14	\pm 5,71	51,33	\pm 3,80	49,92	\pm 6,07
	100	6	71,23	\pm 8,13	65,76	\pm 6,20	60,96	\pm 6,78	58,15	\pm 7,08	54,98	\pm 7,09	52,97	\pm 6,55
	200	6	82,13	\pm 9,39	74,30	\pm 6,38	65,19	\pm 6,55	61,87	\pm 5,78	54,46	\pm 6,85	53,41	\pm 5,39
Kaffee-säure	25	6	61,24	\pm 8,54	69,53	\pm 7,80	57,46	\pm 6,51	55,67	\pm 5,33	52,62	\pm 6,08	61,63	\pm 6,15
	50	6	64,19	\pm 5,21	61,47	\pm 5,94	58,24	\pm 5,80	55,90	\pm 3,91	52,61	\pm 4,05	49,68	\pm 5,69
	100	6	65,90	\pm 4,61	60,46	\pm 3,44	57,64	\pm 3,64	54,40	\pm 3,90	52,52	\pm 3,98	51,43	\pm 4,31
China-säure	25	6	52,20	\pm 7,55	48,38	\pm 7,23	50,00	\pm 7,83	48,11	\pm 7,19	48,41	\pm 7,55	47,94	\pm 7,34
	50	6	53,34	\pm 8,74	51,78	\pm 12,11	51,12	\pm 11,26	50,15	\pm 11,35	47,94	\pm 8,29	46,75	\pm 10,92
	100	6	50,80	\pm 7,66	51,61	\pm 7,72	50,00	\pm 7,48	49,83	\pm 7,58	45,80	\pm 7,36	45,50	\pm 7,42

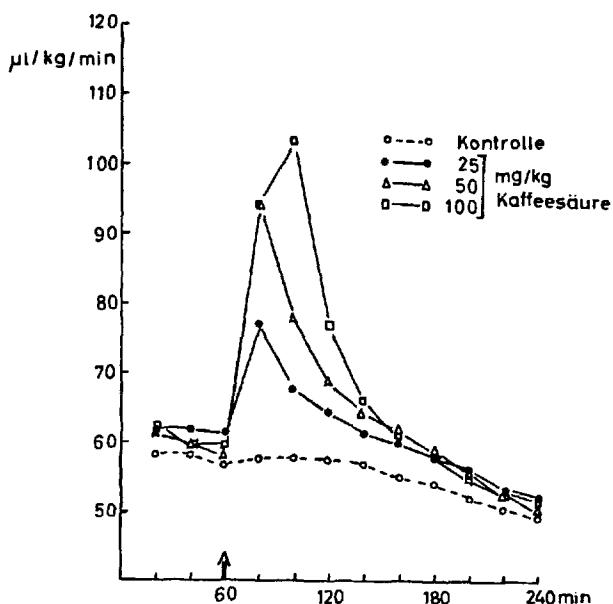


Abb. 3. Gallenfluß von Ratten nach i.v. Injektion (↑) von Kaffeesäure.

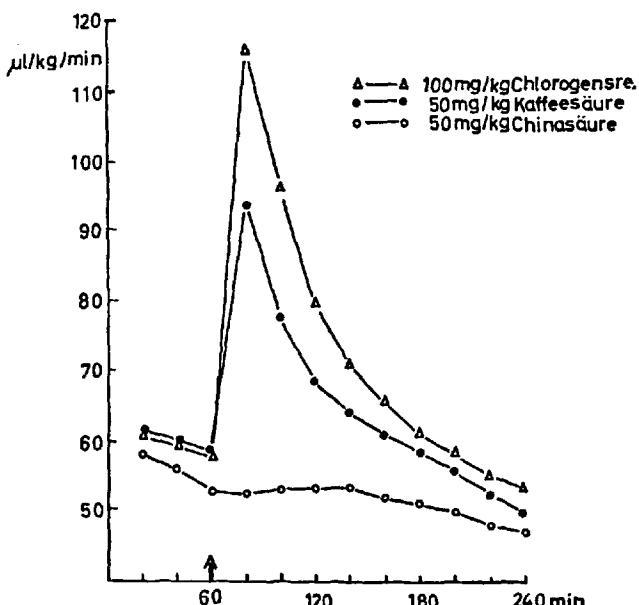


Abb. 4. Gallenfluß von Ratten nach i.v. Injektion (↑) ungefähr äquimolarer Mengen von Chlorogensäure, Kaffeesäure und Chinacäure.

Stoffe auf ein Maximum (nach 25, 50 und 100 mg/kg Kaffeesäure $p < 0,05$, $< 0,001$, $< 0,001$ und nach 50, 100 und 200 mg/kg Chlorogensäure $p < 0,001$ verglichen mit den Kontrollen). Der Ausgangswert wurde nach 50, 100 und 200 mg/kg Chlorogensäure nach 165, 205 und 240 min wieder erreicht und nach 25, 50 und 100 mg/kg Kaffeesäure nach 140, 170 und 185 min, d. h. die choloretische Wirkung von Chlorogensäure hält länger an als die der Kaffeesäure, wenn gewichtsgleiche Mengen gegeben wurden. Mit beiden Substanzen wurden die über die Versuchszeit abfallenden Werte der Kontrollgruppe meist deutlich später oder überhaupt nicht erreicht. In Abb. 4 sind die Wirkungen annähernd äquimolarer Mengen der Substanzen auf den Gallenfluß dargestellt. Dabei zeigt sich, daß Chlorogensäure wesentlich stärker wirkt als Kaffeesäure. Dies ergibt sich auch aus Abb. 2, wonach Chlorogensäure und Kaffeesäure in einer Dosierung von 50 mg/kg den Gallenfluß in fast identischem Maße erhöhen. In diesem Dosisbereich ist also beim Vergleich äquimolarer Mengen Chlorogensäure doppelt choloretisch wirksam wie Kaffeesäure.

Die Gallenfeststoffe sind in Tab. 2 und den Abb. 5 und 6 aufgeführt. Auf Grund der relativ geringen Gallenvolumina wurden hier nur die

Tab. 2. Gallentrockensubstanz in mg/kg/min bei Ratten in stündlichen Intervallen vor (0) und nach i.v. Gabe von Chlorogensäure, Kaffeesäure und Chinasäure

	mg/kg	N	0	%	1. Stunde	%
Kontrolle		6	1,81 ± 0,47	100	1,75 ± 0,48	96,7
Chlorogen- säure	50	6	1,81 ± 0,39	100	2,38 ± 0,53	131,5
	100	6	1,73 ± 0,48	100	3,03 ± 0,48	175,1
	200	6	1,89 ± 0,23	100	3,44 ± 0,35	182,0
Kaffee- säure	25	6	2,01 ± 0,38	100	2,05 ± 0,47	102,0
	50	6	1,78 ± 0,32	100	2,06 ± 0,33	115,8
	100	6	1,70 ± 0,30	100	2,06 ± 0,51	121,2
China- säure	25	6	1,96 ± 0,40	100	2,02 ± 0,41	103,0
	50	6	1,80 ± 0,36	100	1,54 ± 0,46	85,6
	100	6	1,88 ± 0,37	100	1,92 ± 0,47	102,0
	mg/kg	N	2. Stunde	%	3. Stunde	%
Kontrolle		6	1,46 ± 0,25	80,7	1,20 ± 0,20	66,4
Chlorogen- säure	50	6	1,60 ± 0,23	88,4	1,18 ± 0,24	65,3
	100	6	1,88 ± 0,29	108,8	1,48 ± 0,23	85,6
	200	6	2,43 ± 0,50	128,7	1,55 ± 0,18	82,0
Kaffee- säure	25	6	1,61 ± 0,28	80,0	1,38 ± 0,30	68,8
	50	6	1,56 ± 0,31	87,7	1,21 ± 0,19	68,0
	100	6	1,48 ± 0,31	87,1	1,23 ± 0,27	72,4
China- säure	25	6	1,53 ± 0,40	80,5	1,41 ± 0,42	71,9
	50	6	1,40 ± 0,32	78,0	1,22 ± 0,22	67,8
	100	6	1,68 ± 0,38	89,5	1,34 ± 0,24	71,3

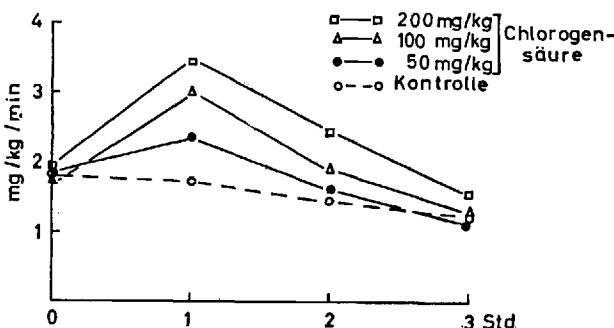


Abb. 5. Feststoffgehalt der Rattengalle nach i.v. Injektion von Chlorogensäure.

ständlichen Mengen an Trockensubstanz bestimmt und danach auf mg/kg/min umgerechnet. Auch hier zeigt sich, ähnlich wie beim Gallenvolumen, ein dosisabhängiger Anstieg nach Chlorogensäure und Kaffeesäure (nach 100 und 200 mg/kg Chlorogensäure $p < 0,005$ und $< 0,001$). Vergleicht man beide Substanzen, so ist Chlorogensäure stärker wirksam als äquimolare Mengen an Kaffeesäure. Dagegen zeigt sich bei der Chinasäure keine wesentliche Änderung des Feststoffgehalts.

Die Elektrolytkonzentrationen der Galle verändern sich weder nach Chlorogensäure und Kaffeesäure noch nach Chinasäure in wesentlichem Maße. Die absolut ausgeschiedenen Elektrolytmengen sind daher allein vom Gallenvolumen abhängig.

Die Gallensalzkonzentrationen sind in Tab. 3 zusammengestellt. Da die ausgeschiedenen Gallensalze in diesen Versuchen nicht substituiert wurden, kommt es erwartungsgemäß mit zunehmender Versuchsdauer zu einem Absinken der Konzentrationen. Dieser Effekt ist sowohl bei dem Kontrollkollektiv als auch bei den behandelten Tieren zu beobachten. Es kommt jedoch nach Gabe der choleretisch wirksamen Chlorogensäure und Kaffeesäure gleichzeitig mit dem zu beobachtenden Anstieg des Gallenvolumens in Dosisabhängigkeit zu einem vorübergehenden Anstieg der Gallensalzkonzentration (nach 50 und 100 mg/kg Kaffeesäure $p < 0,001$ und 0,02 und nach 100 und 200 mg/kg Chlorogensäure $p < 0,001$).

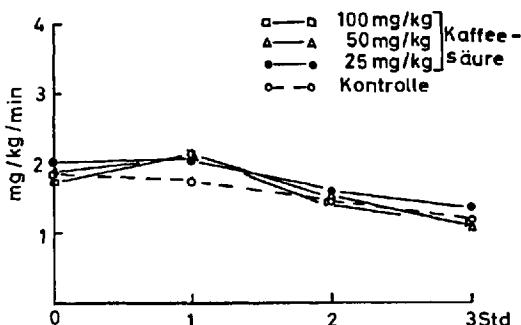


Abb. 6. Feststoffgehalt der Rattengalle nach i.v. Injektion von Kaffeesäure.

Tab. 3. Gallensalzkonzentrationen in nMol/ μ l ($\bar{x} \pm s$) bei Ratten in stündlichen Intervallen vor (0) und nach i.v. Gabe von Chlorogen-säure, Kaffeesäure und Chinasäure

	mg/kg N	0			1. Stunde			60 min		
		20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min
Kontrolle	6	39,86 ± 2,49	35,88 ± 3,72	30,31 ± 2,05	28,78 ± 2,05	25,26 ± 2,05	23,08 ± 2,97			
Chlorogen-säure	50	6	40,05 ± 4,64	35,45 ± 2,44	32,80 ± 2,73	31,26 ± 2,44	28,48 ± 2,74	26,03 ± 2,37		
	100	6	40,35 ± 3,64	34,50 ± 3,82	30,81 ± 3,24	40,05 ± 2,78	35,28 ± 2,58	31,56 ± 2,51		
	200	6	39,90 ± 3,80	35,23 ± 3,09	32,50 ± 3,02	41,91 ± 2,78	35,15 ± 2,02	32,35 ± 1,04		
Kaffee-säure	25	6	35,11 ± 3,10	32,21 ± 2,89	30,20 ± 3,00	29,68 ± 2,31	25,40 ± 3,55	23,10 ± 4,22		
	50	6	39,74 ± 3,87	34,96 ± 3,31	30,65 ± 2,05	38,45 ± 3,97	32,96 ± 5,43	29,41 ± 6,12		
	100	6	36,65 ± 5,28	32,98 ± 5,78	30,30 ± 4,45	38,38 ± 7,44	32,65 ± 3,99	28,95 ± 2,78		
China-säure	25	6	35,11 ± 2,53	33,30 ± 2,88	32,37 ± 3,02	31,45 ± 2,33	26,01 ± 2,88	23,22 ± 2,62		
	50	6	35,14 ± 2,99	31,10 ± 2,07	27,71 ± 2,13	25,70 ± 2,74	24,45 ± 2,45	23,55 ± 2,87		
	100	6	38,15 ± 2,48	35,22 ± 3,21	27,70 ± 2,09	26,81 ± 2,13	24,21 ± 2,51	20,32 ± 2,81		
<hr/>										
	mg/kg N	2. Stunde			3. Stunde			60 min		
		20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min
Kontrolle		21,71 ± 2,85	20,60 ± 2,04	18,81 ± 1,94	17,55 ± 2,56	16,06 ± 1,56	15,08 ± 1,38			
Chlorogen-säure	50	6	24,00 ± 2,35	22,31 ± 2,23	20,16 ± 2,48	18,78 ± 2,72	16,91 ± 0,78	15,70 ± 0,80		
	100	6	27,73 ± 4,04	23,73 ± 4,73	22,48 ± 3,94	18,78 ± 2,72	17,23 ± 1,81	15,71 ± 1,54		
	200	6	29,56 ± 1,65	26,71 ± 2,51	23,25 ± 1,70	21,38 ± 1,48	19,41 ± 1,54	17,23 ± 0,98		
Kaffee-säure	25	6	22,36 ± 3,72	21,28 ± 3,03	19,25 ± 3,01	18,01 ± 1,99	16,30 ± 1,72	15,70 ± 1,94		
	50	6	26,01 ± 4,78	23,20 ± 3,62	22,28 ± 2,86	20,48 ± 3,64	19,23 ± 3,12	16,91 ± 1,72		
	100	6	25,28 ± 2,78	22,58 ± 2,78	20,00 ± 2,07	18,78 ± 1,71	17,33 ± 1,65	15,98 ± 1,12		
Chinasäure	25	6	22,10 ± 2,11	20,35 ± 2,23	18,51 ± 1,78	18,01 ± 2,41	16,65 ± 2,29	15,21 ± 1,29		
	50	6	21,56 ± 2,38	20,63 ± 2,14	18,46 ± 1,85	17,55 ± 1,76	16,31 ± 1,59	14,48 ± 1,26		
	100	6	20,35 ± 2,88	19,81 ± 2,07	19,25 ± 1,97	16,98 ± 2,03	16,61 ± 2,13	14,89 ± 1,56		

Die absolut ausgeschiedenen Mengen an Gallensalzen sind nach Chlorogensäure und Kaffeesäure sowohl wegen des Gallenvolumenanstiegs als auch wegen der erhöhten Konzentration deutlich vermehrt (Tab. 4). Die Chinasäure hat weder auf die Menge noch auf die Konzentration der Gallensäuren einen Einfluß.

Diskussion

Nach den vorliegenden Versuchsergebnissen erhöhen Chlorogensäure und Kaffeesäure nach i.v. Gabe bei der Ratte deutlich den Gallenfluß, während Chinasäure choleretisch unwirksam ist. Diese Ergebnisse sind ähnlich denen nach i.d. Gabe der Substanzen (Czok u. Lang, 1961; Czok et al., 1972).

Ein Unterschied besteht jedoch insofern, als der Gallenfluß nach i.v. Applikation früher ansteigt, ein höheres Maximum erreicht und eher wieder absinkt als nach i.d. Gabe (Tab. 5). Verantwortlich für diesen Unterschied dürfte das Fehlen der Resorption nach i.v. Gabe sein, so daß plötzlich eine sehr hohe Serumkonzentration erreicht wird. Ferner ist von Bedeutung die biliäre Ausscheidung der choleretisch wirksamen Substanzen selbst, gemäß der Hypothese von Koss u. Lamprecht (1968), nach der für die choleretische Wirksamkeit einer Substanz ihre spezifische Gallengängigkeit Voraussetzung ist.

Insofern könnte es sich im Falle der Chlorogensäure und der Kaffeesäure um eine osmotisch bedingte Cholerese (Sperber, 1958) durch gallengängige Substanzen handeln. Die choleretische Unwirksamkeit der Chinasäure läßt darauf schließen, daß diese nur als Kaffeesäureester, d. h. als Bestandteil der intakten Chlorogensäure, gallengängig ist.

Da Chlorogensäure und Kaffeesäure in einer Dosierung von 50 mg/kg den Gallenfluß in gleichem Maße steigern und das Molekulargewicht der Chlorogensäure (354,3) etwa doppelt so groß ist wie das der Kaffeesäure (180,15), kann man folgern, daß zumindest in der genannten Dosierung Chlorogensäure choleretisch doppelt so wirksam ist wie Kaffeesäure in äquimolarer Menge.

Da bekanntlich der osmotische Druck einer Flüssigkeit, d. h. in diesem Falle die osmotische Belastung der sog. Primärgalle (Sperber, 1958), ausschließlich von der Anzahl der Teilchen und nicht von deren Größe abhängt, sind folgende Erklärungen für die stärkere choleretische Wirksamkeit der Chlorogensäure denkbar:

1. es erscheinen in der Galle doppelt so viele Chlorogensäuremoleküle;
2. nach Eintritt etwa gleicher Molekülezahlen beider Choleretica in die Leberzelle oder in die Galle wird die Chlorogensäure in Kaffeesäure und Chinasäure gespalten, so daß die „osmotische Kraft“ im Vergleich zu Kaffeesäure verdoppelt wird;
3. ferner ist eine Kombination qualitativ gleichartiger Schritte wie unter 1. und 2. denkbar.

Daß die Gallengängigkeit der Chlorogensäure größer sein dürfte als die der Kaffeesäure, deckt sich u. a. mit den Befunden und Vorstellungen von Abou el Makarem (1966) und Smith (1971), nach denen ein Molekulargewicht von mehr als 300 Voraussetzung für eine gute Gallengängigkeit ist, während Molekulargewichte unter 300 und über 1000 die Gallen-

Tab. 4. Gallensalzmengen in nMol/kg/min ($\bar{x} \pm s$) bei Ratten in stündlichen Intervallen (3×20 min) vor (0) und nach i.v. Gabe von Chlorogensäure, Kaffeesäure und Chinasäure

	mg/kg N	0			1. Stunde			60 min		
		20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min
Kontrolle	6	23,46 ± 3,53	20,69 ± 2,25	16,75 ± 2,14	16,48 ± 2,58	14,49 ± 2,19	13,10 ± 1,68			
Chlorogen-säure	50	6	25,09 ± 2,84	21,33 ± 2,05	19,26 ± 2,19	20,49 ± 2,56	22,19 ± 1,26	17,93 ± 1,47		
	100	6	24,57 ± 3,17	20,39 ± 2,32	17,87 ± 2,86	46,59 ± 5,59	33,98 ± 3,46	25,12 ± 2,78		
	200	6	23,46 ± 3,86	19,44 ± 4,35	17,30 ± 3,44	49,68 ± 4,37	41,66 ± 6,44	30,79 ± 4,74		
Kaffee-säure	25	6	21,61 ± 1,77	19,71 ± 1,76	18,36 ± 2,22	22,81 ± 4,97	16,90 ± 2,08	14,58 ± 2,33		
	50	6	24,54 ± 3,40	20,93 ± 3,26	17,78 ± 2,78	36,08 ± 3,74	25,80 ± 6,06	20,36 ± 4,91		
	100	6	22,83 ± 5,88	19,71 ± 5,51	18,12 ± 4,23	36,45 ± 9,63	33,70 ± 6,56	22,24 ± 2,27		
China-säure	25	6	18,77 ± 2,59	17,48 ± 2,47	17,00 ± 2,51	16,60 ± 2,51	15,01 ± 2,08	13,51 ± 1,75		
	50	6	17,28 ± 2,24	10,31 ± 2,51	14,94 ± 2,07	13,82 ± 2,32	13,38 ± 2,07	12,99 ± 2,32		
	100	6	19,89 ± 2,77	18,41 ± 2,51	18,25 ± 2,36	15,76 ± 2,29	14,85 ± 2,13	13,96 ± 1,62		
<hr/>										
	mg/kg N	2. Stunde			3. Stunde			60 min		
		20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min	20 min	40 min	60 min
Kontrolle	6	12,21 ± 1,54	11,25 ± 1,18	10,14 ± 1,25	9,10 ± 1,36	8,07 ± 0,91	7,40 ± 1,08			
Chlorogen-säure	50	6	15,50 ± 1,58	13,22 ± 1,62	11,43 ± 1,68	10,00 ± 1,88	8,70 ± 0,77	7,82 ± 0,88		
	100	6	19,75 ± 3,60	15,59 ± 3,43	13,66 ± 2,57	10,87 ± 1,57	9,41 ± 0,92	8,27 ± 0,80		
	200	6	24,35 ± 3,59	19,89 ± 2,23	15,13 ± 1,45	13,20 ± 0,98	11,29 ± 1,02	9,16 ± 0,58		
Kaffee-säure	25	6	13,55 ± 2,03	12,51 ± 1,53	11,01 ± 1,63	10,02 ± 1,46	8,56 ± 1,29	8,00 ± 1,13		
	50	6	16,73 ± 3,29	14,29 ± 2,41	12,97 ± 1,92	11,43 ± 2,05	10,08 ± 1,38	8,37 ± 0,83		
	100	6	16,60 ± 1,54	13,62 ± 1,52	11,52 ± 9,20	10,23 ± 1,29	9,22 ± 0,30	8,23 ± 0,83		
China-säure	25	6	12,52 ± 1,71	11,09 ± 1,51	10,25 ± 1,48	9,09 ± 1,32	8,21 ± 1,21	7,14 ± 1,11		
	50	6	11,78 ± 1,72	11,11 ± 2,00	9,68 ± 1,46	9,00 ± 1,30	8,00 ± 1,11	6,97 ± 1,22		
	100	6	12,74 ± 1,52	10,06 ± 1,19	9,07 ± 1,29	8,26 ± 1,25	7,80 ± 0,97	6,49 ± 1,02		

Tab. 5. Änderung des Gallenvolumens in % nach i.d. und i.v. Gabe von Chlorogensäure und Kaffeesäure

	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min
Chlorogensäure						
50 mg/kg						
* i.d.	+ 20	+ 22	+ 17	+ 13	+ 14	+ 14
i.v.	+ 61	+ 34	+ 18	+ 11	+ 1	0
Kaffeesäure						
50 mg/kg						
* i.d.	+ 11	+ 35	+ 34	+ 31	+ 26	+ 16
i.v.	+ 63	+ 34	+ 19	+ 11	+ 6	0

* Entnommen aus Dissertation *Midani* (Hamburg 1970)

gängigkeit deutlich verschlechtern. Insofern bietet die Chlorogensäure mit einem Molekulargewicht von 354,3 gegenüber der Kaffeesäure mit 180,15 die besseren Voraussetzungen für eine biliäre Ausscheidung.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß nach i.d. Gabe 50 mg Chlorogensäure den Gallenfluß etwa um die Hälfte weniger erhöhen als 50 mg Kaffeesäure (Tab. 5). Neben der möglichen Erklärung, daß Chlorogensäure sehr viel schlechter als Kaffeesäure resorbiert wird, ist zu erwägen, daß die Chlorogensäure im Darm oder während des Resorptionsvorganges gespalten wird, so daß nur ihr Kaffeesäureanteil choleretisch wirksam werden kann.

Der Gehalt der Galle an Gallenfeststoffen (Tab. 2) bestätigt die Vermutung, daß die choleretisch wirksamen Substanzen selbst über die Galle ausgeschieden werden. Daher ist die Zunahme der Feststoffe nach Chlorogensäure größer als nach gewichtsgleichen Dosen Kaffeesäure bei etwa gleichem Zuwachs an Gallenvolumen, was dafür spricht, daß bei ungefähr gleicher in der Galle erscheinender Molekülzahl beider Choleretika das höhere Molekulargewicht der Chlorogensäure zu einem etwa doppelt so großen Anstieg der Gallentrockensubstanz führt wie nach Kaffeesäure.

Entsprechend ihrer choleretischen Unwirksamkeit verursacht die Chinasäure keinen Anstieg der Trockensubstanz in der Galle. Auch das spricht dafür, daß Chinasäure entweder überhaupt nicht oder höchstens in sehr geringem Umfang über die Galle ausgeschieden wird.

Die Konzentrationen der hier untersuchten Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Cl^-) in der Galle zeigen nach Chlorogensäure, Kaffeesäure und Chinasäure keine auffallende Änderung, so daß ihre ausgeschiedenen Mengen allein vom Gallenvolumen bestimmt werden. Dadurch werden die bisherigen Befunde über osmotisch bedingte Erhöhungen des Gallenflusses bestätigt. Außerdem kann ein spezifischer Effekt auf den Elektrolytgehalt der Galle, wie er z. B. in Form eines K^+ -Anstiegs nach Ethacrynsäure zu beobachten ist (Czok u. Schulze, 1973), ausgeschlossen werden.

Die Gallensalzkonzentrationen werden nach den choleretisch wirksamen Substanzen in Abhängigkeit von den Dosen, besonders in der 1. Stunde, deutlich erhöht. Während die Konzentration der Gallensalze bei der Kon-

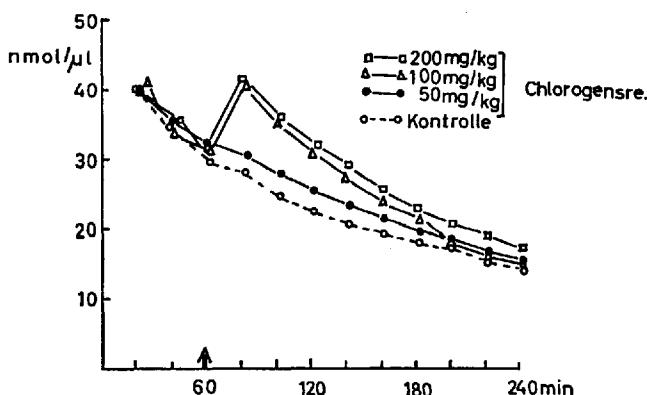


Abb. 7. Gallensäurekonzentration der Rattengalle nach i.v. (↑) Injektion von Chlorogensäure.

trollgruppe in der 1. Stunde nach der Nullperiode wegen der fehlenden Substitution auf 72,7% des Ausgangswertes sinkt, zeigen sich nach 50, 100 und 200 mg/kg Chlorogensäure Veränderungen auf 81,9, 101,2 und 101,7%, und nach 25, 50 und 100 mg/kg Kaffeesäure Veränderungen auf 80,2, 95,7 und 101,1% des Ausgangswertes. Der relative Anstieg der Gallensalzkonzentrationen beträgt somit nach der Chlorogensäure rund 9, 28 und 28% und nach der Kaffeesäure 8, 23 und 27%.

Die absolut ausgeschiedene Menge an Gallensalzen wird daher sowohl auf Grund des Konzentrationsanstieges als auch auf Grund des Gallenvolumenanstiegs erhöht. Da bekanntlich die Gallensalze selbst eine choleretische Wirkung besitzen, stellt sich die Frage, inwieweit die Erhöhung des Gallenflusses durch die Mehrausscheidung an Gallensalzen zustande kommt, inwieweit also die durch Chlorogensäure und Kaffeesäure bedingte Cholerese nicht durch die Ausscheidung der Substanzen selbst, sondern über eine durch sie bedingte Mehrausscheidung an Gallensalzen hervorgerufen wird. Nach Czok (unveröffentlichte Versuche 1972) steigt das

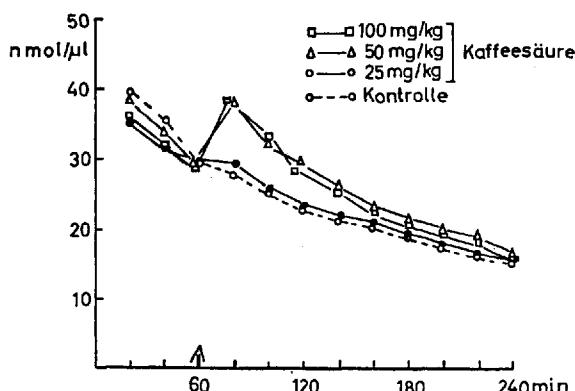


Abb. 8. Gallensäurekonzentration der Rattengalle nach i.v. (↑) Injektion von Kaffeesäure.

Gallenvolumen während einer Taurocholatinfusion auf das Doppelte des Ausgangswertes, sofern die ausgeschiedene Gallensalzmenge auf etwa das Fünffache ansteigt. Dagegen geht der in unseren Versuchen beobachtete maximale Gallenvolumenanstieg auf 199% des Ausgangswertes nach 200 mg/kg Chlorogensäure nur mit einer um den Faktor 2 erhöhten Gallensäureausscheidung einher. Eine solche Erhöhung der Gallensäuren bewirkt jedoch lediglich einen Volumenanstieg um maximal 20% (Czok, unveröffentlichte Versuche 1972). Insofern dürfte der überwiegende Teil der vermehrten Gallenausscheidung – wie schon erwähnt – hauptsächlich auf die biliäre Ausscheidung der Chlorogensäure und Kaffeesäure selbst zurückzuführen sein.

Zusammenfassung

Chlorogensäure (50, 100 und 200 mg/kg i.v.) und Kaffeesäure (25, 50 und 100 mg/kg i.v.) erhöhten bei männlichen urethan-narkotisierten Wistar-Ratten dosisabhängig den Gallenfluß, während Chinasäure in äquimolarer Dosierung unwirksam war. Es wird eine osmotische Cholerese vermutet, die durch die biliäre Ausscheidung der Chlorogensäure und Kaffeesäure zustande kommt. Die fehlende choleretische Wirkung nach Chinasäure könnte dadurch erklärt werden, daß diese Substanz nicht oder nur in sehr geringem Umfang über die Galle ausgeschieden wird. In einer Dosierung von 50 mg/kg waren Chlorogensäure (MG 354,3) und Kaffeesäure (MG 180,15) choleretisch gleichstark wirksam. Danach ist die choleretische Wirkung von Chlorogensäure in einem gewissen Dosisbereich in etwa doppelt so stark wie die von Kaffeesäure. Mit der gleichzeitigen Zunahme des Gallenvolumens wurde die Gallentrockensubstanz erhöht; nach Dosen von 50 mg/kg Chlorogensäure war dieser Anstieg höher als nach 50 mg/kg Kaffeesäure. Da nach beiden choleretisch wirksamen Substanzen ungefähr gleiche Mengen an Gallensalzen ausgeschieden wurden, wird die größere Feststoffausscheidung nach Chlorogensäure mit dem höheren Molekulargewicht dieser Substanz in Zusammenhang gebracht.

Die Gallenkonzentrationen an Na^+ , K^+ und Cl^- wurden durch keine der getesteten Substanzen signifikant geändert. Ein spezifischer Effekt von Chlorogensäure oder Kaffeesäure auf den Elektrolytgehalt der Galle kann somit ausgeschlossen werden.

Der choleretische Effekt nach Chlorogensäure und Kaffeesäure war begleitet von z. T. signifikant erhöhten Gallensalzkonzentrationen. Da die vermehrte Gallensalzausscheidung nur teilweise verantwortlich für den stark erhöhten Gallenfluß sein kann, dürfte hauptsächlich die biliäre Ausscheidung der Substanzen die Ursache für ihre choleretische Wirksamkeit sein.

Summary

Chlorogenic acid (50, 100 and 200 mg/kg i.v.) and caffeoic acid (25, 50 and 100 mg/kg i.v.) increased significantly the bile flow of male urethan-anaesthetized Wistar-rats (297 ± 39 g) in dependence on the doses, whereas quinic acid in equimolar doses had no effect. An osmotic choleresis is suggested due to the biliary excretion of chlorogenic acid and caffeoic acid. The missing choleretic effect of quinic acid could be explained thereby that this substance will not or only to a low degree be excreted in the bile. Doses of 50 mg/kg chlorogenic acid (mol. wt 354.3) and caffeoic acid (mol. wt 180.15) had equal choleretic effects. So within a certain dose range the choleretic efficacy of chlorogenic acid is about twice as much as of equimolar caffeoic acid doses.

Simultaneously with the bile volume the dry matter of the bile was augmented; after doses of 50 mg/kg chlorogenic acid this increase was higher than

after 50 mg/kg caffeic acid. As after both choleric substances approximately equal amounts of the bile salts were excreted, the higher excretion of dry matter after chlorogenic acid is related to the greater molecular weight of the substance.

The bile concentration of Na^+ , K^+ and Cl^- were by none of the tested substances significantly changed. Therefore, a specific influence of chlorogenic acid on the electrolyte contents in the bile can be excluded.

The choleric effects after chlorogenic acid and caffeic acid were accompanied by in part significantly increased bile salt concentrations. As the augmented bile salt excretion can only be partly responsible for the highly increased bile flow, the biliary excretion of the substances should be mainly the cause for their choleric efficiency.

Literatur

Abou-el-Markarem, M. M., P. Millburn, R. L. Smith, R. T. Williams, Biochem. J. **105**, 1269 (1967 a). – *Abou-el-Markarem, M. M., P. Millburn, R. L. Smith, R. T. Williams, Biochem. J.* **105**, 1289 (1967 b). – *Czok, G. und K. Lang, Arzneimittel-Forschg.* **11**, 545 (1961). – *Czok, G., W. Midani und R. I. Finke, Z. Ernährungswiss., Suppl.* **14**, 68 (1972). – *Czok, G., unveröffentlichte Versuche 1972.* – *Czok, G. und P.-J. Schulze, Arzneimittel-Forschg. (im Druck).* – *Hermann, K., Die Pharmazie* **11**, 433 (1956). – *Hermann, K., Z. Lebensmittel-Unters.-Forschg.* **133**, 158 (1966). – *Koss, F. W. and W. Lamprecht, Europ. J. Pharmacol.* **4**, 215 (1968). – *Midani, W., Dissertation Hamburg 1970.* – *Pesson, M., J. Salle, C. Auffret, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **119**, 443 (1959). – *Robbers, H., Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* **181**, 328 (1936). – *Schoene, H., Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* **190**, 372 (1938). – *Smith, R. L., in Hdb. exp. Pharmak.* **XXVIII**, 1 (Berlin-Heidelberg-New York 1971). – *Sperber, I., Pharmacol. Rev.* **11**, 109 (1959).

Anschriften der Verfasser:

Professor Dr. med. Georg Czok und Dr. P.-J. Schulze, Pharmakol. Institut der Universität, 2 Hamburg 20, Martinistraße 52