

Planta medica

Journal of
Medicinal
Plant Research

Editor-in-Chief
E. Reinhard, Tübingen
Pharmazeutisches Institut
Auf der Morgenstelle 8
D-7400 Tübingen

Editorial Board
H. P. T. Ammon, Tübingen
W. Barz, Münster
E. Reinhard, Tübingen
O. Sticher, Zürich
H. Wagner, München
M. H. Zenk, München

Hippokrates Verlag
Stuttgart

Vol. 43
November 1981

No. **3**

Review Article

Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie Teil II: Pharmakodynamik¹

Crataegus, Toxicology and Pharmacology
Part II: Pharmacodynamics¹

H. P. T. Ammon und M. Händel

Lehrstuhl Pharmakologie für Naturwissenschaftler, Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität
Tübingen, Bundesrepublik Deutschland

Pharmakodynamik

Im Kapitel Pharmakodynamik soll
zunächst versucht werden, die Ergebnisse
tierexperimenteller Untersuchungen ins-
besondere unter den Gesichtspunkten

der für Crataegus und seine Präparatio-
nen erhobenen Indikationsansprüche im
Bereich der Herz- und Kreislauftran-
kungen zu sichten und zu bewerten.
Daraus ergibt sich die Reihenfolge der
Darstellung: Der Vollständigkeit halber
wird aber auch auf solche Untersuchun-
gen eingegangen, die nicht oder nur in-
direkt mit den Indikationsansprüchen
im Zusammenhang stehen.

¹ Teil I: Toxikologie, *Planta medica* 43, 105
(1981).

Herz-Kreislauf

Coronare Herzerkrankung

(Wirkungsqualitäten von Crataeguspräparationen und -inhaltsstoffen, die für die Behandlung der coronaren Herzerkrankung von Interesse sind).

Bei der coronaren Herzerkrankung besteht ein Mißverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf des Herzmuskels und dem über die Coronardurchblutung verfügbaren Sauerstoff. Während bei körperlicher Ruhe eine bereits eingeschränkte Coronardurchblutung durchaus noch zur Versorgung des Herzens mit Sauerstoff ausreicht sein kann, macht sich ein Mißverhältnis zwischen Angebot und Bedarf, insbesondere bei Mehrarbeit des Herzens im Zusammenhang mit körperlicher oder emotionaler Belastung bemerkbar.

Die Pharmakotherapie der coronaren Herzerkrankung beabsichtigt eine Prophylaxe bzw. eine Beseitigung des akut oder chronisch, in Ruhe oder unter psychischer oder physischer Belastung auftretenden Mißverhältnisses zwischen Sauerstoffbedarf des Herzens und dem Sauerstoffangebot aus der coronaren Durchblutung. Um dieses Ziel zu erreichen, gibt es im wesentlichen 2 Möglichkeiten:

1. Steigerung der coronaren Durchblutung,
2. Senkung des myocardialen Sauerstoffbedarfs; dazu gehört auch der Schutz des Herzens vor plötzlicher Sauerstoffverbrauchssteigerung.

Es wird heute allerdings bezweifelt, ob mit Stoffen, die lediglich eine Coronargefäßerweiterung bewirken, in allen Fällen eine wirksame Therapie der coronaren Durchblutungsstörung betrieben werden kann; da:

1. eine medikamentöse Dilatation der Coronargefäße bei Vorliegen sklerotischer Veränderungen wegen der eingeschränkten „Elastizität“ unwahrscheinlich ist;
2. das Herz durch Autoregulation die Durchblutung der Coronargefäße seinem Sauerstoffbedarf selbst anpaßt, so daß die Gefäße bei einem Sauerstoffdefizit bereits maximal erweitert sind und Coronardilatatoren keine zusätzliche Dilatation hervorrufen können.

Eine bessere Chance, bei der coronaren Herzerkrankung wirksam zu sein, hat ein Pharmakon dann, wenn es den myocardialen Kollateralkreislauf verstärkt und/oder den myocardialen Sauerstoffbedarf senkt und somit das gestörte Verhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffbedarf wieder in eine günstigere Relation bringt. Eine Verminderung des myocardialen Sauerstoffbedarfs kann u. a. erzielt werden durch:

- a) Senkung des arteriellen Blutdrucks
- b) Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes
- c) bessere Nutzung des Sauerstoffangebots
- d) Senkung der Herzfrequenz
- e) Senkung der Kontraktilität.

Im folgenden soll nun erörtert werden, ob Crataeguspräparationen bzw. -inhaltsstoffe im *Tierversuch* zu einer Steigerung des coronaren Durchflusses führen und ob sie darüberhinaus auch Eigenschaften besitzen, die eine Verminderung des myocardialen Sauerstoffbedarfs erwarten lassen.

Coronare Durchblutung

Über die Wirkung von Crataeguspräparationen und -inhaltsstoffen auf den coronaren Durchfluß gibt es eine Reihe

Table V

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow in the isolated guinea pig heart according to the preparation of Langendorff

	preparation	N	dose	blood flow		changes statisti- cally significant?	references
				qualitative	quantitative		
aqueous extracts	aqueous extract of Crataegus	n.i.	10 mg dry extract	increase	n.i.	n.i.	NIESCHULZ and POPENDIKER (1957)
	aqueous extract of Crataegus	18	524 μ g/0.5 ml heart	increase	80.8 %	n.i.	VOGEL (1975)
	Esbericard®	n.i.	0.2 – 0.3 ml	increase	equivalent to 1 mg Theophylline	n.i.	DAWEKE, GIERTZ (1957)
	Esbericard®	5 to 7	0.1 ml	increase	19.1 % – 27.4 %	n.i.	HAHN et al. (1960)
	RN 30/9	8 to 10	0.05 ml	increase	2.8 % – 10.1 %	n.i.	
	compared to: Theophylline	5 to 10	0.5 ml	increase	34.9 % – 48.1 %	n.i.	
	Oxyethyltheophylline	7 to 8	1.5 ml	increase	49.0 % – 97.9 %	n.i.	
alcoholic extracts	alcoholic extract of Crataegus	73	0.1 ml	increase	26 %	n.i.	JACOBI et al. (1956)
	compared to: Papaverine	n.i.	50 μ g	increase	about 20 %	n.i.	
	Crataegutt®	n.i.	0.15 ml	increase	50 – 100 %	n.i.	SCHWABE and NEU (1960)
	Crataegutt®	92	0.15 ml	increase	140 %	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)

Continue table V

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow in the isolated guinea pig heart according to the preparation of Langendorff

	preparation	N	dose	blood flow		changes statisti- cally significant?	references
				qualitative	quantitative		
Flavone derivatives	Heptaoxyflavanglycoside	n.i.	0.1 mg/ml	increase	n.i.	n.i.	BERSIN et al. (1955)
	l-Epicatechin fraction	n.i.	0.3 ml	increase	50 %	n.i.	SCHWABE and NEU (1960)
	fraction of monomers	6	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	decrease	- 4 %	n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
	concentrate of oligomers	7	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	increase	43 %	n.i.	
	Oligomeric Procyanidins high degree of polymerisation	6	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	increase	87 %	n.i.	
	Oligomeric Procyanidins low degree of polymerisation	6	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	increase	131 %	n.i.	
Triterpene acid mixture	acid ether extract of Crataegus	14	1.25 mg dry extract	increase	18 %	n.i.	JACOBI et al. (1956)

tierexperimenteller Untersuchungen. Sie bedienen sich dabei des isoliert-perfundierten Meerschweinchenherzens nach Langendorff sowie der Messung des coronaren Durchflusses am narkotisierten Tier (meist Hund) mit Hilfe von Thermstromuhren.

In der Tabelle V sind die Ergebnisse solcher Untersuchungen mit verschiedenen Crataeguspräparationen und -inhaltsstoffen am isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff zusammengefaßt. Dabei zeigt sich durchweg eine Durchflußsteigerung und zwar sowohl bei den wäßrigen als auch bei den alkoholischen und sauren Aetherextrakten aus Crataegus. Auch die Crataegusinhaltsstoffe 1-Epikatechin, Heptaoxyflavanglykosid und oligomere Procyanidine führen zu einer Zunahme des coronaren Durchflusses. Die Durchflußsteigerung liegt zwischen etwa 20 und 140%. Dies entspricht quantitativ der Wirkung von 0,5–1,5 mg Theophyllin. Allerdings gibt es zu den meisten Untersuchungen keine Dosiswirkungskurven, so daß nicht zu entscheiden ist, ob durch Erhöhung der Dosen eine weitere Steigerung des Durchflusses erwartet werden kann, und ob sich die Dosiswirkungskurven der einzelnen Crataeguspräparationen voneinander unterscheiden. Geht man nach den Zahlen der Tabelle V, so ist die Durchflußsteigerung bei Crataegurt[®] am stärksten ausgeprägt. Keine Aussagen sind auch über den quantitativen Anteil, den die Crataegusinhaltsstoffe an der Gesamtwirkung der Crataegusauszüge ausmachen, möglich, da entsprechende vergleichende Untersuchungen, einschließlich der quantitativen Bestimmungen der Wirkstoffgehalte nicht vorliegen oder zur Zeit der

Durchführung der Versuche nicht vorliegen. Ein Vergleich der Wirkungsstärke ist lediglich unter den oligomeren Procyanidinen erlaubt, bei denen die oligomeren Procyanidine mit niedrigem Polymerisationsgrad die stärkste Wirkung auf den coronaren Durchfluß zu haben scheinen.

Während eine Steigerung der *in vitro* Durchblutung durch Crataeguspräparationen und ihre Inhaltsstoffe aus der Reihe der Flavanderivate als nachgewiesen gelten kann, bleibt die Frage, ob es sich dabei um eine direkte oder indirekte Gefäßwirkung handelt, offen. Eine indirekte Wirkung über eine Steigerung der Herzrätigkeit ist nach den *in vitro* Versuchen zwar nicht auszuschließen, da *in vitro* Frequenz und Kontraktilität zunehmen (Tab. X u. XII), erscheint jedoch zumindest *in vivo* wenig wahrscheinlich, da, wie später noch gezeigt werden wird, dort Blutdruck, peripherer Widerstand und Herzfrequenz eher abnehmen (Tab. VIII, IX, XI). Eine von manchen Autoren beobachtete positive inotrope Wirkung von Crataeguspräparationen dürfte ebenfalls kaum die Ursache der Steigerung der Coronardurchblutung sein, da gezeigt werden konnte (Tab. VI), daß eine Zunahme des Coronardurchflusses um ca. 39% nach Infusion von 0,15 ml Crataegurt[®] beim isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff auch dann auftritt, wenn die Kontraktionskraft des Versuchsherzens vorher durch Erhöhung der Kaliumkonzentration im Medium auf 0,04% herabgesetzt wurde. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit oligomeren Procyanidinen erhalten (Tab. VI). In beiden Fällen konnte die durch Gabe von hohen Kaliummengen erzielte Abnahme der

Table VI

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow in the isolated guinea pig heart according to the preparation of Langendorff after experimental damage

	preparation	experimental damage	N	dose	blood flow		changes statistically significant	references
					qualitative	quantitative		
alcoholic extracts	Crataegutt®	0.04 % K ⁺ in the medium	7	0.15 ml	increase	39 %	n.i.	TRUNZLER, SCHULER (1962)
	Crataegutt®	45 µg Digoxin	6	0.45 ml	increase	127 %	n.i.	TRUNZLER, SCHULER (1962)
Flavone derivatives	fraction of monomers	0.05 % KCl in the medium	6	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	increase	87 %	n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
	concentrate of oligomers	0.05 % KCl in the medium	6	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	increase	51 %	n.i.	
	Oligomeric Procyanidins high degree of polymerisation	0.05 % KCl in the medium	6	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	increase	70 %	n.i.	
	Oligomeric Procyanidins low degree of polymerisation	0.05 % KCl in the medium	6	0.15 ml of a 0.5 % solution within 4.5 min	increase	179 %	n.i.	

Kontraktilität wieder gesteigert werden, ohne daß damit im gleichen Umfang eine Zunahme der Coronardurchblutung verbunden war.

Zur Untersuchung der coronardilatierenden Wirkung von Pharmaka *in vivo* wird meist der narkotisierte Hund oder die narkotisierte Katze verwendet. Dabei wird der Coronardurchfluß mit Stromuhren nach Rein und Oberdorf oder elektromagnetisch bestimmt.

Die Tabelle VII zeigt die Ergebnisse solcher Untersuchungen. Bei qualitativer Betrachtung sehen wir übereinstimmend mit den *in vitro* Versuchen eine Zunahme des coronaren Durchflusses bei wäßrigen und alkoholischen Extrakten aus Crataegus. Von den Crataegusinhaltsstoffen führen übereinstimmend Flavonderivate, wie Heptahydroxyflavanglykosid, Hyperosid, Gesamtlavonoide aus Crataegus, zur Durchflußsteigerung. Lediglich bei den Crataegussäuren sind die Ergebnisse kontrovers. Während SCHMERT und BLÖMER (1953) bei einem gereinigten Gemisch von Triterpensäuren, Oleanolsäure und Ursolsäure bei etwa 60% der Versuchstiere eine Steigerung des coronaren Durchflusses (ohne quantitative Angaben) beobachten konnten, gelang dies KUSCHKE und STRAUB (1955), DÖRKER und KUSCHKE (1955), bei Verwendung von Crataegussäuren und Triterpensäuren praktisch nicht.

Quantitativ gesehen fand sich bei *intracoronarer* Verabreichung von Esbericard® eine maximale Steigerung des coronaren Durchflusses um 21%, eine Minute nach Zufuhr von 0,5–1,0 ml, die nach 5 Minuten bereits auf 9% gesunken war; bei sauren Aetherextrakten und alkoholischen Extrakten dagegen von 80 bzw. 90%, bei Vervielfachung

der Dosis von alkoholischem Extrakt sogar von maximal 270%. Die Wirkung hielt jeweils nur wenige Minuten an. Eine Bewertung, ob wäßriger oder alkoholischer Extrakt stärker wirksam seien, scheitert wiederum daran, daß keine Dosiswirkungsbeziehungen aufgestellt und die Präparate nicht standardisiert sind.

Bei der *intravenösen* Verabreichung wird bei den wäßrigen Crataeguszubereitungen eine Zunahme zwischen 25 und 80% angegeben. Bei alkoholischen Zubereitungen fand sich abhängig von der Dosis eine Zunahme um 25 bzw. 137%. Die Wirkungsdauer lag hier zwischen 10 und 20 Minuten. Mir allen Vorbehalten (Vergleichbarkeit und Standardisierung) scheinen zumindest nach den Befunden der Tab. VII alkoholische Präparationen – wie *in vitro* – eine stärkere Wirkung zu haben als wäßrige.

Die längste Wirkungsdauer, nämlich 1–2 Stunden, wurde nach *peroraler* Verabreichung einer alkoholischen Zubereitung (Crataegurt®) von MÄVERS und HENSEL (1974) am wachen Hund beschrieben. Es ist unseres Wissens die einzige Arbeitsgruppe, die diese für die Therapie wichtigste Applikationsart wählte. Die Befunde lassen vermuten, daß für die Steigerung des coronaren Durchflusses wichtige Inhaltsstoffe resorbiert werden. Allerdings beschränkte sich die Durchflußsteigerung auf maximal 39%. Sie ließ sich durch Erhöhung der Dosis nicht weiter anheben. Die Steigerung des Coronardurchflusses konnte jedoch bei wiederholter Gabe (Abstand von 2 Stunden) aufrecht erhalten werden.

Ebenfalls von der gleichen Arbeitsgruppe (RODDEWIG und HENSEL, 1977)

Table VII

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow *in vivo*

	preparation	method	animals	N	dose	mode of application	control	blood flow		period	changes statistic. significant	references	
								qualitative	quantitative				
aqueous extracts	Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	30	2-4 ml	IV	n.i.	mostly increase	35-80%	20-25 min	n.i.	HOCKERTS and MÜLKE (1955)	
	Esbericard®	Rotameter	dog (anesthesia)	12	0.5-1.0 ml	intra-coronary	n.i.	increase	after 1 min from 131 to 158 ml/min		p < 0.001	KOVACH et al. (1959)	
									after 5 min to 143 ml/min		p < 0.05		
				11	2-4 ml	IV			no change			n.i.	
	Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	25-50%	n.i.		n.i.	HAHN et al. (1960)
	RN 30/9	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	25-50%	about 20 min	n.i.	HAHN et al. (1960)	
alcoholic extracts	alcoholic extract of Crataegus	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	0.0125 ml/kg	intra-coronary	n.i.	increase	max. 90%	about 420 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)	
	alcoholic extract of Crataegus	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	0.05 ml/kg	intra-coronary	n.i.	increase	max. 270%	about 600 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)	
	compared to Theophylline	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	250 µg/kg	intra-coronary	n.i.	increase	max. 130%	about 240 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)	
	Crataegutt®	electromagnetic flow meter	dog (anesthesia)	n.i.	0.3 ml/kg	IV	alcohol 20% diluted with normal saline	increase	from about 35 to 55 ml/min	about 5 min	n.i.	KUMAKURA et al. (1967)	

Continue I table VII

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow *in vivo*

preparation	method	animals	N	dose	mode of application	control	blood flow qualitative	blood flow quantitative	period	changes statistic. significant	references	
alcoholic extracts	compared to Persantin®			1.0 ml/kg	IV		increase	after about 1 min from 40 to 95 ml/min	> 10 min			
									after about 5 min 80 ml/min			
					0.1 mg/kg	IV		increase	after about 10 min 55 ml/min	> 10 min	n.i.	
	Crataegutt®	heat conducting sound	dog (without anaesthesia)	23	1× daily 0.5–1.4 g	peroral	measurement of diurnal variations	increase	25–39 %	about 1 h	n.i.	MÄVERS and HENSEL (1974)
				12	1× daily 1.5–2.4 g	peroral		increase	25–28 %	about 1–2 h	n.i.	
Cardiplant®	electromagnetic flow meter	dog (anaesthesia)	6	1 Amp.	IV	n.i.	increase	about 25 %	5–6 min	n.i.	ANGUISSOLA (1970)	
concentrated constituents of Crataegus	Thermostromuhr according to Rein	dog (anaesthesia)	n.i.	1 ml 2 ml	IV IV	n.i.	increase increase	n.i. about 75 %	20 min	n.i.	SCHIMERT (1943)	

Continue II table VII

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow *in vivo*

	preparation	method	animals	N	dose	mode of application	control	blood flow		period	changes statistic. significant	references
								qualitative	quantitative			
Flavone derivatives	Heptahydroxyflavanglycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	5 ml	IV		increase	about 25%			
				4	0.05 mg/kg	intra-coronary	solvent	no change				HILLE et al. (1955)
					0.1 mg/kg	intra-coronary	Propylene glycol	increase	more intensive	n.i.	n.i.	
					0.2 mg/kg	intra-coronary	50%	increase	lower	n.i.	n.i.	
					0.3 mg/kg	intra-coronary			no change			
					0.4 mg/kg	intra-coronary			no change			
	> 0.4 mg/kg	intra-coronary			decrease	dose dependent	n.i.	n.i.				
	Heptahydroxyflavanglycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	0.05-0.5 mg/kg	intra-coronary	RINGER's solution	increase	n.i.	1-3 min	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
	I) 27% Hyperoside + 10.6% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anaesthesia n.i.)	n.i.	0.2 ml/kg	n.i.	n.i.	increase	57%	n.i.	n.i.	KACZMAREK et al. (1973)
	II) 17,2% Hyperoside + 18.8% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anesthesia n.i.)	n.i.	0.2 ml/kg	n.i.		increase	25%	n.i.	n.i.	
	III) 8% Hyperoside + 20.4% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anesthesia n.i.)	n.i.	0.2 ml/kg	n.i.		increase	15%	n.i.	n.i.	

Continue III table VII

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow *in vivo*

	preparation	method	animals	N	dose	mode of application	control	blood flow		period	changes statistic. significant	references
								qualitative	quantitative			
Flavone derivatives	total flavonoids	n.i.	rabbit (anesthesia n.i.)	n.i.	10-20 mg/kg	intra-coronary	n.i.	increase	45-64%	n.i.	n.i.	MANOLOV and DALEVA (1969)
	Crataemon	n.i.	cat	n.i.	10 mg/kg	IV	n.i.	increase	37%	n.i.	n.i.	MANOLOV (1971)
	Oligomeric Procyanidins	heat conducting sound according to HENSEL	dog (without anesthesia)	5	3×20-70 mg/kg/die	orally	RINGER's solution	increase	approximately 70%	several hours	n.i.	RODDEWIG, HENSEL (1977)
				6	3×20-70 mg/kg/die for 6-36 days	orally		increase in morning spontaneous blood flow	$0.2 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec °C	n.i.	n.i.	
Triterpenic acids			cat	n.i.	15 and 25 mg/kg	IV		increase	+ 0.22 to + 0.23 · 10 ⁻⁴ cal/cm · sec · °C	2-5 min	n.i.	
	acid ether extract of Crataegus	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	625 µg/kg (dry extract)	intra-coronary	n.i.	increase	max. 80%	about 335 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)
	purified triterpenic acids	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	7	1-2 ml	IV	alcohol 96%	increase	in 5 of 7	30 min	n.i.	SCHIMERT and BLÖMER (1953)
	unpurified triterpenic acids	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	17	n.i.	IV	alcohol 96%	increase	in 9 of 17	50 min	n.i.	SCHIMERT and BLÖMER (1953)

Continue IV table VII

Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow *in vivo*

	preparation	method	animals	N	dose	mode of application	control	blood flow		period	changes statistic. significant	references
								qualitative	quantitative			
Triterpenic acids	Crataegus acids	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	9	0.1–0.5 resp. 0.5–1.0 mg/kg	IV IV pulmonary vein	alcohol	no change increase no change	n.i.	n.i.	n.i.	DÖRNER and KUSCHKE (1955)
	triterpenic acids	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	9	1–2 mg/kg	pulmonary vein	normal saline	minimal increase	0–18%	3–6 min	n.i.	KUSCHKE and STRAUB (1955)
				5	2 mg/kg	IV		minimal increase	0–10%	2.5–4 min	n.i.	
	for comparison: Papaverine	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	4	0.5 mg/kg resp. 1.0 mg/kg	IV		increase	16–37%	5–35 min	n.i.	
	ursolic acid	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	5	1–2 mg/kg	IV		no change			n.i.	
					1–2 mg/kg	pulmonary vein		no change				
	oleanolic acid	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	13	1–2 ml	IV	alcohol 96%	increase	in 6 of 13	2–25 min	n.i.	SCHIMERT and BLÖMER (1953)
	ursolic acid	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	13	1–2 ml	IV		increase	in 9 of 13	2–25 min	n.i.	
	oleanolic acid sodium salt	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	18	1–2 ml	IV		increase	in 15 of 18	10–20 min	n.i.	
	ursolic acid sodium salt	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	9	1–2 ml	IV		increase	in 6 of 9	2–23 min	n.i.	
total saponins	according to Kaverina	cat (anesthesia)	n.i.	50–100 mg/kg	n.i.	n.i.	increase	80–100%	ca. 45–60 min	n.i.	GUSSEINOW (1965)	

wurde nach oraler Verabreichung von Crataegus-Inhaltsstoffen (oligomeren Procyanidinen) im Bereich von $3 \times$ täglich 20–70 mg/kg dosisabhängig ein Anstieg des Coronardurchflusses bis zu 70% beobachtet, der mehrere Stunden anhielt. Die Durchfluszunahme ließ sich auch nach wiederholter Gabe (Versuche wurden z. T. bis zu 36 Tage an ein und demselben Tier durchgeführt) nachweisen.

Faßt man die bisherigen Ergebnisse aus den Tabellen V, VI und VII zusammen, so kann man festhalten, daß wäßrige und alkoholische Präparationen aus Crataegus eine coronardilatierende Wirkung im Tierversuch zeigen, für die zumindest teilweise die Wirkstoffe aus der Flavonoidreihe, wie 1-Epikatechin, Hyperosid, Heptahydroxyflavanglykosid, oligomere Procyanidine, in Frage kommen. In welchem Umfange sie an der Gesamtwirkung der wäßrigen bzw. alkoholischen Zubereitung beteiligt sind, läßt sich freilich nicht sagen. Untersuchungen zum Mechanismus der coronardilatierenden Wirkung von Procyandinen wurden von KUKOVERZ (1978) durchgeführt. Dabei wurden verschiedene aus Crataegus gewonnene Procyandinchargen getestet. Es zeigte sich, daß alle die Phosphodiesterase in vitro hemmen. Diese Phosphodiesterasehemmung betrifft nicht nur den Abbau von cAMP, sondern, sogar etwas stärker, auch den von cGMP. Die Stärke der Hemmwirkung ist offensichtlich abhängig vom OPC-Gehalt der untersuchten Chargen, sowie vom Gesamtphenolgehalt, da nicht nur oligomere, sondern auch monomere Fraktionen diesen Hemmeffekt haben. Die PDE-Hemmwirkung zeigt, soweit untersucht, die Charakteristika einer

nicht-kompetitiven und reversibler Hemmung.

Procyanidine bewirken unter bestimmten Bedingungen (nach Tonisierung der Streifen durch Straphanthir in Mg-freier Lösung) an Coronarstreifen des Rindes signifikante und dosisabhängige Relaxationseffekte. Ähnliche Wirkungen sind z. T. auch unter Garbadol-Tonisierung zu beobachten, nicht jedoch unter Kalium-Tonisierung. In mehreren Versuchen bewirkten bestimmte OPC-Chargen allerdings auch mehr oder weniger ausgeprägte, tonisierende Effekte, ähnlich wie z. B. Epikatechin. Ob diese Effekte auf eine Verunreinigung der getesteten Chargen zurückzuführen sind, wäre noch abzuklären.

Parenteral verabreicht ist die Steigerung des Coronardurchflusses bei den verwendeten Dosen zu kurz, um therapeutisch von Interesse zu sein. Die alkoholische Crataeguszubereitung Crataegut[®] scheint auch per os wirksam zu sein, mit einer Wirkungsdauer von 1–2 Stunden. Ob die beim gesunden Versuchstier beobachtete Steigerung des Coronardurchflusses eine Relevanz bei der coronaren Herzkrankung hat, wurde bereits oben kritisch diskutiert. Kürzlich wurde sogar darauf hingewiesen, daß sich eine solche Wirkung bei der coronaren Durchblutungsstörung unter Umständen ungünstig auf die Durchblutung endocardnaher Bezirke auswirken könnte (dies gilt jedoch für alle sogenannten Coronardilatoren (coronares „Steal-Phänomen“)).

Beim experimentellen Infarkt, hervorgerufen durch Abbindung der Arteria coronaria sinistra, und einer täglichen peroralen Verabreichung von 150 mg/kg Crataemon[®] als 1%ige Lösung

Table VIII

Effect of Crataegus preparations and constituents on blood pressure in experimental animals

	preparation	method	animals	N	dose	mode of applicat.	control	bloodpressure		period	changes statistic. significant	references
								qualitative	quantitative			
aqueous extracts	Esbericard®	Statham-element	dog (anesthesia)	30	2-4 ml	IV	n.i.	no clear change			n.i.	HOCKERTS and MÜLKE (1955)
	Esbericard®	according to Neuhaus	dog (anesthesia)	9	1 ml	IV	RINGER's solution	decrease	from about 100/80 to 90/70 mm Hg	> 8 min	n.i.	BRAASCH and BIENROTH (1960)
	RN 30/9	bismuth tauchspule	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	from about 130/105 to about 150/120 mm Hg	> 10 min	n.i.	HAHN et al. (1960)
alcoholic extracts	Crataegus tincture	n.i.	spinal cat decerebrated anaesthesia	n.i.	0.25-1.0 ml/kg	IV	alcohol	decrease	n.i.	dose dependent	n.i.	GRAHAM (1940)
					0.1-0.3 ml/kg	IV	pH-shifts	decrease	n.i.			
					n.i.	IV		non-uniform				
	Crataegutt®	n.i.	dog (anesthesia)	n.i.	0.3 ml/kg	IV	n.i.	decrease	from about 150 to 140 mm Hg	about 4-5 min	n.i.	KUMAKURA (1967)
					1 ml/kg	IV		decrease	from about 145 to about 90 mm Hg	about 7-8 min		
Cardiplant®	electric manometer	dog (anesthesia)	6	1 Amp.	IV	n.i.	decrease	about 25-30%	few min	n.i.	ANGUISSOLA (1970)	
concentrated constituents of Crataegus	bloody n.i.	dog (anesthesia)	n.i.	1 ml	IV	n.i.	no change			n.i.	SCHIMERT (1943)	
				2 ml	IV		no change		n.i.			

Continue I table VIII

Effect of Crataegus preparations and constituents on blood pressure in experimental animals

	preparation	method	animals	N	dose	mode of applicat.	control	bloodpressure		period	changes statistic. significant	references
								qualitative	quantitative			
alcoholic extracts					5 ml	IV		decrease	from about 160 to about 140 mm Hg occurring in 60%	n.i.	n.i.	
	extracts of Crataegus	n.i.	dog (anesthesia)	n.i.	n.i.	IV	n.i.	decrease	between 0 and 50 mm Hg dependent on plant species	n.i.	n.i.	STEPKA and WINTERS (1973)
Flavone derivatives	Heptahydroxy-flavan glycoside	according to Neuhaus	dog (anesthesia)	11	5-20 mg/kg	IV	solvent propylene-glycol 50%	decrease	60%	a few min	n.i.	HILLE et al. (1955)
	Heptahydroxy-flavan glycoside	according to Neuhaus	dog (anesthesia)	n.i.	1-12 mg/kg	IV	RINGER's solution	increase	about 10% dose dependent	5-25 min dose dependent	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
	total flavonoids	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	n.i.	n.i.	decrease	40%	5-10 min	n.i.	MANOLOV and DALEVA (1969)
	Crataemon	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	IV	n.i.	decrease	25%	n.i.	n.i.	MANOLOV (1971)
	Crataemon	electric manometer	cat (anesthesia)	n.i.	40 mg	IA	n.i.	decrease	30-70% compared to control	2-5 min	significant change	PETROV et al. (1974)

Continue II table VIII

Effect of *Crataegus* preparations and constituents on blood pressure in experimental animals

	preparation	method	animals	N	dose	mode of applicat.	control	bloodpressure		period	changes statistic. significant	references
								qualitative	quantitative			
Flavone derivatives	Flavan Polymers	n.i.	cat (anesthesia)	25	1-5 mg/kg	IV	n.i.	decrease	8-28 mm Hg	3-4 hours	n.i.	REWERSKI and LEWAK (1967)
	Oligomeric Procyanidins	Ludwig-Manometer	cat (anesthesia)	10	3 mg/kg	IV	n.i.	decrease	27 mm Hg	90-120 min	yes	REWERSKI et al. (1971)
	Oligomeric Procyanidins	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	15 and 20 mg/kg	IV	RINGER's solution	decrease increase	8 mm Hg 2 mm Hg	1-9 min 15 min after injection	n.i.	RODDEWIG, HENSEL (1977)
	total saponins	n.i.	rabbit (anesthesia: n.i.)	n.i.	50-100 mg/kg	n.i.	n.i.	decrease	20-40 mm Hg	> 90 min	n.i.	GUSSEINOW (1965)
		n.i.	cat (anesthesia: n.i.)	n.i.	100 mg/kg	n.i.	n.i.	decrease	from about 110 to about 50 mm Hg	> 60 min	n.i.	GUSSEINOW (1965)

über 10 Tage, beobachtete GUENDJEV (1977) histologisch eine gegenüber nicht mit Crataegon[®] behandelten Tieren signifikante Zunahme an Kapillaren, Venolen und Arteriolen um 25%, nicht dagegen von Arterien und Venen im Infarktgebiet bei gleichzeitiger geringerer Ausdehnung des Infarktgebietes. Dies läßt auf eine Stimulierung der Revaskularisierung beim Coronarinfarkt schließen.

Blutdruck

Eine Blutdrucksenkung führt zur Entlastung des Herzens und damit zur Verminderung seines Sauerstoffbedarfs. Bei den bei der coronaren Herzerkrankung, insbesondere beim Anfall von Angina pectoris, eingesetzten Nitroverbindungen kommt es zu einem Abfall des systolischen Druckes um 10–15 mm Hg.

Wie aus der Tabelle VIII hervorgeht, sind die Ergebnisse bei den wäßrigen Präparationen aus Crataegus uneinheitlich. Einer geringen (10 mm Hg) Abnahme bzw. keiner Änderung (Espericard[®]) steht eine Zunahme des Blutdruckes bei dem Inhaltsstoff RN 30/9 um ca. 20 mm Hg gegenüber. Kontrollen (physiologische Kochsalzlösung oder Ädaquates) wurden nur teilweise durchgeführt. Bei den alkoholischen Zubereitungen findet sich nach i. v. Verabreichung dagegen durchweg eine Blutdrucksenkung, die sich je nach der gewählten Zubereitung und Dosis in einem Bereich von 10–60 mm Hg befindet. Die Wirkungsdauer wird allerdings meist nicht angegeben, in einem Fall (Crataegurt[®]) beträgt sie wenige Minuten. Versuche bei peroraler Verabreichung liegen nicht vor. Bei Verwendung einiger Inhaltsstoffe wie Flavanpolymere u. oligomere

Procyanidine (im Bereich von 1–5 mg/kg) sowie von Gesamtsaponinen bei allerdings sehr hohen Dosen (50–100 mg/kg) wurde eine Blutdrucksenkung über 1–4 Stunden gefunden. Leider liegen Untersuchungen darüber, ob Crataegusinhaltsstoffe auch peroral blutdrucksenkend wirken, nicht vor. Kontrollversuche (z. B. NaCl) sind nicht vorhanden. Auch wurden Untersuchungen, inwiefern durch Crataeguspräparationen bzw. -inhaltsstoffe Blutdrucksteigerungen, z. B. bei Erhöhung des Sympathikusonus, verhindert oder abgemildert werden können, nicht durchgeführt. Solche Versuche würden etwas darüber aussagen, ob Crataeguspräparationen einen plötzlich auftretenden erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens von seiten einer physisch oder psychisch bedingten Blutdrucksteigerung abzufangen vermögen. Hier besteht ebenfalls eine experimentelle Lücke.

Periphere Durchblutung

Mit dem Blutdruck und damit mit dem myocardialen Sauerstoffbedarf in engem Zusammenhang steht die Durchblutung der peripheren Organe. Eine Erweiterung peripherer Gefäße führt zum Blutdruckabfall und damit zur Arbeitsentlastung des Herzens (einen solchen Effekt haben beispielsweise die sogenannten Nitate). Durchblutungsmessungen nach Verabreichung von Crataeguspräparationen wurden neben dem Herz (vgl. Tab. V–VII) auch an der Skelettmuskulatur, der Haut, den Nieren, dem Darm, der Milz und am Kopf durchgeführt. Die Verabreichung von Crataeguspräparationen erfolgte beim narkotisierten Hund meist intraarteriell und (in wenigen Fällen) intravenös.

Übereinstimmend wird, wie die Tabelle IX zeigt, neben der bereits beschriebenen Zunahme der Coronardurchblutung auch eine solche der Skelettmuskulatur und des Kopfes und zwar nach wäßrigen Zubereitungen aus Crataegus sowie beim Heptrahydroxyflavanglykosid berichtet. Die Angaben über Darm- und Nierendurchblutung sind uneinheitlich. Unzureichende Angaben der Autoren erschweren hier eine Beurteilung. Dagegen scheint die Durchblutung der Haut übereinstimmend abzunehmen, während bei der Milz bisher keine Durchblutungsänderung beobachtet wurde. Die zumindest im Bereich des Kopfes, der Herzkranzgefäße und der Muskulatur beobachtete sowie errechnete allgemeine Abnahme des Gefäßwiderstandes (ANGUSSOLA; 1970) spricht dafür, daß die von vielen beschriebene Blutdrucksenkung zumindest teilweise die Folge eines herabgesetzten peripheren Gefäßwiderstandes ist, wenn auch nicht alle Gefäßgebiete daran nachweislich beteiligt sind. Diese Wirkungen könnten daher zur Entlastung des Herzens und damit zur Verminderung des Sauerstoffbedarfs beitragen. Allerdings halten bei den verwendeten Dosen die Effekte nur wenige Minuten an und wurden in erster Linie nach intraarterieller bzw. i. v. Gabe beobachtet. Es ist somit ungeklärt, ob, wie stark und wie lange eine solche Wirkung bei oraler Zufuhr auftritt.

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz steht in doppelter Beziehung zum myocardialen Sauerstoffverbrauch. Eine Steigerung der Herzfrequenz bedeutet:

1. Erhöhung der Arbeit des Herzens
2. Verminderung der Diastolendauer,

d. h. Verminderung der Zeit, in der das Herz durchblutet wird.

Bei in vitro Versuchen am isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff wurde nach der alkoholischen Crataeguspräparation Crataegut[®] eine deutliche Steigerung der Herzfrequenz und zwar sowohl beim gesunden, als auch beim Kalium-geschädigten Herzen beobachtet, die ca. 60 Minuten anhielt (Tab. X). Bei Verwendung der oligomeren Procyanidine fand sich dagegen nur bei vorgeschädigten Herzen eine geringfügige Steigerung. Anders sehen die Ergebnisse von in vivo Versuchen aus (Tab. XI). Hier findet sich nach intravenöser Zufuhr übereinstimmend – rein qualitativ betrachtet – nach alkoholischen Crataeguspräparationen eine Abnahme der Herzfrequenz, die beim Wirkstoffkonzentrat aus Crataegus, abhängig von der Dosis, ca. 20–90 Minuten anhält. Keine Änderung fanden PETROV et al. (1974) nach intravenöser bzw. intraarterieller Gabe von Crataemon[®].

Diese in vivo beobachtete Senkung der Herzfrequenz dürfte *indirekter* Natur sein, da am isolierten Meerschweinchenherzen nach Langendorff sogar eine Steigerung zu beobachten war (Tab. X). Für die therapeutische Beurteilung sind jedoch die in vivo Untersuchungen von Relevanz. Leider liegt gerade für diesen wichtigen Parameter keine statistische Analyse vor und fehlen Kontrollversuche. Auch finden sich keine Untersuchungen, die eine Aussage über Wirkungsdauer und vor allem über eine perorale Wirkung zuließen, so daß brauchbare Schlüsse nicht gezogen werden können.

Table IX

Effect of Crataegus preparations and constituents on peripheral blood flow

	preparation	method	animals	organ	N	dose	mode of applicat.	control	blood flow		period	changes statistic. significant	references	
									qualitative	quantitative				
aqueous extracts	Esbericard®	Rotameter	dog (anesthesia)	head:	22	0.5-2 ml	IA	n.i.	increase	from 109 to 145 ml/min	n.i.	KOVACH et al. (1959)		
				A. carotis comm.	13	5 ml	IV		no change					
	Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	skeletal muscle:	148	0.025-2.0 ml	IV IA	RINGER's solution	increase increase	in 123 of 148 cases	5-6 min 1 min	n.i.	BRAASCH and BIENROTH (1960)	
				A. fem. post. sup.										
				skin: A. saphena	n.i.	0.025-2.0 ml	IV IA		decrease decrease	n.i. n.i.	> 7.5 min > 2 min	n.i.		
			kidney: A. renalis	2	n.i.	IV IA		increase decrease	n.i. n.i.	n.i. n.i.	n.i.			
			spleen: A. lienalis	n.i.	n.i.	n.i.		no change			n.i.			
alcoholic extracts	Cardiplant®	general resistance of the vessels calculated from blood pressure / aortic flow	dog (anesthesia)	n.i.	6	1 Amp.	IV	n.i.	decrease of the resistance of the vessels	n.i.	> 2 min	n.i.	ANGUISSOLA (1970)	
	concentrated constituents of Crataegus	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	skeletal muscle: A. fem.	n.i.	1 ml	IV	n.i.	no change (no effect on heart rate and blood pressure, see table X and XIII)			n.i.	SCHIMERT (1943)	

Continue table IX

Effect of Crataegus preparations and constituents on peripheral blood flow

	preparation	method	animals	organ	N	dose	mode of applicat.	control	blood flow		period	changes statistic. significant	references	
									qualitative	quantitative				
Flavone derivatives	Heptahydroxyflavanglycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	muscle: A. fem. post. sup.	6	0.1–0.5 mg/kg	IA	solvent: Propylene-glycol 50%	increase	n.i.	1–1.5 min	n.i.	HILLE et al. (1955)	
				skin: A. saphena	5	0.1–0.5 mg/kg	IA		decrease or no change		about 1.5–2.5 min			
				gut: A. mes.	3	0.1 mg/kg	IA		decrease	n.i.	n.i.			
				kidney: A. renalis	3	0.1 mg/kg in higher doses	IA		increase decrease	n.i. n.i.	n.i.			
	Heptahydroxyflavanglycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	muscle: A. fem. a. A. fem. post. sup.	7	0.1 mg/kg	IA	RINGER's solution	mostly increase		at 6 of 7	about 3 min	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
				skin: A. saphena	7	0.1 mg/kg	IA		mostly decrease	n.i.	about 3 min	n.i.		
				gut: A. mes. sup.	n.i.	0.01–2.0 mg/kg	IA			non-uniform	about 3 min	n.i.		
				kidney: A. renalis	4	0.01–2.0 mg/kg	IA		decrease	n.i.	about 3 min	n.i.		

Table X

Effect of Crataegus preparations and constituents on heart rate *in vitro*

	preparation	method	animals	N	dose	heart rate		changes statistically significant	references
						qualitative	quantitative		
alcoholic extract	Crataegutt®	isolated heart according to Langendorff	guinea pig	92	0.15 ml	increase	from 190 to 223 beats/min	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
		isolated heart according to Langendorff K ⁺ -concentration 0.04 ‰	guinea pig	7	0.15 ml	increase	from 265 to 278 beats/min	n.i.	
Flavone derivatives	fraction of monomers	isolated heart according to Langendorff	guinea pig	6	0.15 ml of a 0.5 ‰-solution within 4.5 min	no change		n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
	concentrate of oligomers			7	0.15 ml of a 0.5 ‰-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
	Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6	0.15 ml of a 0.5 ‰-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
	Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6	0.15 ml of a 0.5 ‰-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
	fraction of monomers	isolated heart according to Langendorff	guinea pig	6	0.15 ml of a 0.5 ‰-solution within 4.5 min	no change		n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
	concentrate of oligomers	KCl-concentration 0.05 ‰		6	0.15 ml of a 0.5 ‰-solution within 4.5 min	increase	8 ‰	n.i.	

Continue I table X
Effect of Crataegus preparations and constituents on heart rate *in vitro*

preparation	method	animals	N	dose	heart rate		changes statistically significant	references
					qualitative	quantitative		
Flavone derivatives	Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)		6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	increase	6 %/o	n.i.	
	Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)		6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	increase	12 %/o	n.i.	

Kontraktibilität

Untersuchungen zur Wirkung von Crataeguspräparationen und -inhaltsstoffen *in vitro* und *in vivo* haben, wie anschließend bei der Abhandlung des Themas Herzinsuffizienz noch gezeigt werden wird (Tab. XII-XIV), keinen Hinweis auf eine negativ inotrope Wirkung gegeben. Im Gegenteil, es wurde meist sogar eine Zunahme der Kontraktibilität beobachtet. Ob und inwieweit dadurch der Sauerstoff sparende Effekt, hervorgerufen durch die Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und die Steigerung der peripheren Durchblutung wieder egalisiert wird, ist eine quantitative Frage. Sie läßt sich aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Materials nicht beantworten.

Herzinsuffizienz.

Der 2. Indikationsanspruch von Crataeguspräparationen zielt im wesentlichen auf leichte Formen der Herzinsuffizienz. Stoffe, die hier therapeutisch eingesetzt werden, müssen die Eigenschaft haben, die Kontraktionskraft des Herzmuskels und damit dessen Schlagvolumen zu erhöhen. *In vitro* Modelle zur Prüfung dieser Eigenschaft sind das isolierte Froschherz, das isolierte Meer-schweinchenherz nach Langendorf und der isolierte Herzvorhof. Mit diesen 3 Versuchsanordnungen wurden Crataeguspräparationen bzw. -inhaltsstoffe auf eine kontraktilitätssteigernde Wirkung geprüft. Von den Herzglykosiden ist bekannt, daß ihre kontraktilitätssteigernde Wirkung kreislaufdynamisch am insuffizienten Herzen am ausgeprägtesten ist. Es wurde daher die positiv ino-

Table XI

Effect of Crataegus preparations and constituents on heart rate of the experimental animal

	preparation	animals	N	dose	mode of applicat.	control	heart rate qualitative	heart rate quantitative	period	changes statistically significant	references	
alcoholic extracts	alcoholic extract of Crataegus	guinea pig (anesthesia)	20	2.15 ml/g	IV		decrease	n.i.	n.i.	n.i.	SEMM (1952)	
	Crataegus tincture	cat (anesthesia)	10	0.5 ml/kg	IV	alcohol ph-shifts	decrease	about 15%	n.i.	n.i.	GRAHAM (1940)	
	concentrated constituents of Crataegus	dog (anesthesia)	n.i.	1 ml	IV	n.i.		no change			n.i.	SCHIMERT (1943)
				2 ml	IV		decrease	from 152 to 124	about 90 min			
				5 ml	IV		decrease	from 150 to 110	n.i.			
Flavone derivative	Crataemon	cat (anesthesia)	n.i.	40 mg 200-300 mg	IA IV	n.i.		no change no change		not significant not significant	PETROV et al. (1974)	

Table XII

Effect of Crataegus preparations and constituents on heart contractility *in vitro*

	preparation	method	animals	N	dose	contractility		changes statistically significant	references
						qualitative	quantitative		
aqueous extracts	aqueous extract of Crataegus	Langendorff heart	guinea pig	18	524 µg/ 0.5 ml heart	increase of amplitude of contractility	22%	n.i.	VOGEL (1975)
	Esbericard®	isolated spontaneous beating heart	frog	not less than 6 or more	1:80 000	increase of beat volume	30%	n.i.	WEZLER (1958)
				not less than 6 or more	1:40 000	increase of beat volume	10%		
				not less than 6 or more	1:20 000	increase of beat volume	14%		
				not less than 6 or more	1:10 000	decrease of beat volume	17%		
				not less than 6 or more	1: 1 000	decrease of beat volume	55%		
aqueous, alcoholic extracts	aqueous alcoholic extract of Crataegus	heart-lung preparation minute volume	guinea pig	n.i.	0.3 ml	no change	n.i.	BÖHM (1956)	
	Crataegutt®	Langendorff heart	guinea pig	n.i.	0.15 ml	increase of amplitude of contractility	n.i.	n.i.	SCHWABE and NEU (1960)
	Crataegutt®	Langendorff heart	guinea pig	92	0.15 ml	increase of amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
	Crataegutt®	isolated atrium isometrical contraction	guinea pig	n.i.	0.01–0.03 ml/ml	decrease	n.i.	n.i.	KUMAKURA et al. (1967)

Continue table XII

Effect of Crataegus preparations and constituents on heart contractility *in vitro*

preparation	method	animals	N	dose	contractility		changes statistically significant	references
					qualitative	quantitative		
l-Epicatechin	Langendorff heart	guinea pig	n.i.	0.3 ml	no change		n.i.	SCHWABE and NEU (1960)
Flavane Polymers	isolated atrium	rabbit	12	20-100 $\mu\text{g/ml}$	increase of amplitude of contractility	about 37-50%	n.i.	REWERSKI and LEWAK (1967)
Flavone derivatives	Langendorff heart	guinea pig	6	n.i.	increase	7%	n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
			7	n.i.	no change of amplitude of contractility			
			6	n.i.	increase	13%	n.i.	
			6	n.i.	increase	22%	n.i.	

trophe Wirkung von Crataeguspräparaten auch am experimentell insuffizienten Herz in vitro untersucht.

Kontraktilität

Wie die Tabelle XII zeigt, kommt es dabei übereinstimmend sowohl nach wäßrigen als auch nach alkoholischen Crataeguspräparationen zur Zunahme der Kontraktionsamplitude beim isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorf und des Schlagvolumens beim isolierten Froschherz. Diese Zunahme beträgt – soweit angegeben – ca. 10–30%. Beim isolierten Meerschweinchenvorhof fand sich dagegen eine Abnahme der Kraftentwicklung während der Messung der isometrischen Kontraktion (KUMAKARA, 1967). Dieser Befund steht dem vorherigen entgegen, denn zur Erhöhung der Kontraktionskraft gehört neben der Steigerung der Kontraktionsamplitude eine Steigerung des Druckanstiegs während der isometrischen Phase der Herzstole. Eine Überprüfung unter Verwendung von Dosiswirkungsbeziehungen, die ja leider in all diesen Arbeiten selten anzutreffen sind, sowie die Verwendung von Referenzsubstanzen, z. B. Digitoxin oder Strophantin zum quantitativen Wirkungsvergleich, wäre hier angebracht.

Von den Crataegusinhaltsstoffen zeigen am isolierten Herzvorhof des Kaninchens Flavanolpolymere eine Steigerung der Kontraktionsamplitude von 37–50%. Eine Zunahme der Kontraktionsamplitude beim isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorf um 22% wurde bei oligomeren Procyanidinen mit niedrigem Polymerisationsgrad beobachtet.

Die in Tabelle XII aufgeführten Befunde weisen zwar mit den bereits vornehenden Einschränkungen darauf hin, daß Crataeguspräparationen und einige Inhaltsstoffe in vitro eine gewisse positiv inotrope Wirkung haben.

Wie die Tabelle XIII zeigt, führen wäßrige und alkoholische Crataeguspräparationen sowie Flavanolpolymere auch bei Vorschädigung des Herzens zu einer Steigerung der vorher erniedrigten Kontraktilität. Allerdings sind quantitative Angaben kaum vorhanden. Lediglich von TRUNZLER und SCHÜLER (1962) wird berichtet, daß die Kontraktionskraft des vorgeschädigten Herzens normalisiert wurde. Bei den oligomeren Procyanidinen ist der Effekt unterschiedlich. Während beim Oligomerenkonzentrat eine Steigerung der Kontraktionsamplitude um 20% erfolgte, zeigte sich eine Abnahme um 29% bei oligomeren Procyanidinen niedrigen Polymerisationsgrades. Hier besteht ein Widerspruch zu den Ergebnissen beim nicht vorgeschädigten Herzen, der geklärt werden sollte. Leider fehlen wiederum Vergleiche mit Referenzsubstanzen.

In vivo Versuche, die an narkotisierten Katzen und Hunden meist unter Verwendung von Thermo-Stromuhren nach *intravenöser* Applikation durchgeführt wurden, zeigten ähnliche Ergebnisse bei wäßrigen und alkoholischen Crataegusextrakten sowie beim Flavonmisch, nämlich eine Steigerung der Kontraktionsamplitude sowie des Druckes im rechten Vorhof. Leider fehlen meist quantitative Angaben und auch Vergleiche mit anderen positiv inotrop wirkenden Substanzen. Auch fehlen Angaben über die Dauer der Wirkung und

Table XIII

Effect of Crataegus preparations and constituents on heart contractility *in vitro* during experimental damage of the heart

	preparation	method	animals	N	dose	contractility		changes statistically significant	references
						qualitative	quantitative		
aqueous extracts	Esbericard®	isolated heart with tied atrium	frog	not less than 6 or more	1:80 000	isotonic beat	up to 35 %	n.i.	WEZLER (1958)
				not less than 6 or more	1:10 000	increase	within 15 min for 22 %		
				not less than 6 or more	1: 3 000	non-uniform			
				not less than 6 or more	1: 1 000	decrease	up to 60 %		
				not less than 6 or more	1: 500	decrease	up to 60 %		
				not less than 6 or more	1: 100	decrease	for 19 %		
aqueous, alcoholic extracts	aqueous alcoholic extract of Crataegus	heart-lung preparation 96.5 % N ₂ 3.5 % O ₂ 15 min	guinea pig	n.i.	0.2 ml	increase of the unchanged minute volume	low	n.i.	BÖHM (1956)
	aqueous alcoholic extract of Crataegus	heart-lung preparation 96.5 % N ₂ 3.5 % O ₂ 25 min	guinea pig	n.i.	0.13 ml	increase of the previously reduced minute volume	strong	n.i.	BÖHM (1956)
	Crataegutt®	Langendorff-heart at: K ⁺ -concentration (0.04 %) Ca ²⁺ -concentration (0.08 %)	guinea pig (0.04 %)	7	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)

Continue table XIII

Effect of Crataegus preparations and constituents on heart contractility *in vitro* during experimental damage of the heart

	preparation	method	animals	N	dose	contractility		changes statistically significant	refernces
						qualitative	quantitative		
alcoholic extracts	Crataegutt®	(0.04%)	guinea pig	13	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
	Crataegutt®	Langendorff-heart (10% O ₂)	guinea pig	5	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	n.i.	
Flavone derivatives	Flavan polymers	isolated atrium, medium with: Ethanol Methanol, Chloroform (no data of concentration)	rabbit	n.i.	80 µg/ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	up to normal value and more	n.i.	REWERSKI and LEWAK (1967)
	fraction of monomers	Langendorff-heart 0.05 % KCl	guinea pig	6	n.i.	increase of the reduced amplitude of contractility	11 %	n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
	concentrate of oligomers			6		increase of the reduced amplitude of contractility	20 %	n.i.	
	Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6		decrease of the already reduced amplitude of contractility	4 %	n.i.	
	Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6		decrease of the already reduced amplitude of contractility	29 %	n.i.	

Table XIV

Effect of Crataegus preparations and constituents on heart contractility *in vivo*

	preparation	method	animals	N	dose	mode of applicat.	control	contractility		period	changes statistic. significant	references
								qualitative	quantitative			
aqueous extracts	Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein (in Arteria pulmonalis)	dog (anesthesia)	15	2-4 ml	IV	n.i.	increase of the minute volume	low	n.i.	n.i.	HOCKERTS and MÜLKE (1955)
alcoholic extracts	Crataegus tincture	method of Paton according to Graham	cat (anesthesia)	10	0.5 ml/kg	IV	alcohol pH-shifts	increase of the ventricular systole	100%	n.i.	n.i.	GRAHAM (1940)
	concentrated constituents of Crataegus	Thermostromuhr according to Rein (in Vena cava inferior)	dog (anesthesia)	n.i.	2 ml	IV	n.i.	increase of the minute volume (with decrease of the heart rate)	n.i.	n.i.	n.i.	SCHIMERT (1943)
					5 ml	IV	n.i.	decrease of the minute volume	n.i.	n.i.		
Flavone derivatives	Heptaoxyflavane glycoside	pressure in right atrium	dog (anesthesia)	n.i.	0.5-15.0 mg/kg	IV	n.i.	increase	n.i.	n.i.	n.i.	BERSIN et al. (1955)
	Crataemon	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	IV	n.i.	increase of the amplitude of contractility	20%	n.i.	n.i.	MANOLOV (1971)

Table XV

Effect of Crataegus preparations and constituents on disorder of heart rhythm produced by Aconitine

	preparation	method Aconitine ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	animals	N	dose	mode of application	disorder of rhythm?	changes statistically significant	references
aqueous extracts	control	10	rabbit (anesthesia)	5		IV	arrhythmia decrease from: 5 \rightarrow 5 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
	aqueous extract of Crataegus (bark)	53	rabbit (anesthesia)	8	375 mg	IV	8 \rightarrow 3 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
	aqueous extract of Crataegus (leaves)	35	rabbit (anesthesia)	6	300 mg	IV	6 \rightarrow 3 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
alcoholic extracts	alcoholic extract of Crataegus	3-5	rabbit (anesthesia)	24	0.15-0.25 ml/kg	n.i.	antiarrhythmical	n.i.	GUSSEINOW (1966)
	control	10	rabbit (anesthesia)	5		IV	arrhythmia decrease from: 5 \rightarrow 5 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
	alcoholic extract of Crataegus (bark)	60	rabbit (anesthesia)	6	340 mg	IV	6 \rightarrow 2 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
	alcoholic extract of Crataegus (leaves)	35	rabbit (anesthesia)	2	600 mg	IV	2 \rightarrow 2 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
Flavone derivatives	Flavonoids of Crataegus	3-5	rabbit (anesthesia: n.i.)	24	10-15 mg/kg	n.i.	antiarrhythmical	n.i.	GUSSEINOW (1966)
	Crataegus- Anthocyanins	3-5	rabbit (anesthesia: n.i.)	24	50-200 mg/kg	n.i.	antiarrhythmical	n.i.	GUSSEINOW (1966)
	Saponins of Crataegus	3-5	rabbit (anesthesia: n.i.)	n.i.	50-100 mg/kg	n.i.	arrhythmia: cancellation	n.i.	GUSSEINOW (1965)
	Saponins of Crataegus	3-5	rabbit (anesthesia: n.i.)	24	30-50 mg/kg	n.i.	antiarrhythmical	n.i.	GUSSEINOW (1966)

es ist nicht zu entscheiden, ob bei peroraler Applikation eine Wirkung zu erwarten ist (Tab. XIV).

Von KANNO und Mitarb. (1976) wurde kürzlich berichtet, daß Zufuhr von Crataegut® mit der Nahrung über mehrere Wochen bei Kaninchen dazu führt, daß die durch experimentelle Hypoxie hervorgerufene Hemmung des Ruhe- und Aktionspotentials bei Fasern des Ventrikels in vitro herabgesetzt wird. Sie schließen daraus auf eine günstige Beeinflussung des Stoffwechsels des Herzmuskels durch Crataegus.

Herzrhythmusstörungen

Tierexperimentell kann man eine Herzrhythmusstörung durch Verabreichung hoher Dosen von Aconitin erzeugen. Es treten dann Arrhythmien und Extrasystolen auf. Beseitigung bzw. Abschwächung dieser Störungen geben Hin-

weise auf antiarrhythmische Eigenschaften einer Substanz. Wie die Tab. XV zeigt, wurde eine antiarrhythmische Wirkung bisher nach intravenöser Zufuhr wäßriger und alkoholischer Extrakte aus Crataegus sowie bei Flavonoiden und Triterpensäuren gefunden. Vergleiche mit therapeutisch bereits erprobten Antiarrhythmika wurden nicht durchgeführt. Auch hier kann über Wirkungsdauer und perorale Wirkung nichts ausgesagt werden, die antiarrhythmische Wirkung trat nicht in jedem Falle auf.

(wird fortgesetzt)

Adresse: Prof. Dr. H. P. T. Ammon,

Pharmazeutisches Institut,

Lehrstuhl für Pharmakologie,

Auf der Morgenstelle 8,

D-7400 Tübingen