

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
December 1981

No. **4**

Review Article

Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie

Teil III: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Crataegus, Toxicology and Pharmacology

Part III: Pharmacodynamics and Pharmacocinetics¹

H. P. T. Ammon und M. Händel

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

Stoffwechsel

Atmung und Gesamtstoffwechsel

Bei Hunden blieben Atemvolumen und Sauerstoffverbrauch nach intravenöser Verabreichung von 2 ml Esbericard® praktisch unbeeinflusst (HOKERTS u. MÜLKE, 1955). Dem stehen Be-

funde mit Heptaoxyflavanglykosid gegenüber, bei denen nach intravenöser Injektion von 19 bis 35 mg/kg beim Hund eine Steigerung des Atemvolumens von 21–82% beobachtet wurde (HILLE u. Mitarb., 1955). Allerdings liegen diese Dosen teilweise 100mal höher als die häufig am Herz-Kreislauf-System angewandten (HILLE et al., 1955; ENGELKING u. WILLIG, 1958).

Bei der Maus führten 5 mg/kg i.p. von oligomeren Procyanidinen für etwa

¹ Teil II: Pharmakodynamik, Planta Medica 43, 209 (1981).

1 Stunde zu einer Temperatursenkung um $1-2^{\circ}\text{C}$ (REWERSKI u. Mitarb., 1971).

Lipidstoffwechsel

Störungen im Lipidstoffwechsel, insbesondere Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie, gelten als Risikofaktoren bei der Entstehung degenerativer Gefäßerkrankungen, insbesondere auch der Coronarsklerose. Ziel der Therapie auf lange Sicht ist es, durch geeignete Maßnahmen einschließlich der Verabreichung von Pharmaka erhöhte Lipidspiegel zu senken. Der Einfluß von wäßrigen und alkoholischen Crataeguspräparationen auf die Konzentration der Blutlipide wurde bisher nicht untersucht. Nach oligomeren Procyanidinen niedrigen Polymerisationsgrades (10 mg/kg i.v.) fand sich bei der Ratte nach 1 Stunde eine signifikante Senkung des Cholesterinspiegels und der Serumtriglyzeride (MAGDA, 1975).

Beim Kaninchen konnten solche Effekte allerdings nicht beobachtet werden (MAGDA, 1975).

Die Verabreichung von Cholesterin mit der Nahrung an Kaninchen dient als Modell zur Erzeugung einer experimentellen Hypercholesterinämie sowie arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäße. Bei Kaninchen, die über längere Zeit auf diese Weise behandelt waren und Serumcholesterinwerte um 650 mg % und mehr aufwiesen, führte nach Absetzen der Cholesterinzufuhr die tägliche Gabe von 0,5 ml/kg alkoholischen Extrakts aus Crataegus (1:1) zu einer allmählichen Senkung des Serumcholesterins. Auch die Lipidablagerungen gingen zurück (GUSSEINOW, 1963). Eine Abnahme des Serumcholesterins um ca. 100 mg % konnte unter ähnlichen Be-

dingungen auch bei täglicher Zufuhr von 30 mg/kg Crataegussaponinen mit dem Futter beobachtet werden (GUSSEINOW, 1965). Bei Hühnern verhinderte die wöchentliche 2malige intravenöse Gabe von 1,5 ml Crataegutt® die durch Cholesterinfütterung hervorgerufenen arteriosklerotischen Veränderungen der Aorta sowie die Cholesterinansammlung in der Leber (HEINITZ, 1963). Das Ergebnis ist durch Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die normales Futter bzw. einer anderen Gruppe, die Cholesterin zugefüttert bekam, abgesichert. Diese Befunde lassen auf eine gewisse Schutzwirkung von peroral aufgenommenen Crataeguspräparationen gegenüber alimentärer Hypercholesterinämie im Tierversuch schließen.

Körperliche Leistung

Eine Methode, den Einfluß von Stoffen auf die körperliche Leistungsfähigkeit im Tierversuch zu prüfen, stellt der Schwimmversuch dar. Bei Meerschweinchen wurde die mittlere Schwimmdauer von ca. 37 Minuten durch Vorbehandlung mit Esbericard® (keine Angabe der Dosierung bzw. der Behandlungsdauer) nicht signifikant beeinflusst. Esbericard® blieb dabei auch ohne Einfluß auf die durch die Schwimmbelastung hervorgerufene Zunahme des Herz- und Nierenengewichtes (WERNER, 1956). Zu ähnlichen Befunden kamen LÜBBERS und KUSCHKE (1955) bei Ratten, die 13 Tage je 1mal pro Tag bis zur Erschöpfung geschwommen hatten, wenn diesen Tieren eine Woche vor und während der Versuche 3 Tropfen Crataegusextrakt oder 1 mg Triterpensäure pro Tier peroral verabreicht wurden. Auch SEIDL und STARLINGER (1956) konnten nach

peroraler Verabreichung von Crataegussäuren mit dem Futter keine Steigerung der Schwimmleistung beobachten. Eine signifikante Zunahme der Schwimmdauer wurde dagegen von BÖHM (1956) nach mehrtägiger i.p.-Behandlung mit Flavonlösungen (1%, 0,2 ml/100 g) beobachtet.

Zentralnervensystem

Untersuchungen am zentralen Nervensystem wurden mit oligomeren Procyanidinen durchgeführt. Bei der Maus führten 2 bzw 5 mg/kg i.p. zu einer signifikanten Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit. Die gleichen Dosen bewirkten eine Senkung der Aggressivität (REWERSKI u. Mitarb., 1971). Dies weist auf eine zentral dämpfende Komponente dieser Substanzen hin.

Glatte Muskulatur

Darm

Am isolierten Meerschweinchendünndarm fand KUMAKURA (1967) eine Hemmung der kontraktionsauslösenden Wirkung von Histamin, Acetylcholin, Serotonin, Bradykinin und Nikotin durch Crataegutt® (0,1 ml/ml); die Spontanmotilität des Kaninchendünndarms wurde dagegen nicht beeinflusst. Untersuchungen mit Referenzsubstanzen fehlen.

Uterus

Eine Herabsetzung des Tonus des isolierten Uterus von Katze, Kaninchen und Meerschweinchen durch alkoholische Crataegustinktur wird von GRAHAM (1940) berichtet. Der gleiche Autor fand auch eine Hemmung der Motilität des schwangeren Uterus nach intravenöser Verabreichung von 0,1 ml Cra-

taegustinktur in 2 ml 0,9%iger NaCl-Lösung. Berücksichtigt man die coronardilatierende Wirkung von Crataeguspräparationen und die Steigerung der Muskeldurchblutung, so läßt sich ganz allgemein an eine gewisse relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur durch Crataeguspräparationen denken.

Sonstige Wirkungen

Bei 2 Hunden wurde nach alkoholischem Crataegusextrakt eine Steigerung der Gallen- und Speichelsekretion beobachtet (GUSSEINOW und JUZBASINSKAJA, 1961).

Interaktionen mit Glykosiden

In einer Arbeit aus dem Jahre 1962 beschreiben TRUNZLER und SCHULER eine Zunahme der Kontraktionsamplitude beim isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff bei Zusatz von 0,15 ml Crataegutt® pro Infusion (Infusionsdauer 4,5 Min.). Eine Zunahme der Kontraktionsamplitude findet sich auch bei einer Kombination von 3 µg Digitoxin bzw. 15 µg Digoxin bzw. 8,5 µg Strophanthin mit 0,15 ml Crataegutt®. Zwar schreiben die Autoren, daß es hierbei zu einer Verstärkung der Effekte kommt, doch sind diese Aussagen in der Arbeit nicht nachprüfbar, da quantitative Angaben über die Wirkung der Herzglykoside als solche fehlen.

Aufgrund der Tatsache, daß beim Meerschweinchen die Toxizität von Herzglykosiden (Digitalis lanata Reinglykosid, Extrakt aus Convallaria majalis, Digitoxin, Strophanthin) – sie wurden infundiert – durch vorherige perorale Gabe von 1 ml alkoholischem Crataegusextrakt gesteigert wurde (es wurden die tödliche Mengen der Herz-

glykoside und daraus die jeweiligen ME/ml Glykosidlösung bestimmt), schließt SEMM (1952) auf eine Verstärkung der Herzwirkung der Herzglykoside durch Crataegus. Dies ist jedoch ein sehr indirektes Verfahren, das nach den heutigen experimentellen Möglichkeiten nicht als beweiskräftig angesehen werden kann.

Am isolierten Froschherz konnte KUZNECOVA (1969) eine Steigerung der Kontraktionsamplitude durch einen alkoholischen Crataegusextrakt ($0,15 \times 10^{-3}$ g/ml) um 11% erzielen, mit Strophanthin ($0,2 \times 10^{-5}$ und 7×10^{-6} g/ml), Digitoxin ($0,1 \times 10^{-5}$ und 7×10^{-6} g/ml) sowie Convallatoxin ($0,04 \times 10^{-5}$ g/ml) alleine war keine Wirkung auf die Kontraktionsamplitude zu sehen. Lediglich mit 7×10^{-6} g/ml Convallatoxin nahm sie um 15% zu. Die kombinierte Anwendung brachte lediglich mit Strophanthin ($0,2 \times 10^{-5}$ g/ml) Digitoxin ($0,1 \times 10^{-5}$ g/ml) und Convallatoxin (7×10^{-6} g/ml) eine Steigerung auf insgesamt 25%, die auch statistisch gesichert ist. Beim ermüdeten Froschherzen führt Crataegusextrakt zu einem 75%igen Anstieg der Amplitude. Von den Glykosiden hatten jeweils die niedrigen Konzentrationen keinen Effekt, die Steigerungen durch die höheren Konzentrationen liegen zwischen +16 und +30%. Eine Wirkungsverstärkung gegenüber der Crataeguswirkung allein ergibt sich hier nur durch die niedrigere Strophanthin- bzw. die höhere Convallatoxindosis. Beim Digitoxin war die Gesamtwirkung eher geringer als die alleinige Crataeguswirkung.

Während sich aus den zu beurteilenden Ergebnissen der beiden ersten Ar-

beiten eine gegenseitige verstärkende Wirkung nicht ableiten läßt, ist eine solche bei der Arbeit von KUZNECOVA (1969) zumindest zum Teil signifikant nachweisbar. Da man davon ausgehen kann, daß die Herzglykoside über einen identischen Wirkungsmechanismus verfügen, bleibt allerdings unklar, warum der sich gegenseitig verstärkende Effekt beim Digitoxin nicht beim ermüdeten Herzen auftritt. Untersuchungen am Warmblütlerherzen unter Verwendung von echten Dosiswirkungsbeziehungen und Einbeziehung entsprechender Kontrollen wären hier sicher hilfreich.

Pharmakokinetik

Untersuchungen über Resorption, Verteilung und Metabolismus von Zubereitungen aus Crataegus sowie von dessen Inhaltsstoffen liegen bisher nicht vor. Sie sind für Crataeguszubereitungen als solche auch nicht möglich, da es sich dabei um Gemische aus Wirkstoffen und anderen bei der Extraktion anfallenden Stoffen handelt.

Da eine exakte Standardisierung auf den oder die Wirkstoffe bisher nicht möglich war, bleibt nur der Versuch einer annäherungsweisen Beurteilung mit Hilfe der pharmakodynamischen Eigenschaften. Dabei stellen sich folgende Fragen:

1. Sind die verschiedenen Effekte einer Crataeguszubereitung, die eine therapeutische Relevanz haben, mit etwa gleichen Dosen zu erzielen?
2. Sind sie nicht nur nach parenteraler, sondern auch nach peroraler Applikation zu beobachten?
3. Ist die Wirkungsdauer derart, daß sie von therapeutischem Interesse ist?

Für die wirksamen Inhaltsstoffe liegen zusammenhängende Untersuchungen nicht vor.

Ad 1. Die Frage, ob alle beobachteten Effekte mit vergleichbaren Dosen zu erzielen sind, ist nach den vorliegenden Ergebnissen nur sehr vorsichtig zu beurteilen, da in den seltensten Fällen *alle* interessierenden Parameter gleichzeitig unter *denselben* Bedingungen gemessen wurden. Es kann daher nur versucht werden, soweit dies überhaupt

möglich und zulässig ist, eine halbquantitative Gegenüberstellung zu geben. Wie die Tabelle XVI zeigt, finden sich beim narkotisierten Hund nach intravenöser Verabreichung beim Esbericard® bei vergleichbaren Dosen eine Zunahme der coronaren Durchblutung, eine Abnahme des Blutdruckes, eine Zunahme der Muskeldurchblutung, eine Abnahme der Herzfrequenz und eine Zunahme der Kontraktilität. Bei einem Wirkstoffkonzentrat aus Crataegus haben

Table XVI

Dosage of Crataegus preparations and constituents during measurement of cardiovascular parameters of the anaesthetized dog after IV application

preparation	increase of coronary blood flow	decrease of blood pressure	increase of blood supply of muscle	decrease of heart rate	increase of heart contractility
Esbericard®	2–4 ml	1 ml	0.025–2 ml	2–4 ml	2–4 ml
Crataegutt®	0.3–1.0 ml/kg	0.3–1.0 ml/kg	–	–	–
concentrated constituents of Crataegus	1.2 and 5 ml	5 ml	–	2–5 ml	2 ml
Heptaoyxflavan glycoside	–	1–20 mg/kg	–	–	0.5–15.0 mg/kg

–: no data available

Table XVII

Dosage of Crataegus preparations and constituents during measurement of cardiovascular parameters of the anaesthetized cat after IV application

preparation	increase of coronary blood flow	decrease of blood pressure	increase of blood supply of muscle	decrease of heart rate	increase of heart contractility
alcoholic extract of Crataegus	–	0.1–1.0 ml/kg	–	0.5 ml/kg	0.5 ml/kg
total flavonoids	10 mg/kg	10 mg/kg	–	–	10 mg/kg
total saponins	50–100 mg/kg	100 mg/kg	–	–	–

–: no data available

wir ähnliche Verhältnisse. Hier wurde allerdings die Muskeldurchblutung nicht gemessen.

Bei der Katze (Tab. XVII) wurden bei einem alkoholischen Extrakt aus *Crataegus* sowie bei Gesamtflavonoiden 3 Parameter, nämlich Blutdruck, Herzfrequenz und Kontraktilität bzw. Coronardurchfluß, Blutdruck und Kontraktilität nach deren intravenöser Verabreichung gemessen. Wie die Tabelle XVII zeigt, wurden dabei Änderungen der erwähnten Parameter mit ähnlichen Dosen erzielt.

Ad 2. Zur Frage der peroralen Wirkung liegen uns die Arbeiten von MÄVERS und HENSEL (1974) sowie RODDEWIG und HENSEL (1977) vor. Sie fanden beim wachen Hund nach peroraler Gabe von *Crataegutt*® bzw. oligomeren Procyanidinen eine Zunahme des Coronardurchflusses. Über den Einfluß auf Blutdruck (Ausnahme: geringe Senkung bei oligomeren Procyanidinen), periphere Durchblutung, Herzfrequenz und Kontraktilität des Herzmuskels sind jedoch keine Angaben zu finden. Aufgrund des vorliegenden tierexperimentellen Materials ist es denkbar, daß *Crataegus*-präparationen oder -inhaltsstoffe auch bei anderen Parametern Wirkung zeigen.

Aus Untersuchungen von LAPARRA et al. (1977) mit ¹⁴C-oligomeren Procyanadinen geht hervor, daß diese nach oraler Gabe resorbiert werden. Das Maximum der Radioaktivität im Blut bei der Maus wurde nach 45 Minuten gemessen. Die Halbwertszeit betrug 5 Stunden. Flavonoide werden nach BÖHM (1959) enteral resorbiert.

Ad 3. Für die Wirkungsdauer ergibt sich folgendes Bild:

- a) intraarteriell verabreicht, findet sich bei Anwendung von *Crataegus*-präparationen und -inhaltsstoffen in vivo eine Wirkungsdauer von:
 - 1–10 Minuten (Tab. VII) beim coronaren Durchfluß (intracoronar),
 - 2–5 Minuten (Tab. VIII) beim Blutdruck,
 - 1–3 Minuten (Tab. IX) bei der peripheren Durchblutung,
- b) intravenös verabreicht, ist eine Wirkungsdauer angegeben von:
 - ca. 20 Minuten (Tab. VII) beim coronaren Durchfluß,
 - ca. 10 Minuten (Tab. VIII) beim Blutdruck,
 - ca. 10 Minuten (Tab. IX) bei der Muskeldurchblutung,
 - ca. 90 Minuten (Tab. XI) bei der Herzfrequenz.
- c) Peroral verabreicht wurde von MÄVERS und HENSEL (1974) nach Gabe von *Crataegutt*® eine Steigerung des Coronardurchflusses über einen Zeitraum von ca. 1–2 Stunden beschrieben und bis ca. 4 Stunden (abhängig von der Dosis) fanden RODDEWIG und HENSEL eine Steigerung des Coronardurchflusses nach peroraler Zufuhr von oligomeren Procyanidinen (Tab. VII).

Während also die Effekte nach intraarterieller und intravenöser Gabe etwa gleich kurz sind und therapeutisch wenig Relevanz haben dürften, muß die relativ lange Wirkungsdauer nach peroraler Aufnahme (1–2 Stunden, abhängig von der Dosis) beim coronaren Durchfluß doch Aufmerksamkeit erregen und es wäre unbedingt erforderlich, entsprechende Untersuchungen auch bezüglich Herzfrequenz, Blutdruck, peripherer Durchblutung und Kontrakti-

tät anzustellen. Die unterschiedliche Wirkungsdauer bei den verschiedenen Arten der Verabreichung ist einmal durch die etwa 2–3mal höheren Dosen bei peroraler Zufuhr zu erklären, zum zweiten könnte die Resorptionszeit (sie ist nicht bekannt) derart sein, daß sie eine längere Wirkungsdauer bedingt. Bei Berücksichtigung der Zeit-Wirkungskurven ist eine Resorptionszeit (abhängig von der Dosis) von $1/2$ –2 Stunden denkbar (MÄVERS und HENSEL, 1974; RODDEWIG und HENSEL, 1977).

Die kurze Wirkungsdauer bei intra-arterieller und intravenöser Applikation spricht dafür, daß die wirksamen Inhaltsstoffe rasch eliminiert und/oder verteilt werden.

Es hat insgesamt gesehen den Anschein, als ob alle gewünschten Effekte auf Herz und Kreislauf bei den Extrakten aus *Crataegus* bei ähnlichen Dosen auftreten. Für die Inhaltsstoffe kann dies bisher nur bei den Gesamtflavonoiden angenommen werden.

Summary

Toxicity

The acute *parenteral* toxicity (LD_{50}) of *Crataegus* preparations and constituents was found to be in the range 18–34 ml/kg and 50–2600 mg/kg respectively; the *oral* acute toxicity was 18.5–33.8 ml/kg and 6 g/kg respectively. No sufficient information is available concerning chronic toxicity, toxicity to foetus; generation studies and cancerogenesis.

Pharmacodynamics

1. Preparations of *Crataegus* are used in
 - a) minor forms of coronary heart disease

- b) minor forms of heart failure
- c) cardiac arrhythmia.

2. From experiments with animals, preparations of *Crataegus* exhibited the following pharmacological effects which may be related to their therapeutic use (for scientific quality of experimental studies see tables).

- a) for coronary heart disease:

- increase of coronary blood flow in vitro and in vivo (also observed after administration of l-epicatechin, heptaoxyflavanglycoside, oligomeric procyanidins, hyperosides, total flavonoids. The effect of triterpenic acids is controversial.
- Decrease of arterial blood pressure (also observed with the use of heptaoxyflavanglycoside, oligomeric procyanidins and total saponins)
- increase of skeletal muscle blood flow (peripheral blood flow) (also observed after heptaoxyflavanglycoside)
- decrease of heart rate in vivo; increase of heart rate in vitro

- b) for heart failure:

little increase of contractility of heart muscle in vitro and in vivo (also observed using polymer flavans, oligomeric procyanidins, heptaoxyflavanglycoside).

Pharmacokinetics

No informations on blood levels of constituents of *Crataegus* are available.

1. Following parenteral administration of *Crataegus* extracts and polymers of flavans the above described pharmacodynamic effects appear at similar doses. Other constituents of *Crataegus* have not been tested for all of the above parameters.

2. The duration of action is within 10 minutes following *parenteral* administration of the doses used in the available studies.

In the dog receiving a *Crataegus* preparation by oral route, coronary blood flow was increased over a period up to 2 hours.

Oligomeric procyanidins exhibit enteral absorption.

Literaturverzeichnis

1. Anguissola, A.: unveröffentlichte Daten (1970).
2. Assmann, E.: *Crataegus oxyacantha*. Deutsche Zeitschrift für Homöopathie 9, 248, 278, 301 (1930).
3. Bersin, T., A. Müller, H. Schwarz: *Crataegus oxyacantha* L. Arzneimittelforschung 5, 490 (1955).
4. Bezruk, P. I.: Pharmakologische Eigenschaften des Flacrasids. Pharmakol. i Toksikol. 30, 437 (1967).
5. Böhm, K.: Die Flavonoide. II. Resorption, Ausscheidung und Abbau der Flavonoide im Stoffwechsel. Arzneimittelforschung 9, 647 (1959).
6. Böhm, K.: Ergebnisse der *Crataegus*-Forschung. 2. Mitt.: Tierexperimentelle Befunde mit Gesamtauszügen und isolierten Reinsubstanzen aus *Crataegus*. Arzneimittelforschung 6, 38 (1956).
7. Braasch, W., W. Bienroth: Wirkung eines wäßrigen *Crataegus*-Extraktes auf den peripheren Kreislauf von Hunden. Arzneimittelforschung 10, 127 (1960).
8. Daweke, H., H. Giertz: Zur Pharmakologie von *Crataegusextrakten* (Esbericard®). Münchner Medizinische Wochenschrift 99, 1983 (1957).
9. Dörner, J., H. J. Kuschke: Besitzen die aus *Crataegus* gewonnenen Triterpensäuren (*Crataegussäuren*) eine pharmakodynamische Wirkung? Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie 225, 144 (1955).
10. Engelking, R., F. Willig: Die Wirkung eines *Crataegus*-Wirkstoffes (Heptahydroxyflavanglykosid) in wäßriger Lösung auf Herz und Kreislauf von Hunden. Arzneimittelforschung 8, 39 (1958).
11. Graham, J. D. P.: Die Wirkungen von *Crataegus oxyacantha*. Quart. J. Pharmacy 13, 49 (1940).
12. Guendjev, Z.: Experimental Myocardial Infarction of the Rat and Stimulation of the Revascularization by the Flavonoid Drug *Crataemon*. Arzneimittelforschung 27 (8), 1576 (1977).
13. Gusseinow, D. J., P. A. Juzbasinskaja: Der Einfluß des flüssigen alkoholischen Extraktes von *Crataegus pentagyna* auf die Gallensekretion. Azerbajdzanskij medicinskij Zurnal, Baku 2, 60 (1961).
14. Gusseinow, D. J.: Die Wirkung eines Extraktes aus *Crataegus pentagyna* W. et K. auf Cholesterin-induzierte Atherosklerose bei Kaninchen. Farmakol. i Toksikol. 26, 435 (1963).
15. Gusseinow, D. J.: Zur Pharmakologie der Gesamtsaponine von *Crataegus pentagyna* W. et K. Farmakol. i Toksikol. 28, 172 (1965).
16. Gusseinow, D. J.: *Crataegus* als Mittel gegen Arrhythmie. Kardiolog. 6, 82 (1966).
17. Hahn, F., F. Klinkhammer, A. Oberdorf: Darstellung und pharmakologische Untersuchungen eines neuen therapeutischen Wirkstoffes aus *Crataegus oxyacantha*. Arzneimittelforschung 10, 825 (1960).
18. Heymanns, E., E. Frank: Klinische Kreislaufstudie über die Wirkung von Flavonon aus *Crataegus* bei Sauerstoff-Mangelbeatmung. Ärztliche Forschung 10, 248 (1956).
19. Hille, H., H. Schaefer, H.-J. Teske, K. E. Zipf: Über Herz- und Kreislaufwirkung eines *Crataegus*-Wirkstoffes (Hepta-oxyflavanglykosid). Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie 227, 281 (1955).
20. Hiya, T., K. Tosaka: Akute Toxizität von *Crataegus*-Extrakten. Toho Igakkai Zasshi 16, 68 (1969).
21. Hockerts, T., G. Mülke: Beitrag zur Frage einer Coronarwirkung von wäßrigen Extrakten aus *Crataegus*-Droge. Arzneimittelforschung 5, 755 (1955).
22. Hutzel, H.: Kardiatherapeutikum *Crataegus*. Ärztliche Praxis 25, 3285 (1973).

23. Jacobi, H., A. Oberdorf, W. Rummel: Zur Frage der Coronarwirkung von Crataegus-Extrakten. *Arzneimittelforschung* 6, 98 (1956).
24. Kaczmarek, F., K. Mrugasiewicz, T. Wroński: Isolierung von Hyperosid und Vitexinrhamnosid aus Inflorescentia Crataegi und Untersuchungen über ihre Wirkung auf die Koronardurchblutung. *Herba pol.* 19, 138 (1973).
25. Kanno, T., T. Sugy, M. Yamamoto: Reduction of the Hypoxia-induced depression in the intracellular electrical activity of the ventricular muscle fibers of the rabbit fed on food containing Crataegutt®. *Jap. Heart Journal* 17, 512 (1976).
26. Kovách, A. G. B., M. Földi, L. Fedina: Die Wirkung eines Extraktes aus Crataegus oxyacantha auf die Durchströmung der Coronarien von Hunden. *Arzneimittelforschung* 9, 378 (1959).
27. Kukovetz, W.: Unveröffentlichte, wissenschaftliche Daten freundlicherweise von der Firma Schwabe, Karlsruhe, zur Verfügung gestellt (1978).
28. Kumakura, K., T. Oshima, H. Nishino: Pharmakologische Wirkungen des „Crataegutt“. Unveröffentlichte Daten (1967).
29. Kuschke, H. J., H. Straub: Über die Gefäßwirksamkeit wasserlöslicher Crataegussäuren. *Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie* 226, 547 (1955).
30. Kuznecova, L. V.: Kombinationswirkung von Herzglykosiden und Crataegus-Präparaten. *Farmatsiya, Moskva* 18, II/56 (1969).
31. Laparra, J., J. Michaud et J. Masquelier: Etude pharmacocinétique des oligomères flavanoliques. *Plantes médicinales et phytothérapie* 1977, Tome XI, n° spécial, p. 133–142.
32. Lübbers, F., H. J. Kuschke: Zum Problem des tierexperimentellen Nachweises einer Herzwirksamkeit vom Crataegus. *Arzneimittelforschung* 5, 603 (1955).
33. Mävers, W. H., H. Hensel: Veränderungen der lokalen Myokarddurchblutung nach oraler Gabe eines Crataegusextraktes bei nichtnarkotisierten Hunden. *Arzneimittelforschung* 24, 783 (1974).
34. Magda, S.: Prüfung von Crs-Blr 20441/0–3 am isolierten Meerschweinchen-Herzen nach Langendorff. Unveröffentlichte, wissenschaftliche Daten freundlicherweise von der Firma Schwabe, Karlsruhe, zur Verfügung gestellt (1975).
35. Manolov, P., L. Daleva: Pharmakologische Untersuchungen eines Flavonoidgemisches aus Crataegus monogyna. *Farmatsiya (Sofia)* 19, 38 (1969).
36. Manolov, P.: Pharmakologie von Crataemon. *Suvrem. Med.* 22, 20 (1971).
37. Nieschulz, O., K. Popendiker: Coronargefäß-erweiternde Wirkungen von Pflanzenextrakten. *Arzneimittelforschung* 7, 142 (1957).
38. Petrov, L., S. Gagov, A. Popova: Studies on the Vasoactive Effect of the Crataemon Preparation. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica* 2, 82 (1974).
39. Pfannenstiel, W., F. Frief: Zur biologischen Standardisierung eines Crataegus-Präparates. *Ärztliche Forschung* 12, I/570 (1958).
40. Rewerski, W., S. Lewak: Einige pharmakologische Eigenschaften der aus Weißdorn (Crataegus oxyacantha) isolierten Flavan-Polymeren. *Arzneimittelforschung* 17, 490 (1967).
41. Roddewig, C., H. Hensel: Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung von wachen Hunden und narkotisierten Katzen auf orale und parenterale Applikation einer Crataegusfraktion (oligomere Procyanidine). *Arzneimittelforschung* 27, 1407 (1977).
42. Schimert, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Crataegus oxyacantha auf die Durchblutung und die Dynamik des Herzens. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin* 113, 113 (1943).
43. Schimert, G., H. Blömer: Beitrag zur Pharmakologie der Crataegus-Wirkstoffe. Über die Kreislaufwirkung der Triterpensäuren. *Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie* 217, 337 (1953).
44. Schwabe, W., R. Neu: Pharmakologische Prüfung einer aus Crataegus isolierten Substanz. *Arzneimittelforschung* 10, 60 (1960).
45. Seidl, E., H. Starlinger: Zur Frage der Wirkung von Crataegus auf Blutmilchsäure und Leistungsfähigkeit. *Internat. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol.* 16, 303 (1956).

46. Semm, K.: Die Wirkung von Crataegus für sich und ihre Verbindung mit Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Adonis vernalis und Convallaria majalis auf das Herz des Meerschweinchens. *Arzneimittelforschung* 2, 562 (1952).
47. Stepka, W., A. D. Winters: A survey of the genus Crataegus for hypotensive activity. *Lloydia* 36, 436 (1973).
48. Thompson, E. B., G. H. Aynilian, P. Gora, N. R. Farnsworth: Preliminary Study of Potential Antiarrhythmic Effects of Crataegus monogyna. *J. Pharmac. Sc.* 63, 1936 (1974).
49. Trunzler, G., E. Schuler: Vergleichende Studien über Wirkungen eines Crataegus-Extraktes, von Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin am isolierten Warmblüterherzen. *Arzneimittelforschung* 12, 198 (1962).
50. Venturi: Exposé über die pharmakologischen Eigenschaften hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit des Pflanzenextraktes 'Cardiplant'®. Università di Camerino, Instituto di Farmacologia, unveröffentlichte Daten (1963).
51. Vogel, G.: Vorhersehbarkeit der Wirkung von Drogenkombinationen – ja oder nein. *Arzneimittelforschung* 25, 1356 (1975).
52. Werner, H.: Klinisch-experimenteller Beitrag zur Frage der Wirksamkeit von Weißdornextrakten. *Die Medizinische* 18, 692 (1956).
53. Wezler, K.: Herzwirkung der Crataegus-Wirkstoffe. *Arzneimittelforschung* 8, 175 (1958).

*Adresse: Prof. Dr. H. P. T. Ammon,
Lehrstuhl Pharmakologie
für Naturwissenschaftler.
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Tübingen.*

Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen 1

HOMÖOPATHISCHE FRISCHPFLANZEN



liefern wir seit über 40 Jahren
aus biologischem Anbau

**Für die Anbauplanung
1981 erbitten wir
baldige unverbindliche
Bedarfsmeldung.**

Boroträger + Schlemmer oHG
6521 OFFSTEIN 13

Buchhandlung
für Medizin

Postfach 593 - 7000 Stuttgart 1

**liefert Ihnen jedes Buch aus dem
medizinisch-naturwissenschaft-
lichen Bereich**