

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
October 1981

No. **2**

Review Article

Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie^{1,2} Teil I: Toxizität

Crataegus, Toxicology and Pharmacology^{1,2} Part I: Toxicity

H. P. T. Ammon und M. Händel

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Toxizität

Toxizität bei einmaliger Verabreichung
Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Toxizität am Foetus

Generationsversuche

Kanzerogenese

Pharmakodynamik

Herz – Kreislauf

Coronare Herzerkrankung

Coronare Durchblutung

¹ Teil einer Monographie über Crataegus, angefertigt im Auftrag des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit. Projektleitung: Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung.

² Aus Platzgründen wird diese umfangreiche Studie in drei Teilen in drei aufeinanderfol-

genden Ausgaben von *Planta medica* veröffentlicht. Das Literaturverzeichnis wird mit dem dritten Teil gedruckt.

Für eine neuere klinische Studie über die Wirkung von Crataegus siehe *Planta medica* 42, 1 (1981).

Blutdruck
 Periphere Durchblutung
 Herzfrequenz
 Kontraktilität
 Herzinsuffizienz
 Kontraktilität
 Herzrhythmusstörungen
Stoffwechsel
 Atmung und Gesamtstoffwechsel
 Lipidstoffwechsel
Körperliche Leistung
Zentralnervensystem
Glatte Muskulatur
 Darm
 Uterus
Sonstige Wirkungen
Interaktionen mit Glykosiden
 Pharmakokinetik

Vorwort

Die Gesamtmonographie über *Crataegus* wurde von den Autoren H. P. T. AMMON und M. HÄNDEL auf Veranlassung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung im Auftrage des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit erarbeitet. Sie war als ein Modell für die Verwertung von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial über Phytopharmaka gedacht. Derartige Monographien könnten als Entscheidungshilfen für die Zulassung von Phytopharmaka dienen. Der Aufbau dieser Monographie lehnt sich dabei an die Richtlinie des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimittelspezialitäten der Europäischen Gemeinschaft an.

Es war von vornherein klar, daß der von der Richtlinie geforderte wis-

senschaftliche Standard nicht für das vorliegende wissenschaftliche Erkenntnismaterial über *Crataegus* zu erreichen war. Dies liegt daran, daß die wissenschaftlichen Arbeiten über *Crataegus* meist über 20 Jahre zurückliegen und nicht unter solch strengen Kriterien angefertigt wurden, wie sie heute für die behördliche Zulassung gefordert werden.

Dies mußte dazu führen, daß in diese Monographie auch Arbeiten aufgenommen wurden, deren wissenschaftliches Niveau den derzeitigen Anforderungen nicht gerecht wird. Um bei dem z. T. spärlichen wissenschaftlichen Material wenigstens gewisse Tendenzen ableiten zu können, insbesondere auch deswegen, weil es nach dem neuen AMG auch möglich ist, Phytopharmaka auch dann zuzulassen, wenn gewisse Indizien einschließlich Erfahrungsmaterial für seine Wirksamkeit sprechen, wurden in ausführlichen Tabellen, wie sonst bei Monographien nicht üblich, alle verfügbaren Daten über Versuchsbedingungen und Ergebnisse dargestellt. Die Tabellen wurden dabei derart gestaltet, daß aus ihnen auch die experimentellen Mängel ersichtlich sind, so daß im Text nicht jedesmal darauf hingewiesen werden mußte.³

Abbreviations:

- n. i. = no information in the original publication
 n. i. a. = original publication not available to authors
 SC = subcutaneous administration
 IV = intravenous administration
 IP = intraperitoneal administration
 N = number of experiments

³ Die Tabellen wurden bewußt in englisch gehalten, damit auch englischsprachige Leser dem Inhalt folgen können.

Table 1
Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer	Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents quantitative	Given as	References
aqueous extract		n.i.	leaves flowers fruits	water and alcohol	a) with water b) with alcohol transferred into water and freed from tannins	n.i. n.i.	dried substance in Tyrode solution	BÖHM (1956)
aqueous extract of Crataegus		n.i.	leaves fruits	water	n.i.	n.i.	dried and redissolved aqueous extract	NIESCHULZ and POPENDIKER (1957)
aqueous extract of Crataegus		n.i.	flowers	water	1 kg plant extracted with 10 l water	n.i.	aqueous extract	VOGEL (1975)
Esbercard®	Schaper & Brümmer	Crat. oxyacantha	leaves + flowers: fruits=1:3	water	Extractum aquos. sicc.	standardized on 120 mg = at least 10 mg condensed flavans	drops	Rote Liste (1977/78)
Esbercard®	Schaper & Brümmer	Crat. oxyacantha	leaves flowers fruits	water	n.i.	n.i.	aqueous extract diluted with Ringer's solution to 2 ml	BRAASCH and BIENROTH (1960)
Extract of Crataegus		Crat. monogyna	leaves bark	A = B = C = D =	1 kg powdered leaves continuously extracted with petrolether in a Soxhlet apparatus. After evaporation of petrolether remains an oily residue, further extractions of the defatted and air-dried powder with	n.i.	infusions: every extract 50 mg/ml solved in aqua dest. The solvent contained dimethylsulphoxide as solubiliser.	THOMPSON et al. (1974)

Continue I table 1
Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents quantitative	Constituents qualitative	Given as	References
				ethanol 95%. One part of this residue (23 g) is taken in 100 ml water and extracted with 4 × 50 ml quantities of chloroform. Dried over sodium sulphate in vacuo to completely free from chloroform. The rest of the aqueous extract is lyophilised.				
Crataegus ϕ	Crat. oxyacantha	fresh ripe fruits	alcohol 90%	8–14 days maceration, squeezed out, filtrated after standing for some days	n.i.	n.i.	drops	HAB (ASSMANN, 1930)
Crataegus dilutions D ₂ and D ₃	Crat. oxyacantha	fresh ripe fruits	alcohol 45%	potentiating according to decimal system	n.i.	n.i.	drops	HAB (ASSMANN, 1930)
Crataegus tincture alcoholic	Crat. oxyacantha	fruits	alcohol 70%	7 days maceration of 2.5 kg powdered and dried fruits with 7.5 kg alcohol (70%) or with fresh solution of 50 g powder in 500 ml aqua dest.	n.i.	n.i.	modified as necessary: a) diluted b) evaporated from alcohol c) addition of salts to the infusion	GRAHAM (1940)

Continue II table I

Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer	Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents quantitative	Given as	References
Crataegus extract		Crat. oxyacantha	n.i.	alcohol 45%	n.i.	n.i.	alcoholic solution	SEMM (1952)
alcoholic extract		n.i.	n.i.	alcohol 42% (w/w)	1.5 parts of extract = 1 part drug (weight)	among others evtl. glycosides	aqueous-alcoholic solution of infusion	JACOBI et al. (1956)
alcoholic extract		Crat. pentagyna	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	GUSSEINOW (1966)
Crataegutt®	Schwabe	Crat. oxyacantha and monogyna	leaves fruits	alcohol	Extractum liquidum & siccum	standardized on: drops: 200 mg oligomeric procyanidins/100 ml; solution injection: 1 mg oligomeric procyanidins/ml; dragee: 1 mg oligomeric procyanidins / 30 mg	alcoholic solution	Rote Liste (1977/78)
Cardiplant®	Schwabe	Crat. oxyacantha & monogyna	fruits	alcohol 40%	n.i.	n.i.	isotonic solution with ascorbic acid, aerosil, talc, sugar, lactic acid	VENTURI (1963)
concentrated effective substances from Crataegus	Neugebauer in-formation published 1949	Crat. oxyacantha & monogyna	acc. to leaves flowers fruits	soluble in: water, alcohol, amy alcohol	with activated charcoal and lead acetate, extract concentrated	evtl. glycosides	n.i.	SCHMERT (1943)

alcoholic extracts

Continue III table I
Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents quantitative	Given as	References
Crataegus extract	39 Crat. species	fruits	n.i.a.	dissolvable components of 5 g ripe fruits per ml	n.i.a.	n.i.a.	STEFKA and WINTERS (1973)
Heptaoxyflavanglycoside	Crat. oxyacantha	leaves	water	n.i.	n.i.	n.i.	BERSIN et al. (1955)
Heptaoxyflavanglycoside	see Bersin (1955)	berries	water	n.i.	n.i.	aqueous solution 1.53% and 1.87% diluted to equal volumes with Ringer's solution	ENGELKING and WILLIG (1958)
Heptrahydroxyflavanglycoside	Hausmann	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	aglycone solution in propylene glycole 50%	HILLE and SCHÄFER (1955)
1.5% in Eurhyton® Hausmann	tories	leaves	aqueous alcohol 30%	n.i.	n.i.	drops	HUTZEL (1973)
l-Epikatechin	Crat. oxyacantha	leaves fruits	alcohol	alcohol evaporated in vacuo, shake with acetate, dried with Na ₂ SO ₄ , taken up in ethanol, separated on a Perlon column	n.i.	infusion	SCHWABE and NEU (1960)
Hyperoside and Vitexin-rhamnoside	Crat. oxyacantha	flowers	ethyl acetate: water	multiple extraction because of the different possibilities	n.i.	1% solution	KACZMAREK et al. (1973)

Continue IV table I
Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer	Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents quantitative	Given as	References
flavone isolated from Crataegutt®	Schwabe	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	-	injection	HEYMANNS and FRANK (1956)
flavonoides	Crat. pentagyna	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	GUSSEINOW (1966)
total flavonoides	Crat. monogyna	leaves	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	MANOLOV and DAVELA (1969)
Crataemon	Crat. monogyna	leaves	n.i.	n.i.	n.i.	mixed flavones	n.i.a.	MANOLOV (1971)
flacraside	Crat. curvicantha	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	total flavonoides	n.i.	PETROV et al. (1974)
flavan polymers	Crat. oxyacantha	fresh leaves	ethanol	n.i.	extraction with ethanol, freed from flavones and flavone glycosides with low molecular weight by extraction with ether and ethyl acetate. Last purification with insolubility in water and ability to form salts.	total flavonoides, dimers, mainly based on the structure: 3',4',5,7-tetrahydroxyflavan 3-on-4-ol and (-) Epikatechin or 2 x 3',4',5,7-tetrahydroxyflavone-3,4-diol	n.i.	REWERSKI and LEWAK (1967)
RN 30/9	Schaper & Brümmer	Crat. oxyacantha	leaves, flowers & mixture of these	water	filtered decoction heated with half-concentrated HCl to 95° C for 30 min, the reddish-brown sediment washed and evaporation of the solvent (acetone)	probably phlobaphene in leaves: flowers:fruits = 8:4:5:1	solution for injection: dried substance dissolved in acetone and 0.01 NaOH, acetone evaporated, adjusted to pH 7.0-7.4	FAHN et al. (1960)

Continue V table I
Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer	Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents quantitative	Given as	References
oligomeric procyanidins	Crat. oxyacantha	leaves	leaves	mixture of water and alcohol	fractionation of flavan polymers (see above) done with molecular sieves Sephadex LH 20 in methanol-water. About 40% of this mixture are oligomeric procyanidins = lowest degree of polymerisation of the flavan polymers	probably 3',4',5,7-tetrahydroxyflavandiol-3,4 or similar procyanidin rest	n.i.	REWERSKI et al. (1971)
fraction of monomers	Schwabe	n.i.	leaves	water	n.i.	flavans and non-phenolic components (from concentrated effective substances)	0.5% solution	S. MAGDA, unpublished data (1975)
concentrate of oligomers	n.i.	n.i.	leaves	water	n.i.	concentrated effective substances with 48.6% oligomeric procyanidins, the rest are flavones and non-phenolic compounds	0.5% solution	
oligomeric procyanidins (high polymeristated)	n.i.	n.i.	leaves	water	suspension in water, heated to 40-50° C, added drops of 0.1 M	oligomeric procyanidins (pentameric to heptameric procyanidins)	0.5% solution	

Continue VI table 1
Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer	Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents quantitative	Given as	References
oligomeric procyanidins (low degree of polymerisation)	n.i.	n.i.	leaves	water		oligomeric procyanidins (dimeric to hexameric procyanidins)	0.5% solution	
Anthocyanins	Crat. pentagyna	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	GUSSEINOW (1966)
acid ether extract	n.i.	n.i.	n.i.	ether	20 ml ether + 2 ml 1 N HCl per 20 ml alcoholic extract	n.i.	solution 1.25% in Tyrode solution	JACOBI et al. (1956)
Crataegus acids	Byk-Gulden	n.i.	n.i.	alcohol 96%	n.i.	mixture of triterpenic acids incl. oleonolic-, ursolic-, and crataegolic acids	free acids or as sodium salt dissolved in alcohol 96%	DÖRNER and KUSCHKE (1955)
mixture of triterpenic acids	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	1% solution in alcohol	KUSCHKE and STRAUB (1955)
unpurified mixture of triterpenic acids	Schwabe	n.i.	n.i.	alcohol 96%	n.i.	n.i.	alcohol 96% solution 0.5-1.0%	SCHIMERT and BLÖMER (1953)
purified mixture of triterpenic acids	n.i.	n.i.	n.i.	alcohol 96%	n.i.	n.i.	1% solution	
oleanolic and ursolic acids	n.i.	n.i.	n.i.	alcohol 96%	n.i.	oleanolic acid	1% solution of sodium salt	

Continue VII table I
Crataegus preparations and constituents (all entries accord with the details given in the references)

Preparation	Producer	Plant	Part of plant used	Extraction agent	Mode of extraction	Constituents	Given as	References
oleanolic and ursolic acids	n.i.	n.i.	n.i.	alcohol 96 %/o	n.i.		incomplete solution	KUSCHKE and STRAUB (1955)
ursolic acids	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.		1 %/o solution	GUSSEINOW (1965)
total saponins	Crat.	dry fruits	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	GUSSEINOW (1965)
terpentic acids	Crat.	pentagyna	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	n.i.a.	GUSSEINOW (1965)
		pentagyna						

Toxizität

Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Die Ergebnisse zur Untersuchung der letalen Dosis von Crataeguspräparationen und Crataegusinhaltsstoffen sind in Tabelle II niedergelegt.

Die letale Dosis beim Meerschweinchen wird für die Infusion der wäßrigen Zubereitung Esbericard® mit 15,25 ml/kg angegeben, die Toxizität nimmt mit der Infusionsgeschwindigkeit zu (DAWEKE und GIERTZ, 1957). Bei intravenöser Zufuhr von alkoholischem Crataegusextrakt beträgt sie 7,35 ml/kg; beim Heptaoxyflavanglykosid ca. 50 mg/kg. Sie erhöht sich auf das Doppelte, wenn der bei 50 mg/kg eintretende Atemstillstand durch künstliche Beatmung behandelt wird. Bei Flavanpolymeren wird die i. v. DL der Maus mit 160 mg/kg angegeben. Untersuchungen nach peroraler Zufuhr liegen nicht vor.

Nach BÖHM (1959) ist die Toxizität von Flavonoiden als sehr gering zu beurteilen.

Exakter zu beurteilen ist die akute Toxizität durch Ermittlung der DL₅₀ (vgl. Tab. III). Sie beträgt bei der Maus nach *intravenöser* Zufuhr für Esbericard® 35 ml/kg. Die Maus ist offenbar weniger empfindlich als das Meerschweinchen. Für Crataegutt® liegen Untersuchungen zur *peroralen* akuten Toxizität vor. Für die Maus wurden 18,5 ml/kg, für die Ratte 33,8 ml/kg ermittelt. Die DL₅₀ liegt somit ca. 500–1 000 mal höher als die beim Menschen angewandte therapeutische Dosis. Der Tod erfolgt meist durch Atemlähmung, die dem Herzstillstand vorausgeht. Die DL₅₀ der Crataegusflavone beträgt bei Ratte bzw. Maus nach i. v. bzw. i. p.

Table II
Acute toxicity of Crataegus preparations and constituents lethal dose (LD)

preparation	animals	sex	N	mode of application	LD	symptoms	period of statistical observat.	references
Esbericard ® aqueous extracts	guinea pig	n.i.	24	continuous IV drip 22,5 ml/h	31.7 ml/kg	heart rate below 15/min in the ECG	n.i.	DAWEKE and GIERTZ (1957)
	guinea pig	n.i.	10	continuous IV drip 6,2 ml/h	14.3 ml/kg	heart rate below 15/min in the ECG	n.i.	yes
	guinea pig	n.i.	20	continuous IV drip 2,3 ml/h	8.3 ml/kg	heart rate below 15/min in the ECG	n.i.	yes
Esbericard ® aqueous extracts	guinea pig	n.i.	10	continuous IV drip under anaesthesia	15.25 ml/kg	cardiac arrest	n.i.	n.i. HAHN et al. (1960)
RN 30/9	guinea pig	n.i.	10	continuous IV drip under anaesthesia	15.70 ml/kg	cardiac arrest	n.i.	n.i. HAHN et al. (1960)
alcohol. extract of Crataegus	guinea pig	n.i.	n.i.	IV mechanical respiration	7.35 ml/kg	respiratory para- lysis, bradycardia	n.i.	n.i. SEMM (1952)
	guinea pig	n.i.	n.i.	IV	12.51 ml/kg	respiratory para- lysis, bradycardia	n.i.	n.i.
Crataegus tincture	frog	n.i.	n.i.	lymphatic tissue	5.0 ml/kg	respiratory depression	n.i.	n.i. GRAHAM (1940)
alcoholic extracts	tortoise	n.i.	n.i.	IV	2.5 ml/kg	respiratory depression	n.i.	n.i.
	guinea pig	n.i.	n.i.	IV	1.5 ml/kg	respiratory depression	n.i.	n.i.

Continue table II
Acute toxicity of *Crataegus* preparations and constituents lethal dose (LD)

preparation	animals	sex	N	mode of application	LD	symptoms	period of observat. analysis	statistical references
<i>Crataegus</i> tincture	cat	n.i.	n.i.	IV	1.2 ml/kg	respiratory depression	n.i.	n.i. GRAHAM (1940)
	rabbit	n.i.	n.i.	IV	1.0 ml/kg	respiratory depression	n.i.	n.i.
	rat	n.i.	n.i.	IV	1.0 ml/kg	respiratory depression	n.i.	n.i.
	duck	♂	n.i.	IV	0.3 ml/kg	respiratory depression	n.i.	n.i.
Cardiplant® alcoholic extracts	rat	n.i.	24	IV	1.25-5.0 ml/kg	no deaths	96 hours	n.i. VENTURI (1963)
	rabbit	n.i.	8	IV	5.0 ml/kg	no deaths	96 hours	n.i.
Heptaoxy-flavanglycoside derivatives	guinea pig	n.i.	10	IV	56.8 mg/kg	apnea	about 50-80 min	n.i. HILLE et al. (1955)
	guinea pig	n.i.	10	IV	114.3 mg/kg	cardiac arrest during artificial respiration	about 100 min	n.i.
Heptaoxy-flavanglycoside Flavone	rabbit	n.i.	n.i.	IV	80-100 mg/kg	diastolic cardiac arrest	n.i.	n.i. BERSIN et al. (1955)
	guinea pig	n.i.	n.i.	IV	46.3 mg/kg	n.i.	n.i.	n.i.
Flavan-Polymers	mouse	♂	n.i.	I P	160 mg/kg	n.i.	n.i.	n.i. REWERSKI and LEWAK (1967)

Table III
Acute toxicity of Crataegus preparations and constituents (LD₅₀)

preparation	animals	sex	N	mode of applicat.	LD ₅₀	symptoms	period of observation	statistical analysis	references
aqueous extracts	mouse	equal ♂ + ♀	16	IV	35 ml/kg	systolic cardiac arrest	n.i.	statistical analysis possible	an-PFANNENSTIEL and FRIEF (1958)
Crataeguti® 2% and 10%	rat	♂	n.i.	per os	33.8 ml/kg	sedation death by apnea	death after approx. 30 min	n.i.	HIYAMA and TOSAKA (1969)
Crataeguti® 2% and 10%	mouse	♂	n.i.	per os	18.5 ml/kg	sedation death by apnea	death after approx. 30 min	n.i.	HIYAMA and TOSAKA (1969)
total extract of Crataegus leaves 20%	n.i.	n.i.	n.i.	IV	390 mg/kg	n.i.	24 h	graphically according to MILLER-TAINTER	MAGDA, unpublished data (1975)
alcoholic extracts	mouse	♂	n.i.	IV	175 mg/kg	systolic cardiac arrest	10 days	n.i.	BERSIN et al. (1955)
Heptaoxyflavonoglycoside	mouse	n.i.	n.i.	IP	1.65 g/kg	n.i.	n.i.	n.i.	MANOLOV and DALEVA (1969)
total flavonoid derivatives	mouse	n.i.	n.i.	IP	2.69 g/kg	n.i.	n.i.	n.i.	BEZRUK (1967)
Flacrasid	mouse	n.i.	n.i.	IV	2.45 g/kg	n.i.	n.i.	n.i.	
Flavone derivatives	mouse	♂	n.i.	IP	130 mg/kg	n.i.	n.i.	n.i.	REWERSKI and LEWAK (1967)
				SC	>300 mg/kg	n.i.	n.i.	n.i.	

Continue table III
Acute toxicity of Crataegus preparations and constituents (LD₅₀)

preparation	animals	sex	N	mode of applicat.	LD ₅₀	symptoms	period of observation	statistical analysis	references
fraction of monomers	rat	♀	10	IV	>600 mg/kg	n.i.	24 h	graphically according to unpublished data (1975)	MAGDA, MILLER- TAINTER
fraction of monomers	mouse	♂+♀	30	IV	680 mg/kg	n.i.	24 h		
10%		♂+♀	50	IP	2.6 g/kg	n.i.	48 h		
20%		♀	30	IV	140 mg/kg	n.i.	24 h		
concentrate of oligomers	rat	♂+♀	50	IV	130 mg/kg	n.i.	24 h		
concentrate of oligomers	mouse	♂+♀	60	IP	1450 mg/kg	n.i.	48 h		
10%		♀	40	IV	49 mg/kg	n.i.	24 h		
Oligomeric procyanidins	rat								
high degree of polymerisation									
10%	mouse	♂+♀	70	IV	57 mg/kg	n.i.	24 h		
		♂+♀	70	IP	430 mg/kg	n.i.	48 h		
		♀	50	IV	140 mg/kg	n.i.	24 h		
Oligomeric procyanidins	rat								
low degree of polymerisation									
10%	mouse	♂+♀	70	IV	95 mg/kg	n.i.	24 h		
		♂+♀	80	IP	295 mg/kg	n.i.	48 h		

Flavone derivatives

Table IV
Subchronic toxicity of Crataegus preparations and constituents

preparation	animals sex	N	mode of applicat.	dose	period of experiments	Parameter:	qualitative	quantita- tive	statistical references
Crataegus tincture	guinea pig	n.i.	10	SC	0.5 ml/100 g/die	46 days	lethality:	death between 33. and 46. day	n.i. GRAHAM (1940)
							muscle: hemorrhage gut: hemorrhage liver: central necrosis cutaneous in- central jection point: necrosis heart: no changes		
Crataegurt®	dog	n.i.	n.i.	n.i.	3 × 3 g/die	n.i.	stomach: occasional vomiting	n.i.	MÄVERS and HENSEL (1974)
Cardiplant®	rat	n.i.	12	IV	1 ml/kg daily	3 weeks	lethality:	no death	n.i. VENTURI (1963)
	rabbit	n.i.	3	IV	1 ml/kg daily	3 weeks	body weight: no changes ECG: no changes body weight: no changes ECG: no changes	n.i.	
total flavonoids	mouse	n.i.	n.i.	IP	100 mg/kg die	1 month	blood cells	no changes	n.i. MANOLOV and DALEVA (1969)
Flavone derivatives	total saponins	mouse	n.i.	20	SC	500 mg/kg	10 days	lethality:	1 animal n.i. GUSSEINOW (1965)

alcoholic extracts

Zufuhr 50 bis 2 600 mg/kg (vgl. Tabelle III).

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Zur subakuten und chronischen Toxizität liegen nur wenige Untersuchungen vor, die zudem den heutigen Anforderungen an eine toxikologische Prüfung nicht standhalten, da die Angaben ungenügend, die gemessene Anzahl von Parametern unzureichend und systematische Untersuchungen mit verschiedenen Dosen an verschiedenen Spezies nicht durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der wenigen Untersuchungen – soweit sie wegen der experimentellen Mängel überhaupt zu bewerten sind – zeigt die Tabelle IV.

Bei Crataegustinktur führte die tägliche Verabreichung von 0,5 ml/100 g beim Meerschweinchen nach 33–46 Tagen zum Tode. Bei täglicher intravenöser Verabreichung von 1 ml/kg Cardiplant® war nach 3 Wochen kein Todesfall zu beobachten. Diese Dosis führte beim Kaninchen auch nicht zu einer Änderung des Körpergewichts.

Am Herz wurden nach 33–46 Tagen Verabreichung von 0,5 ml/100 g Crataegustinktur weder makroskopisch Veränderungen beobachtet, noch fanden sich beim Cardiplant® Hinweise auf eine Herzschiädigung im EKG. Die zentralen Nekrosen in der Leber bei den Versuchen mit Crataegustinktur können auch durch den Alkohol bedingt sein. Überhaupt ist es bei solchen Versuchen problematisch, alkoholische Lösungen zu verwenden.

Eine Beurteilung der subchronischen und chronischen Toxizität ist aus dem vorliegenden tierexperimentellen Material nicht möglich.

Toxizität am Foetus

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Generationsversuche

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Kanzerogenese

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Schlußbetrachtung zur Toxizität

Einen gewissen Einblick in die Toxizität erlauben somit nur die Versuche zur akuten Toxizität. Sie ist als gering zu bezeichnen. Crataeguspräparationen und -inhaltsstoffe sind jedoch nicht indifferent. Da die Indikationsansprüche für Crataegus eine länger anhaltende Therapie bedingen, wäre es nach der eingangs erwähnten „Richtlinie des Rates der europäischen Gemeinschaften vom 20. Mai 1975“ notwendig, etwas über die chronische bzw. subchronische Toxizität zu wissen. Es muß aber auch in Rechnung gestellt werden, daß es sich bei diesen Arzneimitteln um Stoffe handelt, die seit mehr als 100 Jahren von einer großen Anzahl von Patienten eingenommen werden, ohne daß bisher über schwerwiegende Nebenwirkungen oder toxische Schäden berichtet wurde. Dies schließt freilich nicht aus, daß solche vereinzelt vorkommen und damit unentdeckt bleiben können. Da Crataeguspräparationen in erster Linie von älteren Menschen eingenommen werden, ist die Prüfung auf Toxizität am Foetus sowie die Durchführung von Generationsversuchen ohne praktische Relevanz. (wird fortgesetzt)

Adresse: Prof. Dr. H. P. T. Ammon,
Pharmazeutisches Institut,
Auf der Morgenstelle 8,
D-7400 Tübingen