

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 insbesondere unter den Gesichtspunkten

der für Crataegus und seine Präparationen erhobenen Indikationsansprüche im Bereich der Herz- und Kreislauferkrankungen zu sichten und zu bewerten. Daraus ergibt sich die Reihenfolge der Darstellung. Der Vollständigkeit halber wird aber auch auf solche Untersuchungen eingegangen, die nicht oder nur indirekt 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 ausreichend sein kann, macht sich ein Mißverhältnis zwischen Angebot und Bedarf, insbesondere bei Mehrarbeit des Herzens im Zusammenhang mit körperlicher oder emotioneller 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 Coronardilatoren 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 qualitative	quantitative	changes statisti- cally significant?	references
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 µg/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 extract of Crataegus	73	0.1 ml	increase	26 %	n.i.	JACOBI et al. (1956)
compared to: Papaverine	n.i.	50 µg	increase	about 20 %	n.i.	SCHWABE and NEU (1960)
Crataegut®	n.i.	0.15 ml	increase	50 – 100 %	n.i.	
Crataegut®	92	0.15 ml	increase	140 %	n.i.	

aqueous extracts

alcoholic extracts

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 qualitative	quantitative	changes statisti- cally significant?	references
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 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 Thermostromuhren.

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 l-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 Crataegutt® 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 vorlagen. 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 Herzaktivität 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 positiv 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 Crataegutt® 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 qualitative	quantitative	changes statistically significant	references
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 Umfange 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, Gesamtflavonoide aus Crataegus, zur Durchflußsteigerung. Lediglich bei den Crataegussäuren sind die Ergebnisse kontrovers. Während SCHIMMERT 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), DÖRNER 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 Vervierfachung

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. Mit 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 (Crataegutt®) 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 applica- tion	control	blood flow qualita- tive	period	changes statistic. significant	references
Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	30	2-4 ml	IV	n.i.	mostly increase	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)
aqueous extracts							after 5 min to 143 ml/min no change		p < 0.05	
			11	2-4 ml	IV				n.i.	
Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	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	about 20 min	n.i.	HAHN et al. (1960)
alcoholic extracts	alcoholic extract of Crataegus	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	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	dog (anesthesia)	n.i.	250 µg/kg	intra- coronary	n.i.	increase	max. 130% about 240 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)
	Crataegutt®	dog (anesthesia)	n.i.	0.3 ml/kg	IV	alcohol 20% dilu- ted with normal saline	increase	from about 35 to 55 ml/min	n.i.	KUMAKURA et al. (1967)
	electromagnetic flow meter									

Continue I table VII
Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow *in vivo*

preparation	method	animals	N	dose	mode of applica- tion	control	blood flow qualita- tive	blood flow quantita- tive	period	changes statistic. significant	references
alcoholic extracts compared to Persantin®	heat conducting sound	dog (without anaesthesia)	23	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			
								after about 10 min 55 ml/min			
Crataegut®		dog (without anaesthesia)	23	0.1 mg/kg	IV		increase	after 30 sec from 35 to 60 ml/min	> 10 min	n.i.	
								after 5 min no change			
								25-39%	about 1 h	n.i.	MÄVERS and HENSEL (1974)
Cardiplant® concentrated constituents of Crataegus	electromagnetic flow meter Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia) dog (anesthesia)	12	1 × daily 1.5-2.4 g	peroral	measure- ment of diurnal variations	increase	increase	25-28%	about 1-2 h	n.i.
								increase	about 25%	5-6 min	n.i.
								increase	n.i.	20 min	n.i.
								increase	about 75%		ANGUISSOLA (1970) 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 qualitative	period	changes statistic. significant	references
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	n.i.	n.i.	
				0.2 mg/kg	intra-coronary	50%	increase	n.i.	n.i.	
				0.3 mg/kg	intra-coronary		no change			
Heptahydroxyflavanglycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)		0.4 mg/kg	intra-coronary		no change			
				> 0.4 mg/kg	intra-coronary		decrease	n.i.	n.i.	
				0.05-0.5 mg/kg	intra-coronary	RINGER's solution	increase	1-3 min	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
			n.i.	0.2 ml/kg	n.i.	n.i.	increase 57%	n.i.	n.i.	KACZMAREK et al. (1973)
				0.2 ml/kg	n.i.		increase 25%	n.i.	n.i.	
I) 27% Hyperoside + 10.6% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anesthesia n.i.)	n.i.	0.2 ml/kg	n.i.		increase 15%	n.i.	n.i.	
II) 17.2% Hyperoside + 18.8% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anesthesia n.i.)	n.i.	0.2 ml/kg	n.i.		increase 15%	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.	

Flavone derivatives

Continue III table VII
Effect of Crataegus preparations and constituents on coronary blood flow *in vivo*

preparation	method	animals	N	dose	mode of applica- tion	control	blood flow qualita- tive	period	changes statistic. significant	references
total flavonoids	n.i.	rabbit (anes- thesia 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)
Flavone derivatives			6	3 × 20-70 mg/kg/die for 6-36 days	orally		increase in $0.2 \cdot 10^{-4}$ morning spontane- ous blood flow	n.i.	n.i.	
acid ether extract of Crataegus	Stromuhr accor- ding to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	15 and 25 mg/kg	IV	n.i.	increase + 0.22 to + $0.23 \cdot 10^{-4}$ cal/cm · sec · °C	2-5 min	n.i.	JACOBI et al. (1956)
purified triterpenic acids	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	n.i.	625 µg/ kg (dry extract)	intra- coronary	n.i.	increase max. 80 %	about 335 sec	n.i.	
unpurified 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)
			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 applica- tion	control	blood flow qualita- tive	blood flow quantita- tive	period	changes statistic. significant	references
Crataegus acids	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	9	0.1-0.5 resp. 0.5- 1.0 mg/kg	IV IV pulmona- ry vein	alcohol	no change increase no change	n.i. n.i. n.i.	n.i. n.i. n.i.	n.i. n.i. n.i.	DÖRNER and KUSCHKE (1955)
triterpenic acids	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	9	1-2 mg/kg	pulmona- ry vein	normal	minimal increase	0-18 %	3-6 min	n.i.	KUSCHKE and STRAUB (1955)
			5	2 mg/kg	IV	saline	minimal increase	0-10 %	2.5-4 min	n.i.	
for comparison: Papaverine	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	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 (anesthesia)	dog	5	1-2 mg/kg	IV		no change			n.i.	
			1-2	mg/kg	pulmona- ry vein		no change				
oleanolic acid	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	13	1-2 ml	IV	alcohol 96 %	increase	in 6 of 13	2-25 min	n.i.	SCHMERT and BLÖMER (1953)
ursolic acid	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	13	1-2 ml	IV		increase	in 9 of 13	2-25 min	n.i.	
oleanolic acid sodium salt	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	18	1-2 ml	IV		increase	in 15 of 18	10-20 min	n.i.	
ursolic acid sodium salt	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	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 Durchflußzunahme 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 l-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 Procyanidinen wurden von KUKOVETZ (1978) durchgeführt. Dabei wurden verschiedene aus Crataegus gewonnene Procyanidinchargen 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 reversiblen Hemmung.

Procyanidine bewirken unter bestimmten Bedingungen (nach Tonisierung der Streifen durch Strophanthin in Mg-freier Lösung) an Coronarstreifen des Rindes signifikante und dosisabhängige Relaxationseffekte. Ähnliche Wirkungen sind z. T. auch unter Carbachol-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 Crataegutt® 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 Herzerkrankung 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 Coronardilatatoren (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	blood pressure qualitative	period	changes statistic.	references significant
Esbericard®	Stratham-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	n.i.	BRAASCH and BIENROTH (1960)
RN 30/9	bismuth taudispule	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	from about 130/105 to about 150/120 mm Hg	> 10 min	HAHN et al. (1960)
Crataegus tincture	n.i.	spinal cat decerebrated anaesthesia	n.i.	0.25-1.0 ml/kg	IV	alcohol	decrease	n.i.	dose dependent	GRAHAM (1940)
				0.1-0.3 ml/kg	IV	pH-shifts	decrease	n.i.	n.i.	
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	KUMAKURA (1967)
				1 ml/kg	IV	n.i.	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	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 qualitative	period	changes statistic.	references
				5 ml	IV		decrease	n.i.	n.i.	
							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.	STEPKA and WINTERS (1973)
alcoholic extracts										
Heptahydroxyflavan glycoside	according to Neuhaus	dog (anesthesia)	11	5-20 mg/kg	IV	solvent propylene-glycol 50%	decrease	60%	a few min	HILLE et al. (1955)
Heptahydroxyflavan glycoside	according to Neuhaus	dog (anesthesia)	n.i.	1-12 mg/kg	IV	RINGER's solution	increase	about 10% dose dependent	5-25 min	ENGELKING and WILLIG (1958)
total flavonoids	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	n.i.	n.i.	decrease	40%	5-10 min	MANOLOV and DALEVA (1969)
Crataemon	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	IV	n.i.	decrease	25%	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 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 qualitative	period	changes statistic. significant	references
Flavone derivatives	Flavan Polymers	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	cat (anesthesia)	10	3 mg/kg	IV	n.i.	decrease	27 mm Hg	90-120 min	yes REWERSKI et al. (1971)
	Oligomeric Procyanidins	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 Crataemon® 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 Revascularisierung 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 (Esbericard®) 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 (Crataegutt®) 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, inwieweit durch Crataeguspräparationen bzw. -inhaltsstoffe Blutdrucksteigerungen, z. B. bei Erhöhung des Sympathikotonus, 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 Nitrate). 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 Heptahydroxyflavanglykosid 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 (ANGUISSOLA; 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 Crataegutt® 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 vorgeschädigtem 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	qualita- tive	blood flow quantita- tive	period	changes statistic. significant	references
Esbericard®	Rotameter	dog (anesthesia)	head: A. carotis crossed comm. blood-cir- culation)	22	0.5-2 ml	IA	n.i.	increase	from 109 to n.i. 145 ml/min no change	n.i.	n.i.	KOVACH et al. (1959)
				13	5 ml	IV						
Esbericard®	Thermo- stromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	muscle: A. fem. post. sup. skin: A. saphena kidney: A. renalis spleen: A. lienalis	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)
				n.i.	0.025-2.0 ml	IV IA		decrease decrease	n.i. n.i.	> 7.5 min > 2 min	n.i.	
				2	n.i.	IV IA		increase decrease	n.i. n.i.	n.i. n.i.	n.i.	
				n.i.	n.i.	n.i.		no change			n.i.	
Cardiplant®	general resi- stance of the vessels calcu- lated from blood pressu- re / aortic flow	dog (anesthesia)	skeletal muscle: A. fem.	6	1 Amp.	IV	n.i.	decrease of the resistance of the vessels	n.i.	> 2 min	n.i.	ANGUISSOLA (1970)
				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 qualitative	blood flow quantitative	period	changes statistic.	references
Heptahydroxyflavan-glycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	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)
				5	0.1-0.5 mg/kg	IA		decrease or no change		about 1.5-2.5 min		
				3	0.1 mg/kg	IA		decrease	n.i.	n.i.		
				3	0.1 mg/kg in higher doses	IA		increase decrease	n.i. n.i.	n.i.		
Heptahydroxyflavan-glycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	A. fem. a. A. fem. post. sup.	7	0.1 mg/kg	IA	RINGER's mostly solution increase	at 6 of 7	about 3 min	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)	
				7	0.1 mg/kg	IA		mostly decrease	n.i.	about 3 min		n.i.
				n.i.	0.01-2.0 mg/kg	IA		non-uniform	about 3 min	n.i.		
				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 qualita- tive	changes quantita- tive	statistically significant	references
Crataegutt® alcoholic extract	isolated heart accor- ding to Langendorff	guinea pig	92	0.15 ml	increase	from 190 to 223 beats/min	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
	isolated heart accor- ding to Langendorff K ⁺ -concentration 0.04 %	guinea pig	7	0.15 ml	increase	from 265 to 278 beats/min	n.i.	
Flavone derivatives Oligomeric Procyan- idins (high degree of polymerisation) Oligomeric Procyan- idins (high degree of polymerisation)	isolated heart accor- ding to Langendorff	guinea pig	6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
			7	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
			6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
			6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
			6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
			6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
fraction of monomers concentrate of oligomers	isolated heart accor- ding to Langendorff	guinea pig	6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
	KCl-concentration 0.05 %		6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	increase	8 %/o	n.i.	

Continue 1 table X
Effect of Crataegus preparations and constituents on heart rate *in vitro*

preparation	method	animals	N	dose	heart rate qualita- tive	changes quantita- tive	references
Oligomeric Procyan- idins (high degree of polymerisation)			6	0.15 ml of a 0.5 %/-solution within 4.5 min	increase	6 % n.i.	
Oligomeric Procyan- idins (high degree of polymerisation)			6	0.15 ml of a 0.5 %/-solution within 4.5 min	increase	12 % n.i.	

Flavone derivatives

Kontraktilität

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

Table XII

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

preparation	method	animals	N	dose	qualitative	contractility	changes statistically significant	references
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)
aqueous extracts			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: 1000	decrease of beat volume	55 %		
aqueous alcoholic extract of Crataegus	heart-lung preparation minute volume	guinea pig	n.i.	0.3 ml	no change		n.i.	BÖHM (1956)
Crataegut®	Langendorff heart	guinea pig	n.i.	0.15 ml	increase of amplitude of contractility	n.i.	n.i.	SCHWABE and NEU (1960)
Crataegut®	Langendorff heart	guinea pig	92	0.15 ml	increase of amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
Crataegut®	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	qualitative	contractility	changes statistically significant	references
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 µg/ml	increase of amplitude of 37-50 %	about contractility	n.i.	REWERSKI and LEWAK (1967)
fraction of monomers	Langendorff heart	guinea pig	6	n.i.	increase	7 %	n.i.	MAGDA, unpublished data (1975)
concentrate of oligomers			7	n.i.	no change of amplitude of contractility			
Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6	n.i.	increase	13 %	n.i.	
Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6	n.i.	increase	22 %	n.i.	

trope Wirkung von Crataeguspräparationen 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 Langendorff 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 Herzsystole. 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 Flavanpolymere eine Steigerung der Kontraktionsamplitude von 37–50%. Eine Zunahme der Kontraktionsamplitude beim isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff um 22% wurde bei oligomeren Procyanidinen mit niedrigem Polymerisationsgrad beobachtet.

Die in Tabelle XII aufgeführten Befunde weisen zwar mit den bereits vorne gemachten 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 Flavanpolymere auch bei Vorschädigung des Herzens zu einer Steigerung der vorher erniedrigten Kontraktilität. Allerdings sind quantitative Angaben kaum vorhanden. Lediglich von TRUNZLER und SCHULER (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 Flavongemisch, 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	qualitative	contractility	changes statistically significant	references
Esbericard®	isolated heart with tied atrium	frog	not less than 6 or more	1:80 000	isotonic beat volume: increase	up to 35 % within 15 min	n.i.	WEZLER (1958)
			not less than 6 or more	1:10 000	increase	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	500	decrease	up to 60 %		
			not less than 6 or more	100	decrease	for 19 %		
			not less than 6 or more					
aqueous alcoholic extracts	aqueous alcoholic extract of Crataegus	guinea pig	n.i.	0.2 ml	increase of the unchanged minute volume	low	n.i.	BÖHM (1956)
	heart-lung preparation 96.5 % N ₂ 3.5 % O ₂ 15 min							
	aqueous alcoholic extract of Crataegus	guinea pig	n.i.	0.13 ml	increase of the previously reduced minute volume	strong	n.i.	BÖHM (1956)
Crataegutt®	heart-lung preparation 96.5 % N ₂ 3.5 % O ₂ 25 min							
	Langendorff-heart at: K ⁺ -concentration (0.04 %)	guinea pig	7	0.15 ml	increase of the previously re-duced amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
aqueous, alcoholic extracts	Ca ²⁺ -concentration (0.08 %)							

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	qualitative contractility	contractility quantitative	changes statistically significant	references
Crataegut [®]	(0.04 %)	guinea pig	13	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
Crataegut [®]	Langendorff-heart (10 % O ₂)	guinea pig	5	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	n.i.	
alcoholic extracts								
Flavan polymers	isolated arium, methanol 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.	
Flavone derivatives								
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.	references
						qualitative	quantitative		significant	
aqueous extracts	Esbercard®	Thermostromuhr according to Rein (in Arteria pulmonalis)	dog (anesthesia)	15	2-4 ml	IV	n.i.	increase of the minute volume	n.i.	HOCKERTS and MÜLKE (1955)
	Crataegus tincture	method of Paton according to Graham	cat (anesthesia)	10	0.5 ml/kg	IV	alcohol pH-shifts	increase of the ventricular systole	n.i.	GRAHAM (1940)
alcoholic extracts	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.	SCHIMERT (1943)
					5 ml	IV		decrease of the minute volume	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.	BERSIN et al. (1955)
	Crataemon	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	IV	n.i.	increase of the amplitude of contractility	n.i.	MANOLOV (1971)

Table XV

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

preparation	method Aconitine ($\mu\text{g/kg}$)	animals	N	dose	mode of application	disorder of rhythm?	changes statistically significant	references
control	10	rabbit (anesthesia)	5		IV	arrhythmia decrease from: 5 \rightarrow 5 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
aqueous extracts								
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 extracts								
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)
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 Crataegutt® 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 Wirkungskdauer 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*