

# Planta medica

## Journal of Medicinal Plant Research

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

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

Hippokrates Verlag  
Stuttgart

Vol. 43  
November 1981

No. **3**

### Review Article

## **Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie Teil II: Pharmakodynamik<sup>1</sup>**

### **Crataegus, Toxicology and Pharmacology Part II: Pharmacodynamics<sup>1</sup>**

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 Kreislaufkrankungen 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.

---

<sup>1</sup> 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 Coronardilatatoren keine zusätzliche Dilatation hervorrufen können.

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

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

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

### Coronare Durchblutung

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

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

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

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		changes statisti- cally significant?	references
			qualitative	quantitative		
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 acid ether extract of	14	1.25 mg dry extract	increase	18 %	n.i.	JACOBI et al. (1956)

Flavone derivatives

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<sup>®</sup> 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 Kontaktilität 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<sup>®</sup> 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	blood flow quantitative	changes statistically significant	references
alcoholic extracts	Crataegutt® 0.04 %/ K <sup>+</sup> 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, scheidet 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 application	control	qualitative	blood flow quantitative	period	changes statistic. significant	references
Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	30	2-4 ml	IV	n.i.	mostly increase	35-80%	20-25 min	n.i.	HOCKERTS and MÜLKE (1955)
Esbericard®	Rotameter	dog (anesthesia)	12	0.5-1.0 ml	intra-coronary	n.i.	increase	after 1 min from 131 to 158 ml/min		p < 0.001	KOVACH et al. (1959)
			11	2-4 ml	IV		no change	after 5 min to 143 ml/min		p < 0.05	
Esbericard®	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	25-50%	n.i.	n.i.	HAHN et al. (1960)
RN 30/9	Thermostromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	25-50%	about 20 min	n.i.	HAHN et al. (1960)
alcoholic extract of Crataegus	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	0.0125 ml/kg	intra-coronary	n.i.	increase	max. 90%	about 420 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)
alcoholic extract of Crataegus compared to Theophylline	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	0.05 ml/kg	intra-coronary	n.i.	increase	max. 270%	about 600 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)
Crataegut®	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	250 µg/kg	intra-coronary	n.i.	increase	max. 130%	about 240 sec	n.i.	JACOBI et al. (1956)
	electromagnetic flow meter	dog (anesthesia)	n.i.	0.3 ml/kg	IV	alcohol 20% diluted with normal saline	increase	from about 35 to 55 ml/min	about 5 min	n.i.	KUMAKURA et al. (1967)

aqueous extracts

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

preparation	method	animals	N	dose	mode of application	control qualitative	blood flow quantitative	period	changes statistic. significant	references
compared to Persantin®	heat conducting sound	dog (without anaesthesia)	23	1.0 ml/kg	IV	increase	after about 1 min from 40 ml/min	> 10 min		
							after about 5 min			
Crataegut®	heat conducting sound	dog (without anaesthesia)	23	0.1 mg/kg	IV	increase	80 ml/min			
							after about 10 min			
alcoholic extracts	heat conducting sound	dog (without anaesthesia)	23	1 × daily 0.5-1.4 g	peroral	increase	55 ml/min	> 10 min	n.i.	
							after 30 sec from 35 to 60 ml/min			
Crataegut®	heat conducting sound	dog (without anaesthesia)	23	1 × daily 0.5-1.4 g	peroral	measure-ment of diurnal variations	25-39%	about 1 h	n.i.	MÄYERS and HENSEL (1974)
							no change			
Cardiplant®	electromagnetic flow meter	dog (anaesthesia)	6	1 Amp.	IV	increase	25-28%	about 1-2 h	n.i.	
							1.5-2.4 g			
concentrated constituents of Crataegus	Thermostromuhr according to Rein	dog (anaesthesia)	n.i.	1 ml	IV	increase	about 25%	5-6 min	n.i.	ANGUISSOLA (1970)
							2 ml	IV	increase about 75%	20 min

Continne 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%			HILLE et al. (1955)
			4	0.05 mg/kg	intra-coronary	solvent	no change			
				0.1 mg/kg	intra-coronary	Propylene glycol	increase intensive	n.i.	n.i.	
				0.2 mg/kg	intra-coronary	50%	increase lower	n.i.	n.i.	
				0.3 mg/kg	intra-coronary		no change			
				0.4 mg/kg	intra-coronary		no change			
				> 0.4 mg/kg	intra-coronary		decrease dose dependent	n.i.	n.i.	
Heptahydroxyflavanglycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	0.05-0.5 mg/kg	intra-coronary	RINGER's solution	increase n.i.	1-3 min	n.i.	ENGELING and WILLIG (1958)
I) 27% Hyperoside + 10.6% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anaesthesia n.i.)	n.i.	0.2 ml/kg	n.i.		increase 57%	n.i.	n.i.	KACZMAREK et al. (1973)
II) 17,2% Hyperoside + 18,8% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anaesthesia n.i.)	n.i.	0.2 ml/kg	n.i.		increase 25%	n.i.	n.i.	
III) 8% Hyperoside + 20,4% Vitexinrhamnoside	according to Kaverina	cat (anaesthesia 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	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		according to HENSEL	6	3 × 20-70 mg/kg/die for 6-36 days	orally		increase in morning spontane- ous blood flow	n.i.	n.i.	
Triterpenic acids		cat	n.i.	15 and 25 mg/kg	IV		increase + 0.22 to + 0.23 · 10 <sup>-4</sup> cal/cm · sec · °C	2-5 min	n.i.	JACOBI et al. (1956)
acid ether extract of Crataegus	Stromuhr accor- ding to Oberdorf	dog (anesthesia)	n.i.	625 µg/ kg (dry extract)	intra- coronary	n.i.	increase max. 80 %	about 335 sec	n.i.	
purified triterpenic acids	Thermstromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	7	1-2 ml	IV	alcohol 96 %	increase in 5 of 7	30 min	n.i.	SCHIMERT and BLÖMER (1953)
unpurified triterpenic acids	Thermstromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	17	n.i.	IV	alcohol 96 %	increase in 9 of 17	50 min	n.i.	SCHIMERT and BLÖMER (1953)

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

preparation	method	animals	N	dose	mode of application	control	blood flow qualitative	blood flow quantitative	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	alcohol	no change	n.i.	n.i.	n.i.	DÖRNER and KUSCHKE (1955)
triterpenic acids	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	9	1-2 mg/kg	pulmonary vein	normal	minimal increase	0-18%	3-6 min	n.i.	KUSCHKE and STRAUB (1955)
	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	5	2 mg/kg	IV	saline	minimal increase	0-10%	2.5-4 min	n.i.	KUSCHKE and STRAUB (1955)
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.	
	Thermostromuhr according to Rein (anesthesia)	dog	1-2	1-2 mg/kg	pulmonary 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)
	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.	
	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)

Triterpenic acids

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 reversibler 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	bloodpressure qualitative	period	changes statistic.	references
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 tauchspule	dog (anesthesia)	n.i.	1.6 ml/kg	IV	n.i.	increase	from about 130/105 to about 150/120 mm Hg	n.i.	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%	n.i.	ANGUISSOLA (1970)
concentrated constituents of Crataegus	bloody n.i.	dog (anesthesia)	n.i.	1 ml	IV	n.i.	no change		n.i.	SCHIMERT (1943)
				2 ml	IV	n.i.	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.	
extracts of Crataegus	n.i.	dog (anesthesia)	n.i.	n.i.	IV	n.i.	decrease	n.i.	n.i.	STEPKA and WINTERS (1973)
alcoholic extracts							from about 160 to about 140 mm Hg occurring in 60%	n.i.	n.i.	
							between 0 and 50 mm Hg dependent on plant species	n.i.	n.i.	
Heptahydroxyflavan glycoside	according to Neuhaus	dog (anesthesia)	11	5-20 mg/kg	IV	solvent propylfene-glycol 50%	decrease	a few min	n.i.	HILLE et al. (1955)
Heptahydroxyflavan glycoside	according to Neuhaus	dog (anesthesia)	n.i.	1-12 mg/kg	IV	RINGER's solution	increase	5-25 min	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
total flavonoids	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	n.i.	n.i.	decrease	dose dependent	n.i.	MANOLOV and DALEVA (1969)
Crataemon	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	IV	n.i.	decrease	5-10 min	n.i.	MANOLOV (1971)
Crataemon	electric manometer	cat (anesthesia)	n.i.	40 mg	IA	n.i.	decrease	2-5 min	significant change	PETROV et al. (1974)
							30-70% compared to control	2-5 min	significant change	

*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.	references
Flavan Polymers	n.i.	cat (anesthesia)	25	1-5 mg/kg	IV	n.i.	decrease 8-28 mm Hg	3-4 hours	n.i.	REWERSKI and LEWAK (1967)
Oligomeric Procyanidins	Ludwig-Manometer	cat (anesthesia)	10	3 mg/kg	IV	n.i.	decrease 27 mm Hg	90-120 min	yes	REWERSKI et al. (1971)
Oligomeric Procyanidins	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	15 and 20 mg/kg	IV	RINGER's solution	decrease 8 mm Hg increase 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 Sympathikustonus, 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	qualitative	blood flow quantitative	period	changes statistic. significant	references
Esbericard®	Rotameter	dog (anesthesia)	head: A. carotis comm.	22	0.5-2 ml	IA	n.i.	increase	from 109 to 145 ml/min	to n.i.	n.i.	KOVACH et al. (1959)
			blood-circulation)	13	5 ml	IV			no change			
Esbericard®	Thermomstromuhr according to Rein	dog (anesthesia)	muscle: A. fem. post. sup.	148	0.025-2.0 ml	IV IA	RINGER's solution	increase	in 123 of 148 cases	5-6 min 1 min	n.i.	BRAASCH and BIENROTH (1960)
			skin: A. saphena	n.i.	0.025-2.0 ml	IV IA		decrease	n.i.	> 7.5 min	n.i.	
			kidney: A. renalis	2	n.i.	IV IA		increase	n.i.	n.i.	n.i.	
			spleen: A. lienalis	n.i.	n.i.	n.i.		decrease	n.i.	> 2 min	n.i.	
Cardiplant®	general resistance of the vessels calculated from blood pressure / aortic flow	dog (anesthesia)	n.i.	6	1 Amp.	IV	n.i.	decrease of the resistance of the vessels	n.i.	> 2 min	n.i.	ANGUISSOLA (1970)
	concentrated constituents of Crataegus according to Rein	dog (anesthesia)	muscle: A. fem.	n.i.	1 ml	IV	n.i.	no change (no effect on heart rate and blood pressure, see table X and XIII)			n.i.	SCHIMMERT (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	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%	n.i.	1-1.5 min	n.i.	HILLE et al. (1955)
Flavone derivatives	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	A. fem. a. A. renalis	3	0.1 mg/kg in higher doses	IA	RANGER's mostly solution	n.i.	about 3 min	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
Heptahydroxyflavan-glycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	A. fem. a. A. renalis	7	0.1 mg/kg	IA	RANGER's mostly solution	n.i.	at 6 of 7	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
Heptahydroxyflavan-glycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	A. fem. a. A. renalis	7	0.1 mg/kg	IA	RANGER's mostly solution	n.i.	at 6 of 7	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
Heptahydroxyflavan-glycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	A. fem. a. A. renalis	7	0.1 mg/kg	IA	RANGER's mostly solution	n.i.	at 6 of 7	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
Heptahydroxyflavan-glycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	A. fem. a. A. renalis	7	0.1 mg/kg	IA	RANGER's mostly solution	n.i.	at 6 of 7	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)
Heptahydroxyflavan-glycoside	Stromuhr according to Oberdorf	dog (anesthesia)	A. fem. a. A. renalis	7	0.1 mg/kg	IA	RANGER's mostly solution	n.i.	at 6 of 7	n.i.	ENGELKING and WILLIG (1958)

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

preparation	method	animals	N	dose	heart rate qualitative	changes quantitative	statistically significant	references
Crataegurt® 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 <sup>+</sup> -concentration 0.04 %	guinea pig	7	0.15 ml	increase	from 265 to 278 beats/min	n.i.	
fraction of monomers	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)
concentrate of oligomers			7	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
Oligomeric Procyan- idins (high degree of polymerisation)			6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
Oligomeric Procyan- idins (high degree of polymerisation)			6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	no change		n.i.	
fraction of monomers	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)
concentrate of oligomers	KCl-concentration 0.05 %/o		6	0.15 ml of a 0.5 %/o-solution within 4.5 min	increase	8 %/o	n.i.	

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

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

### 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 Meerschweinchenherz 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 of Crataegus	guinea pig (anesthesia)	20	2.15 ml/g	IV	decrease	n.i.	n.i.	n.i.	SEMM (1952)
	cat (anesthesia)	10	0.5 ml/kg	IV	decrease	about 15 %	n.i.	n.i.	GRAHAM (1940)
	dog (anesthesia)	n.i.	1 ml 2 ml 5 ml	IV IV IV	n.i. decrease decrease	no change from 152 to 124 from 150 to 110	about 90 min n.i.	n.i.	SCHIMERT (1943)
Flavone derivative	cat (anesthesia)	n.i.	40 mg 200-300 mg	IA IV	n.i.	no change no change		not significant not significant	PETROV et al. (1974)

Table XII

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

preparation	method	animals	N	dose	qualitative changes	contractility quantitative	changes statistically significant	references
aqueous extract of Crataegus	Langendorff heart	guinea pig	18	524 µg/ 0.5 ml heart	increase of amplitude of heart 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	1:1 000	decrease of beat volume	55%		
aqueous alcoholic extract of Crataegus	heart-lung preparation	guinea pig	n.i.	0.3 ml	no change		n.i.	BÖHM (1956)
Crataegutt®	Langendorff heart	guinea pig	n.i.	0.15 ml	increase of amplitude of contractility	n.i.	n.i.	SCHWABE and NEU (1960)
Crataegutt®	Langendorff heart	guinea pig	92	0.15 ml	increase of amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
aqueous, alcoholic extract	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	references
						quantitative	statistically	
							significant	
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 contractility	about 37-50 %	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 Procyan- idins (high degree of polymerisation)			6	n.i.	increase	13 %	n.i.	
Oligomeric Procyan- idins (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 Herzsysteme. 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	references
						quantitative	statistically significant	
Esbericard®	isolated heart with frog 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	1: 500	decrease	up to 60%		
			not less than 6 or more	1: 100	decrease	for 19%		
aqueous extracts	heart-lung extract of Crataegus preparation 96.5% N <sub>2</sub> 3.5% O <sub>2</sub> 15 min	guinea pig	n.i.	0.2 ml	increase of the unchanged minute volume	low	n.i.	BÖHM (1956)
		guinea pig	n.i.	0.13 ml	increase of the previously reduced minute volume	strong	n.i.	BÖHM (1956)
aqueous, alcoholic extracts	Langendorff-heart at: K <sup>+</sup> -concentration (0.04%) Ca <sup>2+</sup> -concentration (0.08%)	guinea pig	7	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)

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

preparation	method	animals	N	dose	qualitative contractility	changes statistically significant	references
Crataegut <sup>®</sup> alcoholic extracts	(0.04 %)	guinea pig	13	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	TRUNZLER and SCHULER (1962)
Crataegut <sup>®</sup> alcoholic extracts	Langendorff-heart (10 % O <sub>2</sub> )	guinea pig	5	0.15 ml	increase of the previously reduced amplitude of contractility	n.i.	n.i.
Flavan polymers	isolated arrium, 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	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.
concentrate of oligomers			6		increase of the reduced amplitude of contractility	20 %	n.i.
Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6		decrease of the already reduced amplitude of contractility	4 %	n.i.
Oligomeric Procyanidins (high degree of polymerisation)			6		decrease of the already reduced amplitude of contractility	29 %	n.i.
Flavone derivatives							MAGDA, unpublished data (1975)

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

preparation	method	animals	N	dose	mode of control applicat.	contractility qualitative	quantitative	period	changes statistic. significant	references	
aqueous extracts	Esbercard®	Thermostromuhr according to Rein (in Arteria pulmonalis)	dog (anesthesia)	15	2-4 ml	IV	n.i.	increase of the minute volume	low	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	100%	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.	n.i.	SCHIMERT (1943)
					5 ml	IV		decrease of the minute volume	n.i.	n.i.	
Flavone derivatives	Heptaoxyflavane glycoside	pressure in right atrium	dog (anesthesia)	n.i.	0.5-15.0 mg/kg	IV	n.i.	increase	n.i.	n.i.	BERLIN et al. (1955)
	Crataemon	n.i.	cat (anesthesia)	n.i.	10 mg/kg	IV	n.i.	increase of the amplitude of contractility	20%	n.i.	MANOLOV (1971)

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

preparation	method Aconitine ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	animals	N	dose	mode of application	disorder of rhythm?	changes statistically significant	references
control	10	rabbit (anesthesia)	5		IV	arrhythmia decrease from: 5 $\rightarrow$ 5 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
aqueous extract of Crataegus (bark)	53	rabbit (anesthesia)	8	375 mg	IV	8 $\rightarrow$ 3 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
aqueous extract of Crataegus (leaves)	35	rabbit (anesthesia)	6	300 mg	IV	6 $\rightarrow$ 3 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
alcoholic extract of Crataegus	3-5	rabbit (anesthesia)	24	0.15-0.25 ml/kg	n.i.	antiarrhythmical	n.i.	GUSSEINOW (1966)
control	10	rabbit (anesthesia)	5		IV	arrhythmia decrease from: 5 $\rightarrow$ 5 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
alcoholic extract of Crataegus (bark)	60	rabbit (anesthesia)	6	340 mg	IV	6 $\rightarrow$ 2 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
alcoholic extract of Crataegus (leaves)	35	rabbit (anesthesia)	2	600 mg	IV	2 $\rightarrow$ 2 animals	n.i.	THOMPSON et al. (1974)
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 Wirkungsdauer und perorale Wirkung nichts ausgesagt werden, die antiarrhythmische Wirkung trat nicht in jedem Falle auf.

(wird fortgesetzt)

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