

# HMPPA- MONOGRAPHIEN

Pflanzliche Naturstoffe im Profil – hier in der ÖAZ und online als digitale Fortbildung auf [elearning.apoverlag.at](http://elearning.apoverlag.at). In dieser Rubrik geben wir in Zusammenarbeit mit der Herbal Medicinal Products Platform Austria (HMPPA) einen Überblick über Wirkung und Anwendung von Arzneipflanzen.



Mag. pharm. Arnold Achmüller  
Autor & Apotheker aus Wien



#### Co-Autoren

Univ.-Prof. Dr. Dr.h.c. Rudolf Bauer  
emer.o.Univ.-Prof. DI Dr. Chlodwig Franz  
Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Dr.h.c. Brigitte Kopp  
Univ.-Prof. Mag. Dr. Hermann Stuppner

## AESCULUS HIPPOCASTANUM

# Rosskastanie

Die Rosskastanie bereichert schon seit mehr als einem Jahrhundert den pflanzlichen Arzneischatz Europas. Aufgrund der vorliegenden klinischen Studien verlieh das HMPC einem bestimmten Extrakt sogar den Status einer medizinisch anerkannten Anwendung („well-established use“).

Die Rosskastanie (*Aesculus hippocastanum* L.) gehört zur Familie der Sapindaceae (Seifenbaumgewächse). Nachdem sie sich in der letzten Eiszeit auf die Mittelgebirge Griechenlands, Mazedoniens und Albaniens zurückgezogen hatte, war sie bis ins 16. Jahrhundert vor allem auf dem Balkan und in Vorderasien verbreitet. Sie gelangte erst durch die Feldzüge der Osmanen, die die Samen als Pferdefutter verwendeten, nach Mitteleuropa zurück. Der Botaniker Carolus Clusius pflanzte die Rosskastanie erstmals 1576 in Wien an, nachdem er die Samen aus dem damaligen Konstantinopel erhalten hatte.<sup>1</sup> Durch ihre gute Schattenwirkung wurde sie in den folgenden Jahrhunderten in ganz Mitteleuropa ein beliebter Park- und Alleebaum. In der Folge verwilderte die Rosskastanie und kommt heute sehr verbreitet in den Laubwäldern Europas bis nach England und Skandinavien vor. Die Rotblühende Rosskastanie (*Aesculus x carnea* Zeyh.) ist ein Hybrid aus *A. hippocastanum* mit der aus Nordamerika stammenden *A. pavia* L.. Ihre Samen werden nicht arzneilich genutzt.

Das Artepithon *hippocastanum* leitet sich von *hippos* (gr = Pferd) und *kastanum* (gr = Kastanie) ab und bezieht sich auf die der Edelkastanie ähnlichen Samen und die

Verwendung als Pferdefutter, wobei es auch Angaben gibt, dass sie bei Pferden auch als Arzneimittel gegen Dämpfigkeit und Husten verwendet wurden.

Die medizinische Anwendung von Auszügen aus Rosskastaniensamen als Venentonica lässt sich in Europa bis Anfang des 20. Jahrhunderts zurückverfolgen.<sup>2</sup> Seit 1968 werden Rosskastaniensamenextrakte auch zur Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz eingesetzt.

#### ARZNEILICH VERWENDETE DROGE

Im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) werden die Rosskastaniensamen (*Hippocastani semen*) als die ganzen oder zerkleinerten und getrockneten Samen von *Aesculus hippocastanum* L. definiert. Bezogen auf die getrocknete Droge müssen diese mindestens 1,5% Triterpenglykoside, berechnet als Protoaescigenin, enthalten, wobei der Gehalt neuerdings mittels HPLC-Analyse bestimmt wird. Daher sind auch die früheren Gehaltsangaben, welche mit der photometrischen Methode ermittelt wurden, nicht mehr vergleichbar.

Zudem findet sich im Europäischen Arzneibuch eine detaillierte Qualitätsbeschreibung zu einem eingestellten

Roskastanientrockenextrakt (*Hippocastani extractum siccum normatum*). Man gewinnt diesen durch einen wässrig-alkoholischen Auszug (40 bis 80% V/V) aus den Roskastanienkernen und dem Samenschrot. Laut Definition sollte der Auszug zwischen 6,5% und 10,0% Triterpenglykoside, berechnet als Protoaescigenin, enthalten.

Als Nebenprodukt der Aescingewinnung kann aus dem wässrigen Rückstand noch eine flavonoidreiche Fraktion vorwiegend aus Quercetin- und Kaempferolglykosiden gewonnen werden, welche eine antimikrobielle und vor allem antioxidative Wirkung besitzt.<sup>3</sup>

Neben den Samen wird auch die Roskastanienrinde medizinisch verwendet. Auch wenn sie in Österreich wenig gebräuchlich ist, findet man daraus hergestellte Phytopharmaka in Ländern wie Polen, Frankreich und Spanien hauptsächlich zur Anwendung bei venösen Erkrankungen und Hämorrhoiden.

## INHALTSSTOFFE UND PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGEN

Roskastaniensamen enthalten 3 bis 10% eines komplexen Gemisches aus Triterpensaponinen, das als „Aescin“ bezeichnet wird. Den Hauptanteil macht mit ca. 40%  $\beta$ -Aescin aus, welches wiederum ein Gemisch darstellt. Die Arbeitsgruppe von Yoshikawa konnte bisher 9 Aescine (Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, V, VI) und drei Isoaescine (Ia, Ib, V) in ihrer Struktur aufklären.<sup>4</sup> Die Aglyka der  $\beta$ -Aescine sind Diester von Protoaescigenin und Barringtonenol C, welche zusätzlich über die Hydroxylgruppe am C-3 mit einem verzweigten Trisaccharid verknüpft sind. Durch spontane Wanderung der Acetylgruppe vom C-22 zum C-28 entsteht aus  $\beta$ -Aescin Kryptoaescin, welches im Gegensatz zu  $\beta$ -Aescin hämolytisch inaktiv und gut wasserlöslich ist. Eine früher als  $\beta$ -Aescin bezeichnete Substanz ist ein Gemisch aus den C-22 und C-28-Acetat.

Zusätzlich finden sich in den Samen auch Flavonoide (u.a. Rutosid), Cumarine (u.a. Aesculin), Gerbstoffe, Sterole, wenig ätherisches Öl und Stärke.

Die Roskastanienrinde enthält als mögliche Wirksubstanzen ebenfalls Triterpensaponine sowie Cumarine.<sup>5</sup>

Es gibt bereits ein umfangreiches Datenmaterial zu pharmakodynamischen Effekten der auf Aescin standardisierten Extrakte aus den Samen der Roskastanie (eingestellter Roskastaniensamen-Trockenextrakt) oder isolierten Aescin. Bisher wurden *in vitro* und in Tierversuchen antiphlogistische, ödemprotektive, venentonisierende und gefäßabdichtende Effekte nachgewiesen.

Die antiphlogistische und ödemprotektive Wirkung wurde in präklinischen Untersuchungen bereits in den 1970er-Jahren nachgewiesen.<sup>6</sup> Aescin dürfte durch eine Vielzahl von Mechanismen Wirkungen hervorrufen. Es induziert die endotheliale Stickoxidsynthese, indem es Endothelzellen für Calciumionen durchlässiger macht und induziert auch die Freisetzung von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ .<sup>7,8</sup>

Aescin scheint lysosomale Enzyme wie die Hyaluronidase zu inhibieren, wodurch Hyaluronsäure im Proteogly-



Roskastaniensamenextrakte können sowohl äußerlich als auch innerlich verwendet werden.

kanverbund und Hauptbestandteil der extravaskulären Matrix nicht abgebaut wird.<sup>9</sup> Dadurch werden die Gefäßwand wieder abgedichtet und der Austritt von Flüssigkeit in das umliegende Gewebe verhindert sowie das Abfließen von Wassereinlagerungen im Gewebe beschleunigt (antiexsudative und ödemprotektive Wirkung).

An mehreren isolierten Venen unterschiedlicher Spezies zeigten sowohl der Extrakt als auch Aescin kontrahierende und somit venentonisierende Effekte. Diese sind vergleichbar mit der Wirkung von Dihydroergotamin und Serotonin und signifikant stärker als jene von Vasopressin.<sup>10</sup>

Zusätzlich legen Untersuchungsergebnisse auch schützende Effekte gegenüber der Entstehung von Magenulcera nahe. So zeigte Aescin nach peroraler Applikation an Mäusen schützende Wirkungen bei durch Indometacin ausgelösten Ulcera.<sup>11</sup>

Auch Extrakte aus der Roskastanienrinde zeigen in den wenigen vorhandenen präklinischen Daten venentonisierende Effekte.<sup>12</sup>

## KLINISCHE STUDIEN

Kleinere klinische Studien stützen den postulierten Wirkmechanismus, wonach katalytische Enzyme in der Gefäßwand gehemmt werden und dadurch gefäßstützende Proteoglykane erhalten bleiben. So beschrieben Enghofer et al. bereits 1984, dass mit der zwölfägigen Verabreichung eines Roskastanienextraktes diverse Enzyme gehemmt wurden, deren Serumwerte gerade bei Krampfadern (Varikosis) erhöht sind.<sup>13</sup> In den letzten Jahren entstanden zahlreiche weitere Studien, welche die Wirksamkeit belegen und in diversen Metaanalysen und Systematischen Reviews zusammengefasst wurden. Die Cochrane Collaboration führte bereits 2002 einen systematischen Review zur Anwendung der Roskastaniensamen durch. Dieser wurde mehrmals aktualisiert, zuletzt durch Pittler und Ernst (2012). Im aktuellen Cochrane Review wurden 17 Studien mit insgesamt 1.443 Patienten zusammengefasst. In diesen Studien wurden Roskastanienextrakte mit Placebo und anderen Standardtherapien bei Patienten mit chro- →



Der Botaniker Carolus Clusius pflanzte die Rosskastanie 1576 in Wien an, nachdem er die Samen aus dem damaligen Konstantinopel erhalten hatte.

→ nisch venöser Insuffizienz (CVI) verglichen. Dabei zeigte sich in allen Studien eine Verbesserung der im Zusammenhang mit der CVI stehenden Symptome, wie Schmerzen, Ödeme und Juckreiz. Zudem waren die Präparate gut verträglich.<sup>14</sup>

Die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bewies sich auch in einer Metaanalyse von Siebert et al. (2002), die auch drei Beobachtungsstudien mit 10.725 Patienten inkludierte.<sup>15</sup> In einer Metaanalyse von Tiffany et al. (2002) zeigte sich für Rosskastanienextrakt überdies die Gleichwertigkeit der Behandlungsergebnisse im Vergleich zu Kompressionsstrümpfen und oral einzunehmendem Oxerutin.<sup>16</sup>

Bis heute ist nicht geklärt, ob ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen retardierten und unretardierten Extrakten besteht. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Aescin scheint nach derzeitigem Stand eine Retardierung keinen Vorteil zu bringen.<sup>17</sup>

Zu Extrakten aus Rosskastanienrinde sind bisher keine klinischen Studien verfügbar.

## WISSENSCHAFTLICH BEWERTETE ANWENDUNGEN

Die verschiedenen Extrakte wurden vom HMPC unterschiedlich bewertet. Das HMPC sieht in der innerlichen Anwendung der Rosskastanienrinde in Form des standardisierten Trockenextraktes mit 6,5 bis 10% Triterpenglykosiden, berechnet als Protoaescigenin (wässrig-ethanolischer Auszug, 40–80% V/V), eine medizinisch anerkannte („well-established use“) Indikation. Sinnvoll ist hierbei die Anwendung zur innerlichen Behandlung der chronisch venösen

Insuffizienz mit den typischen Symptomen: schwere und geschwollene Beine, Juckreiz, Krampfadern, Schmerzen, Muskelspannungen und Wadenkrämpfe.

Andere Trocken- oder Flüssigextrakte für die innere und äußere Anwendung wurden vom HMPC als traditionelle pflanzliche Arzneimittel („traditional use“) eingestuft. Bei schweren Beinen im Zusammenhang mit leichten Durchblutungsstörungen in den Beinvenen ist hierbei die innere Anwendung sinnvoll. Bei der äußeren Anwendung sieht das HMPC halb feste Zubereitungen aus dem Trocken- oder Flüssigextrakt ebenfalls im Rahmen einer traditionellen Anwendung sinnvoll bei Prellungen, Hämatomen und lokalen Ödemen.

Aufgrund der nachgewiesenen langjährigen Anwendung zur Linderung von Schweregefühlen in den Beinen infolge einer leichten venösen Durchblutungsstörung und zur Linderung von Brennen und Jucken bei Hämorrhoiden hat das HMPC auch Extrakte aus der Rosskastanienrinde innerlich als traditionelle pflanzliche Arzneimittel („traditional use“) eingestuft.

## ANWENDUNGEN IN DER VOLKSMEDIZIN

Die Rosskastanienrinde wird in der Volksmedizin wegen nachgesagten adstringierenden Effekten bei Durchfall verwendet. Seit dem 18. Jahrhundert kennt man die Rinde auch als Fiebermittel und Tonikum. Diese Anwendungen konnten bisher vom HMPC nicht positiv bewertet werden.

## TYPISCHE ZUBEREITUNGEN, TAGES- DOSIERUNG UND ANWENDUNGSDAUER

Roskastaniensamenextrakte können sowohl äußerlich als auch innerlich verwendet werden. Man findet diese dementsprechend in einer Vielzahl an Tabletten/Kapseln, Tinkturen und halbfesten Zubereitungen wie Salben und Gelen. Um eine optimale Wirksamkeit zu garantieren, sollten nur auf Triterpensaponine (Aescin) standardisierte Flüssig- oder Trockenextrakte zur Anwendung kommen. Die Zubereitung eines Tees ist nicht gebräuchlich und auch nicht sinnvoll.

In den letzten Jahren hat sich durch ein geändertes Bestimmungsverfahren des Aescingehaltes die empfohlene Tagesdosierung geändert. Während man das Aescin früher photometrisch bestimmte, lag der Richtwert bei 100 mg. Die heute übliche Berechnung als Protoaescigenin nach der neuen HPLC-Methode entspricht 50 bis 60 mg Aescin.

Die Anwendung von Rosskastanienrinde ist hierzulande wenig gebräuchlich. Man findet ein daraus hergestelltes Extrakt beispielsweise als Zusatz in Hämorrhoidalzäpfchen. Die Zubereitung als Tee ist nicht empfehlenswert.

Bei der Behandlung der CVI sollte die Anwendung mindestens vier Wochen erfolgen. Eine langfristige Anwendung ist möglich, laut Einschätzung des HMPC sollte dies allerdings nur unter Einbeziehung eines Arztes erfolgen.

Bestehen die Symptome bei der Behandlung von schweren Beinen infolge einer Durchblutungsstörung trotz Anwendung länger als zwei Wochen, sollte ein Arzt konsultiert werden. Bei der äußeren Anwendung bei Prellungen und Hämatomen sollte bei keiner Besserung bereits nach fünf Tagen ein Arzt aufgesucht werden.

## KINDER, SCHWANGERE UND STILLENDE

Aufgrund fehlender Daten für Kinder und Jugendliche wird seitens des HMPC Rosskastanie zur äußerlichen Behandlung von Prellungen und Hämatomen erst ab 12 Jahren empfohlen, die innerliche Anwendung aus demselben Grund sogar erst ab 18 Jahren. Auch für die Anwendung bei Schwangeren und Stillenden liegen bis dato keine Daten vor, weshalb derzeit eine entsprechende Anwendung ebenfalls nicht empfohlen wird.

## WECHSEL- UND NEBENWIRKUNGEN (RISIKEN)

Sowohl in der oben zitierten Metaanalyse aus 17 verschiedenen Studien und der Beobachtungsstudie mit

Roskastanienrinde wird hierzulande selten angewendet. Man findet ein daraus hergestelltes Extrakt beispielsweise als Zusatz in Hämorrhoidalzäpfchen. Die Zubereitung als Tee ist nicht empfehlenswert.



mehr als 10.000 Patienten führte die Einnahme von Rosskastanie nur zu milden Nebenwirkungen. Bei der innerlichen Anwendung können in Einzelfällen Verdauungsbeschwerden wie Übelkeit und Magenschmerzen sowie Kopfschmerzen, Schwindel, Juckreiz und allergische Reaktionen auftreten. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aber nicht genau definieren.

Bei der äußeren Anwendung können Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Juckreiz und Erytheme auftreten. Zubereitungen für die äußerliche Anwendung sollten nur auf intakter Haut sowie nicht in der Nähe der Augen oder Schleimhäute verwendet werden.

Die frühere Behauptung, wonach Aescin die Wirksamkeit von Antikoagulantien verstärken kann<sup>5</sup>, konnte bisher mit keinem dokumentierten Fall in Verbindung gebracht werden. Falls sich die Symptome trotz Behandlung verschlechtern oder bei einer Entzündung der Haut, Thrombophlebitis, einer Verhärtung der Unterhaut, starken Schmerzen, Geschwüren, plötzlicher Schwellung von einem oder beiden Beinen sowie Herz- oder Niereninsuffizienz sollte ein Arzt konsultiert werden.

## KONTRAINDIKATION

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber einer in Rosskastanie enthaltenen Substanz sollte von einer Anwendung abgesehen werden.

## QUELLEN

- 1 Eisel M. G., Schröder R. (1977): Laubgehölze. 1. Auflage. Neumann Verlag, Melsungen
- 2 Bombardelli et al: *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia*. 1996; 67(6):483-511.
- 3 Oleszek, W.: Method for obtaining flavonoids from river chestnuts. Patent AT 505518 (2010)
- 4 Yoshikawa et al.: Bioactive Saponins and Glycosides. XII. Horse Chestnut. (2): Structures of Escins IIIb, IV, V, and VI and Isoescins Ia, Ib, and V, Acylated Polyhydroxyoleanene Triterpene Oligoglycosides, From the Seeds of Horse Chestnut Tree (*Aesculus Hippocastanum* L., Hippocastanaceae). *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1998 Nov; 46(11):1764-9.
- 5 Blaschek W., Hänsel R., Keller K., Reichling J., Rimpler H., Schneider G. (1992): *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Drogen A-D. Vol 4. 5th ed. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg

Weitere Literatur beim Autor