

# 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. DDr.h.c. Rudolf Bauer  
em.o.Univ.-Prof. DI Dr. Chlodwig Franz  
Assoc. Prof. Dr. Christian W. Gruber  
Univ.-Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. Dr.h.c. Brigitte Kopp  
Univ.-Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. Hermann Stuppner

## CRATAEGUS MONOGYNA & LAEVIGATA

# Weißdorn

Weißdorn wird traditionell zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Beschwerden verwendet. Aktuelle Forschungsergebnisse bestätigen seine Wirksamkeit in der Verbesserung der Herzfunktion. Neuere Untersuchungen zeigen zudem, dass Weißdorn-extrakte positive Effekte auf die Reduktion von Blutfettwerten haben könnten.

Der Weißdorn (*Crataegus ssp.*) gehört zur Familie der Rosaceae (Rosengewächse) und stammt ursprünglich aus Europa und den Gebieten rund um das Mittelmeer. Heute ist er in allen gemäßigten Klimazonen der Nordhalbkugel zu finden. Der Weißdorn wächst als Strauch durchschnittlich bis zu 6 Meter oder als kleiner Baum bis zu 12 Meter hoch.

Von den weltweit etwa 200 verschiedenen Weißdornarten werden vor allem zwei Arten medizinisch verwendet: der Eingriffelige und der Zweigriffelige Weißdorn. Das Bestimmen von Weißdornarten ist herausfordernd, da es viele Arten, Hybride und Sippen gibt und die Merkmale variieren können. Grundsätzlich lassen sich der Eingriffelige und der Zweigriffelige Weißdorn anhand ihrer Blüten, Früchte und Blätter unterscheiden. Der Eingriffelige Weißdorn hat eine Blüte mit einem Griffel und eine Frucht mit einem Steinkern, während der Zweigriffelige Weißdorn Blüten mit 2 bis 3 Griffel und Früchte mit 2 bis 3 Steinkernen besitzt. Die Anzahl der Griffel oder Steinkerne sollte an mehreren Blüten oder Früchten überprüft werden, da bei Hybriden beide Versionen am selben Strauch auftreten können. Die Blätter des Eingriffeligen Weißdorns sind zudem tiefer eingeschnitten und haben meist glatte Ränder, während die Blätter des Zweigriffeligen Weißdorns weniger stark gelappt sind und oft

stumpf gesägt oder gezähnt sind. Die weißen Blüten bilden Trauben, die nach der Befruchtung zu leuchtend roten Steinfrüchten reifen.

In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts setzte ein irischer Arzt namens Green den Weißdorn erfolgreich zur Behandlung verschiedener Herzleiden ein. Erst nach seinem Tod im Jahr 1894 wurde diese Verwendung bekannt und verbreitete sich darauf in medizinischen Fachkreisen. In Lothringen war Weißdorn laut Madaus aber schon lange vorher ein gebräuchliches Mittel gegen Herzklopfen und Schlaflosigkeit.

Neben den Blättern und Blüten wurden in der Vergangenheit auch die Früchte medizinisch verwendet. Eine Monographie der Früchte ist in der Ph.Eur. angeführt. Letztere erhielten von der Kommission E in Deutschland eine Nullmonographie, da keine Wirksamkeitsbelege vorlagen. Auch das HMPC hat bisher die Früchte nicht berücksichtigt.

Die Droge stammt vorwiegend aus ost- und südosteuropäischen Ländern. Sie sollte wegen der Gefahr des Pilzbefalls mit Feuerbrand nicht kultiviert werden.

#### ARZNEILICH VERWENDETE DROGE

Im Europäischen Arzneibuch werden die Weißdornblätter mit Blüten (*Crataegi folium cum flore*) als die ganzen oder zerklei-

nerten, getrockneten, blühenden Triebspitzen von *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.), *Crataegus laevigata* (Poir.) DC. (syn. *Crataegus oxyacanthoides* Thuill.; *Crataegus oxyacantha* auct.) oder ihren Hybriden oder seltener von *Crataegus pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., oder *Crataegus azarolus* L. definiert. Diese Arten können miteinander auch gemischt sein. Die Droge muss mindestens 0,2% Gesamtgehalt an Vitexin-2"-O-rhamnosid-Derivaten, berechnet als Vitexin-2"-O-rhamnosid aufweisen, bezogen auf die getrocknete Droge.

Daneben gibt es in der Ph.Eur. auch eine Monographie für einen Weißdornblätter- und -blütenflüssigextrakt (*Crataegi folii cum flore extractum fluidum*), der aus der oben beschriebenen Droge hergestellt wird. Der Extrakt wird durch ein geeignetes Verfahren mit Ethanol (30–70% V/V) hergestellt und muss einen Gesamtgehalt von mindestens 0,4% Vitexin-2"-O-rhamnosid-Derivaten, berechnet als Vitexin-2"-O-rhamnosid, aufweisen.

Auch für einen Trockenextrakt aus Weißdornblättern und -blüten (*Crataegi folii cum flore extractum siccum*) ist eine Monographie in der Ph.Eur. verfügbar. Dieser Trockenextrakt muss bei wässrigen Extrakten mindestens 1,0% Gesamtgehalt an Vitexin-2"-O-rhamnosid-Derivaten, berechnet als Vitexin-2"-O-rhamnosid und bezogen auf den getrockneten Extrakt, bei hydroalkoholischen Extrakten mindestens 2,0% Gesamtgehalt an Vitexin-2"-O-rhamnosid-Derivaten, berechnet als Vitexin-2"-O-rhamnosid und bezogen auf den getrockneten Extrakt enthalten. Der Extrakt wird durch ein geeignetes Verfahren aus der pflanzlichen Droge unter Verwendung von Wasser oder eines wässrigalkoholischen Lösungsmittels, dessen Extraktionsstärke der von Ethanol 45% (V/V) mindestens äquivalent sein muss, hergestellt.

## INHALTSSTOFFE UND PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGEN

Die Hauptbestandteile der Blätter und Blüten sind ca. 1,8% Flavonoide, darunter die Flavon-C-glykoside Vitexin-2"-O-a-L-rhamnosid, Vitexin und Isovitexin sowie die Flavonol-O-glykoside Hyperosid und Rutin. Flavon-C-glykoside sind vorherrschend in *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.), *Crataegus laevigata* (Poir.) DC. und *Crataegus azarolus* L. In *Crataegus pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd. dominieren die Flavonol-O-glykoside, was auch bei der Identitätsprüfung mittels HPTLC berücksichtigt wird.

Zu den Flavan-Verbindungen gehören (+)-Catechin, (-)-Epicatechin sowie Oligomere Procyanidine (OPC) mit ca. 2,4% Gehalt. Weitere Inhaltsstoffe sind Phenolcarbonsäuren (Chlorogensäure, Kaffeesäure), Xanthinderivate (z.B. Adenin, Adenosin, Guanin), Sterole und Aminopurine. Außerdem sind Triterpensäuren wie Crataegolsäure, Ursolsäure und Oleansäure enthalten. Weiterhin finden sich in den Blättern und Blüten Amine wie Phenethylamin, Acetylcholin und Ethylamin.<sup>2</sup>

### Myokardiale Kontraktionskraft

In einer Reihe von In-vitro-Experimenten mit menschlichem Herzmuskelgewebe zeigte ein standardisierter Weißdornex-



## Die Hauptbestandteile der Blätter und Blüten sind die Flavonoide Vitexin, Isovitexin, Hyperosid und Rutin.

trakt (WS 1442) eine positive inotrope Wirkung und eine konzentrationsabhängige Steigerung der Herzmuskelkontraktilität, begleitet von einem vorübergehenden Anstieg des intrazellulären Kalziums. Die Wirkung wird wahrscheinlich durch eine cAMP-unabhängige Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase vermittelt und geht mit einem verbesserten Energieumsatz der Myozyten einher, wobei im Gegensatz zu den Herzglykosiden das Aktionspotenzial und die Refraktärzeit verlängert werden und antiarrhythmische Eigenschaften auftreten. Darüber hinaus erhöht WS 1442 die Freisetzung von NO aus den Endothelzellen und hemmt möglicherweise gleichzeitig den NO-Abbau durch antioxidative Eigenschaften. Die erhöhte endotheliale NO-Verfügbarkeit führt zu einer endothelabhängigen Vasorelaxation.<sup>3</sup>

### Kardiomyogenese und

#### Angiogenese aus Stammzellen

In einer neueren In-vitro-Studie wurde untersucht, welchen Beitrag ein quantifizierter Crataegus-Extrakt (WS 1442) zur kardiopoetischen Differenzierung aus Stammzellen leisten kann. Dabei zeigte sich, dass der Crataegus-Extrakt die Kardiomyogenese von tierischen (Maus) und humanen embryonalen Stammzellen (ESCs) stimulierte. Dieser Effekt, der den oligomeren Procyanidinen (OPC) zugeordnet wird, wird offenbar durch die Förderung der Differenzierung von kardiovaskulären Vorläuferzellpopulationen und nicht durch Proliferation ausgelöst. Als Wirkmechanismen wer- →



→ den die Hochregulierung von BDNF (brain-derived neurotrophic factor) und der Retinsäure sowie die Hemmung von TGFβ/BMP (transforming growth factor β/bone morphogenetic protein) und des Fibroblasten Wachstumsfaktors (FGF) angenommen. Darüber hinaus stimulierte der untersuchte Crataegusextrakt die Angiogenese von Sca-1 positiven (stem cell antigen-1) Progenitorzellen kardialer Mäusezellen.<sup>4</sup>

#### Wirkung auf kardiale Durchblutung

Dood et al. (2013) untersuchten den koronaren Fluss in perfundierten, nicht arbeitenden Rattenherzen (Langendorff, konstanter Druck). Der Trockenextrakt aus Weißdornblättern und -blüten (80 % Ethanol) zeigte eine frühe Vasodilatation (5 %) innerhalb von 30–120 Sekunden, gefolgt von einer Abnahme des koronaren Flusses nach 3–5 Minuten, wobei der Fluss unter den Ausgangswert fiel. Die maximale Vasodilatation wurde bei einer Konzentration von 240 µg/ml Weißdornextrakt erreicht. Stickstoffmonoxid-Synthase-Hemmer und Indomethacin verhinderten die frühe Vasodilatation, beeinflussten jedoch nicht die spätere Abnahme des Flusses.<sup>5</sup>

Jayachandran et al. (2010) untersuchten die Wirksamkeit eines Trockenextraktes von *Crataegus oxycantha* zur Vorbeugung von Gewebeschäden nach einem Herzinfarkt in einem Rattenmodell. Der Extrakt (50 % Ethanol, 100 mg/kg) wurde 12 Stunden nach dem Infarkt und dann alle 24 Stunden über 3 Tage verabreicht. Die behandelten Ratten zeigten eine deutliche Verringerung der Kreatinkinaseaktivität und der Größe des Infarktbereichs. Dies ging einher mit einer Regulierung der PTEN-, phospho-Akt- und c-Raf-Spiegel, was zu weniger Zellabsterben führte.<sup>6</sup>

#### Inhibition der kardialen Hypertrophie

Hwang et al. (2009) untersuchten die Wirkung eines Weißdorn-Extrakts (4–6.6:1; Ethanol 45 % m/m) auf die linksventrikuläre Umgestaltung und Funktion bei durch Drucküberlastung verursachter Herzinsuffizienz in einem Tiermodell. Bei Ratten, die mit Weißdorn-Extrakt behandelt wurden, nahmen die Volumina und Dimensionen des linken Ventrikels nach 5 Monaten um weniger als 10 % zu, während sie bei unbehandelten Ratten um über 20 % anstiegen. Außerdem reduzierte die Behandlung mit einer hohen Dosis Weißdorn-Extrakt die durch Aortenverengung ausgelösten mRNA-Expressionen des atrialen natriuretischen Faktors und von Fibronectin signifikant um etwa 80 bzw. 50%.<sup>7</sup>

#### Thrombozytenaktivität

Shatoor et al. (2012) untersuchten die blutverdünnende Wirkung eines wässrigen Extrakts von *Crataegus aronia* (syn *Cra-*



*taegus azarolus* L.) bei männlichen Wistar-Ratten. Das getrocknete Pflanzenmaterial wurde hierzu zu Pulver gemahlen und durch Mazeration mit destilliertem Wasser (1 kg/1 l, w/v) 3 Tage lang bei 37 °C extrahiert. Sie fanden heraus, dass der Extrakt bei Dosierungen von 100, 200 und 500 mg/kg die Blutungszeit verlängerte, die Thrombozytenaggregation verringerte und die Serumspiegel von Thromboxan B2 senkte, was auf eine effektive antithrombozytäre Wirkung

hinweist. Bei höheren Dosierungen von 1.000 und 2.000 mg/kg änderte sich die Blutungszeit jedoch nicht weiter und bei 2.000 mg/kg stiegen die Thromboxan B2-Spiegel sogar an.<sup>8</sup>

#### Endotheliale Aktivität

Idris-Khodja et al. (2012) untersuchten, ob ein Weißdorn-Extrakt (DEV 4–6.6:1; Ethanol 45 %) die altersbedingte endotheliale Dysfunktion bei Ratten verhindern kann und analysierten die zugrunde liegenden Mechanismen. Wistar-Ratten erhielten von Woche 25 bis 65 eine Kontroll- oder eine mit 100 bzw. 300 mg Extrakt/kg/Tag angereicherte

Diät. Die altersbedingte Beeinträchtigung der endothelabhängigen Relaxation und die induzierten kontraktilen Antworten in mesenterialen Arterienringen wurden durch die Weißdorn-Behandlung sowie durch COX-Inhibitoren verbessert; zudem reduzierte der Weißdorn-Extrakt den übermäßigen oxidativen Stress und die Hochregulation von COX-1 und COX-2 in den Arterien älterer Ratten.<sup>9</sup>

#### Blutdrucksenkende Wirkung

Amel et al. (2014) untersuchten die blutdrucksenkende Wirkung eines Extrakts aus *Crataegus azarolus*-Blättern (DEV 6.9:1; Methanol 85 %) und seiner verschiedenen Fraktionen

**Weißdornblätter mit Blüten können bei vorübergehenden nervösen Herzbeschwerden wie Herzklopfen oder durch Ängste ausgelösten Extrasystolen sowie bei leichten Stresssymptomen und als Einschlafhilfe angewendet werden.**

Sowohl die Blätter als auch die Blüten des Weißdorns werden für Tees und Tinkturen sowie Flüssig- und Trockenextrakte verwendet.

(n-Hexan, Chloroform, Ethylacetat und wässrig) bei Ratten. Die intravenöse Verabreichung des Methanol-Extrakts und der Ethylacetat-Fraktion (0,04 bis 12 mg/kg) senkte den systolischen und diastolischen Blutdruck dosisabhängig. Die Wirkung beider Präparate war vorübergehend, da der Blutdruck nach Erreichen der maximalen Reaktion nach etwa 137 Sekunden (Ethylacetat-Fraktion) bzw. 108 Sekunden (Methanol-Extrakt) wieder auf den Ausgangswert zurückkehrte.<sup>10</sup>

## KLINISCHE STUDIEN

Die Studienergebnisse im Hinblick auf die Anwendung von Weißdorn bei Herzinsuffizienz sind zum Teil widersprüchlich.

In einer der größten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, der SPICE-Studie, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Crataegus-Extrakt WS 1442 als Zusatzbehandlung bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz untersucht. Die Studie umfasste 2.681 Patient:innen mit NYHA Klasse II oder III und einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF  $\leq$  35 %), die über 24 Monate entweder 900 mg/Tag WS 1442 oder ein Placebo erhielten. Die Ergebnisse zeigten, dass WS 1442 keinen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt hatte, aber in der Untergruppe mit LVEF  $\geq$  25 % die plötzlichen Herztodesfälle um 39,7 % reduzierte; die Sicherheit war in beiden Gruppen vergleichbar.<sup>11</sup>

In einer Studie von Härtel et al. aus dem Jahr 2014 wurden die Effekte von Ausdauertraining und Crataegus-Extrakt WS 1442 bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) untersucht. 140 Patient:innen der NYHA-Klasse II erhielten acht Wochen lang aerobes Ausdauertraining, wobei die Hälfte zusätzlich 900 mg/Tag WS 1442 einnahm. Die Ergebnisse zeigten, dass WS 1442 die Gehzeit über eine Strecke von zwei Kilometern signifikant verbesserte und möglicherweise die Sauerstoffnutzung während des Trainings steigerte. Beide Behandlungen waren sicher und gut verträglich in Kombination mit der Standardmedikation.<sup>12</sup>

Es gibt auch Hinweise auf einen Einfluss auf die Blutfettwerte. *Crataegus laevigata* wurde in einer kleinen doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 49 Diabetiker:innen mit chronischer koronarer Herzkrankheit untersucht.

Die Behandlung mit einem Präparat mit gepulverter Blüten- und Blattdroge von *C. laevigata* (400 mg, 3x täglich) über sechs Monate führte zu einer signifikanten Reduktion der Neutrophilen-Elastase im Vergleich zur Placebogruppe

und einer Verringerung des LDL-Cholesterins, wenn es zusätzlich zu Statinen eingenommen wurde.<sup>13</sup>

## WISSENSCHAFTLICH BEWERTETE ANWENDUNGEN

Das HMPC hat Weißdornblätter mit Blüten als traditionelles pflanzliches Arzneimittel eingestuft. Aufgrund langjähriger Erfahrung kann dieses bei vorübergehenden nervösen Herzbeschwerden wie Herzklopfen oder durch Ängste ausgelösten Extrasystolen angewendet werden, sofern ärztlich keine ernsthafte Erkrankung vorliegt. Zudem sind Weißdornblätter mit Blüten bei leichten Stresssymptomen und als Einschlafhilfe indiziert.

## TYPISCHE ZUBEREITUNGEN, TAGESDOSIERUNG & ANWENDUNGSDAUER

Weißdornblätter und -blüten können in Form eines Tees, einer Tinktur sowie eines Flüssig- oder Trockenextraktes eingenommen werden.

Für die Herstellung eines Tees werden 1–2 g der zerkleinerten pflanzlichen Substanz in 150 ml kochendem Wasser bis zu 4-mal täglich als Infus eingenommen. Für die Anwendung eines in Österreich zugelassenen Trockenextraktes DEV 4–7:1 (Auszugsmittel: Ethanol 45 Vol.-%) werden täglich 900 mg empfohlen. Im Vergleich zu den ebenfalls erhältlichen Flüssigextrakten ist die Konzentration des Trockenextraktes in den empfohlenen Tagesdosen deutlich höher.

Sollte laut HMPC nach zwei Wochen keine Verbesserung der Symptome eintreten oder sich diese im Laufe der Behandlung verschlechtern, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Wenn die Krankheitssymptome länger als sechs Wochen anhalten bzw. wenn es zu Wassereinlagerungen in den Beinen oder Schmerzen in der Herzgegend, die in die Arme, den Oberbauch oder den Hals ausstrahlen können, kommt, sollte ebenfalls unbedingt ein/e Ärzt:in konsultiert werden.

## KINDER, SCHWANGERE UND STILLENDE

Das HMPC empfiehlt die Verwendung von Weißdorn erst ab einem Alter von 12 Jahren. Schwangeren und stillenden Frauen wird aufgrund fehlender Daten die Anwendung nicht empfohlen.

## WECHSEL- UND NEBENWIRKUNGEN (RISIKEN)

Es sind keine bekannt.

## KONTRAINDIKATION

Bei einer bekannten bestehenden Allergie gegenüber einer im Weißdorn enthaltenen Substanz sollte laut HMPC dieser nicht angewandt werden.

## QUELLEN

- 1 Madaus, G. (1987): Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Mediamed Verlag, Ravensburg
- 2 Blaschek, W. (Hrsg.) (2016): Wichtl - Teedrogen und Phytopharmaka. Ein Handbuch für die Praxis. 6. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- 3 Christian, J.F. et al.: Benefit-Risk Assessment of Crataegus Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18:25–36
- 4 Halver, J. et al.: Crataegus Extract WS®1442 Stimulates Cardiomyogenesis and Angiogenesis From Stem Cells: A Possible New Pharmacology for Hawthorn? Front Pharmacol. 2019, 10:1357.
- 5 Dood, K.P. et al.: The effect of Hawthorn extract on the coronary flow. J Evid Based Complementary Altern Med 2013; 18(4):257–267

Weitere Literatur auf Anfrage