

Die strauch- oder baumartig wachsenden Weißdorne gehören zu den Kernobstgewächsen aus der Familie der Rosengewächse. Medizinisch genutzt werden vor allem Crataegus oxyacantha, aber auch Crataegus monogyna, Crataegus laevigata, Crataegus pentagyna, Crataegus nigra, Crataegus azarolus oder ihre Hybriden. Hier bestehen allerdings bis heute taxonomische Probleme. Sämtliche Crataegus-Spezies sind in den gemäßigten Klimazonen der Nordhalbkugel heimisch [6].

Bereits in der griechischen Antike wurde die Heilkraft des Weißdorns geschätzt. Im Mittelalter wurden wässrige, wässrig-alkoholische und weinige Auszüge sowie Frischpflanzensaft traditionell zur Steigerung der Vitalität eingenommen, in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zur Stärkung und Kräftigung der Herz-Kreislauf-Funktion. Bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum wurde ein 2 %iger Teeaufguss zum Gurgeln genutzt oder bei Durchfall schluckweise getrunken, wobei beide Anwendungen aufgrund des Gerbstoffgehalts im Weißdorn plausibel sind [6]. Später wurde Weißdorn zur Unterstützung der Digitalis-Wirkung angewendet oder als Ersatz bei Unverträglichkeit von Digitalis [6, 27].

Botanischer Steckbrief

Die bis 2,5 mm dicken Zweige tragen in wechselständiger Anordnung gestielte Laubblätter und zahlreiche, in Trugdolden angeordnete, kleine weiße Blüten. Die bis zu 2 cm großen, meist roten, trocken-mehligen Apfelfrüchte enthalten bis zu 5 Steinkerne [6].

Inhaltsstoffe der Blätter und Blüten

Weißdorn enthält mindestens 1,5% Flavonoide berechnet als Hyperosid, speziell die Flavonoide Vitexin, Isovitexin, Quercetin und de-

ren Derivate. Außerdem sind Catechin, Epicatechin, oligo- und polymere Procyanidine, Triterpensäuren, Amine, organische Säuren, Purinderivative und Mineralien enthalten [6, 27].

Gesicherte Wirkungen

- Verbesserung der Herzkontraktion (positiv inotrop), Nachweis auch am vor Transplantation entnommenen Herzen (ex vivo in vitro) [6, 27]
- verlangsamt den Herzschlag (negativ chronotrop) [6, 27]
- verlängert die Refraktärzeit (Extrasystolen vorbeugend) [6, 27]
- vasodilatierend [10]
- steigert die Koronardurchblutung [6, 27]
- verbessert die Myokardperfusion [6, 27]
- wirkt antioxidativ, kardioprotektiv, leberprotektiv, neuroprotektiv und vasoprotektiv [2, 3, 7, 9, 15, 16, 22, 25, 27, 28]
- senkt den Blutdruck [19, 20]
- erhöht die Herz-Auswurf-Fraktion [14]
- senkt den peripheren Gefäßwiderstand [6, 27]
- verbessert die Endothelfunktion [11]
- senkt die Blutfettwerte [14, 21, 29]
- wirkt antientzündlich [8, 13]
- wirkt antibakteriell gegen Staphylococcus aureus (mäßig), Klebsiellen und Streptococcus faecalis [3, 5, 18]

Mögliche Wirkungen

- wirkt gerinnungshemmend [1, 6, 23] (nicht bei gesunden Probanden bestätigt [31])
- senkt den Blutzucker [21]
- wirkt antiproliferativ [4, 17, 24]

Wirkungsmechanismus

An der kardioprotektiven Wirkung sind die Hemmung der Na+/K+-Adenosintriphosphatase (Natrium-Kalium-Pumpe), eine katecholamin-ähnliche cAMP-abhängige Wirkung und die Hemmung der Phosphodiesterase beteiligt. Die positiv inotrope Wirkung wird durch einen verstärkten intrazellulären Kalziumeinstrom hervorgerufen [6, 27]. Der Blutdrucksenkung liegt eine betablockerartige Wirkung, eine ACE-Hemmung und die vasorelaxierende Wirkung (Erhöhung von Stickoxid über die endotheliale NO-Synthase [6, 26]) und Stimulierung des "endothelium-derived hyperpolarizing factors" [31] zugrunde. Sie wird den oligomeren Procyanidinen (OPC) zugeschrieben. Diese hemmen auch die humane Neutrophilen-Elastase. Die Natrium-Permeabilität durch die Gefäßwand wird über die "endothelial surface layer" beeinflusst.

Weißdorn wird eingesetzt bei nervösen Herzsymptomen, wenn eine anders zu behandelnde Herzerkrankung ausgeschlossen worden ist.

Klinische Studien

Der European Medicines Agency lagen 11 Studien zu Weißdornpräparaten bei Herzinsuffizienz bis Stadium NYHA III vor [27]. Die European Society of Cardiology empfiehlt bei Herzinsuffizienz Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker und mineralkortikoide Rezeptorblocker. Eine Monotherapie mit Weißdornpräparaten ist nicht leitlinienkonform. Die primären Ziele der Behandlung einer Herzinsuffizienz sollten sich in erster Linie auf die Besserung von Beschwerden wie Luftnot, die Rückbildung der peripheren Ödeme, das Verhindern einer Hospitalisation und die Mortalität konzentrieren. Dieses Outcome erfüllen die Studien mit Weißdorn nicht.

Auch das primäre Zielkriterium einer verlängerten Gehstrecke wurde nicht erfüllt. In die placebokontrollierte SPICE-Studie wurden 2500 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Weißdorn-Extrakt als Add-on zur leitlinienkonformen Behandlung einbezogen. Zielkriterium war die Zeit bis zum Auftreten eines ersten kardiovaskulären Ereignisses. Der Zusatz von Weißdornextrakt war dem Placebo nicht überlegen. Die in den Studien untersuchten Parameter halten den Richtlinien-Forderungen deshalb nicht stand, weshalb die EMA Weißdorn dem "Traditional Use" zugeteilt hat. Lediglich in einer später publizierten, im Prüfplan jedoch nicht vorgesehenen Subanalyse ließ sich eine Überlegenheit für das Verum beim Auftreten des plötzlichen Herztodes, nicht jedoch der gesamten kardialen Mortalität für die Patienten nachweisen, die bei Einschluss eine Ejektionsfraktion (LVEF) > 25% gegenüber denen mit LVEF < 25% aufwiesen [12].

Alkoholische Weißdornextrakte

Von 1981–2002 wurden 17 mehrheitlich kontrollierte klinische Studien mit alkoholischen Weißdornextrakten in Tagesdosierungen zwischen 160 und 1800 mg über 21–112 Tage publiziert [in 6]. Bei

16 Studien wurden objektivierbare Zielparameter verwendet: die fahrradergometrisch ermittelte Arbeitstoleranz, das Druck-Frequenz-Produkt, die nicht invasiv gemessene Ejektionsfraktion oder die anaerobe Schwelle, gemessen mittels Spiroergometrie. Eine Metaanalyse von 13 dieser Studien unter Einschluss von insgesamt 632 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der Stadien I–III nach NYHA führte zu folgenden Ergebnissen: Die maximale Belastbarkeit (Fahrradergometrie) nahm unter Weißdornextrakt im Vergleich zum Placebo um durchschnittlich 7 Watt (3–11 Watt) statistisch signifikant zu. Das sog. Druck-Frequenz-Produkt nahm um durchschnittlich 8% ab. Typische Symptome wie Müdigkeit oder Dyspnoe verbesserten sich unter Weißdornextrakt signifikant mehr als unter Placebo.

Das systematische Review der Cochrane Database aus dem Jahr 2008 [in 27] schloss 10 randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien in die Metaanalyse ein, insgesamt 855 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA I-III. Zur Bewertung der Wirksamkeit wurden neben der klinischen Symptomatik nur die Belastungstoleranz unter Standard-Fahrrad-Ergometrie sowie das Druck-Frequenz-Produkt ohne und mit Belastung herangezogen. Beide Messparameter zeigten im statistischen Mittel eine signifikante, wenn auch mäßig ausgeprägte Überlegenheit bei den mit Weißdornextrakt behandelten Patienten im Vergleich zum Placebo. Bei der klinischen Symptomatik ergaben sich v.a. bei Belastungsdyspnoe und Müdigkeit signifikante Verbesserungen zugunsten von Weißdornextrakt.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Extrakt aus Crataegi folium cum flore zur unterstützenden Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz einen relevanten Nutzen für die Patienten haben könnte. Bei der im Anschluss publizierten Studie fand sich zwar eine Vergrößerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, andere Zielparameter wurden aber nicht beeinflusst. Die Autoren werteten dies als nicht ausreichend genug, um die zusätzliche Gabe von Weißdornextrakt zu empfehlen [30]. Möglicherweise ist die Wir-



dornblätter, -blüten und -früchte verwendet. © Nik/Adobe Stock kung des Weißdorns bei stärker veränderten Ausgangswerten besser [31].

Indikationen

Der Einsatz von Weißdorn wird empfohlen, um die Beschwerden bei nervösen Herzsymptomen wie Palpitationen (Herzklopfen), Druck- und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend sowie angstbedingten Extrasystolen zu lindern, nachdem eine anders zu behandelnde Herzerkrankung ausgeschlossen worden ist [26].

Dosierung

- zerkleinerte Blätter und Blüten: 3–4-mal täglich 1–2 g pro Tag als Aufguss oder 2400 mg pro Tag in Kapseln
- pulverisiert: bis zu 1750 mg am Tag [6, 27]

Die Tagesdosis Extrakt (Solvent Wasser oder wässriger Alkohol), Presssaft oder Tinktur sollte bis zu 169 mg OPC berechnet als Epicatechin enthalten oder bis zu 19,8 mg Flavonoide berechnet als Hyperosid. Dies wird heute in der Regel durch standardisierte Extrakte mit 900 mg am Tag erreicht. Um die Wirksamkeit beurteilen zu können, sollten die Weißdorn-Zubereitungen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen eingenommen werden.

Unerwünschte Wirkungen

Es sind keine unerwünschten Wirkungen bekannt. Der EMA lagen 24 Studien mit 5577 randomisierten Patienten und Studiendauern bis 24 Wochen vor [27]. Selten traten Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwäche oder Schwitzen auf. Gelegentlich wurde eine allergische Hautreaktion beobachtet. Überdosierungen sind nicht beschrieben. Interaktionen sind keine bekannt, aber nicht ausgeschlossen. Weißdorn wirkt nicht arrhythmogen wie andere positiv inotrope Medikamente, z. B. Digitalis oder Sympathomimetika.

Interaktionen

Mögliche Interaktionen mit die QT-Zeit verlängernden Medikamenten sind nicht ausgeschlossen. Eine potenzierende Wirkung auf Digitalis, Betablocker, Vasodilatatoren oder andere Antihypertensiva wird vermutet, wurde aber in den klinischen Studien, z.B. zusammen mit Triamteren/Hydrochlorothiazid, nicht beobachtet, ebenso keine Interaktion mit Gerinnungshemmern. Über eine Beeinflussung des Reaktionsvermögens durch Weißdorn-Präparate wurde bisher ebenfalls nicht berichtet.

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Pflanzenwirkstoff ist Weißdorn kontraindiziert. Aufgrund unzureichender Datenlage ist die Anwendung von Präparaten aus dem Weißdorn bei Kindern und Heranwachsenden bis zu einem Alter von 18 Jahren nicht empfohlen, ebenso wenig bei Schwangeren und Stillenden – auch wenn bislang bei Schwangeren keine erkennbaren nachteiligen Folgen für das Kind aufgetreten sind. Bei jungen Frauen sind Zubereitungen aus Weißdorn nur unter Kontrazeptionsschutz zu empfehlen [27].

Wenn unter der Einnahme von Weißdornpräparaten die Herzbeschwerden zunehmen, Beinödeme, Oberbauchbeschwerden, Atemnot oder Herzschmerzen auftreten, die in den Arm oder den Hals ausstrahlen, oder wenn die Beschwerden länger als 4 Wochen anhalten, sollte ein Arzt kontaktiert werden [6, 27].

Toxizität

Bei Tieren wirken hohe Dosen von Weißdorn-Zubereitungen sedierend. Orale Dosen eines Trockenextrakts (DEV 4-7:1, Solvent Ethanol 45%) bis 3 g/kg wurden gut vertragen. Die intraperitoneale LD50 betrug 1170 mg/kg bei Mäusen bzw. 750 mg/kg bei Ratten. Bei Ratten und Hunden betrug die "No-Effect"-Dosis über 26 Wochen 300 mg/kg dieses Extrakts pro Tag [27]. Auch war für den Extrakt keine Genotoxizität in den durchgeführten Studien erkennbar, er beeinflusste weder die Peri- bzw. Postnatal-Entwicklung noch die Fertilität behandelter männlicher und weiblicher Ratten sowie die ihrer F1-Nachkommen [27]. Zur Kanzerogenität liegen keine Daten vor [27].

Interessenkonflikt: Die Autorin erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Online zu finden unter

http://dx.doi.org/10.1055/a-0772-1259

Literatur

- 1 Arslan R, Bektas N, Bor Z et al. Evaluation of the antithrombotic effects of Crataegus monogyna and Crataegus davisii in the carrageenan-induced tail thrombosis model. Pharm Biol 2015; 53: 275–279
- 2 Bedreag CF, Trifan A, Vasincu A et al. In vitro screening of Crataegus succulenta extracts for free radical scavenging and 15-lipoxygenase inhibitory activities. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2014; 118: 544–550
- 3 Belkhir M, Rebai O, Dhaouadi K et al. Comparative analysis of Tunisian wild Crataegus azarolus (yellow azarole) and Crataegus monogyna (red azarole) leaf, fruit, and traditionally derived syrup: phenolic profiles and antioxidant and antimicrobial activities of the aqueous-acetone extracts. J Agric Food Chem 2013; 61: 9594–9601
- 4 Belščak-Cvitanović A, Durgo K, Bušić A et al. Phytochemical attributes of four conventionally extracted medicinal plants and cytotoxic evaluation of their extracts on human laryngeal carcinoma (HEp2) cells. J Med Food 2014; 17: 206–217
- 5 Benmalek Y, Yahia OA, Belkebir A, et al. Anti-microbial and anti-oxidant activities of Illicium verum, Crataegus oxyacantha ssp monogyna and Allium cepa red and white varieties. Bioengineered 2013; 4: 244–248
- 6 Blaschek W, Hilgenfeldt U, Holzgrabe U et al. Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016
- 7 Cheng N, Wang Y, Gao H et al. Protective effect of extract of Crataegus pinnatifida pollen on DNA damage response to oxidative stress. Food Chem Toxicol 2013; 59: 709–714
- 8 Fu JH, Zheng YQ, Li P et al. Hawthorn leaves flavonoids decreases inflammation related to acute myocardial ischemia/reperfusion in anesthetized dogs. Chin | Integr Med 2013; 19: 582–588
- 9 Ganie SA, Dar TA, Zargar B et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of Crataegus songarica methanol extract. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2014; 33: 131–143
- 10 Hernández-Pérez A, Bah M, Ibarra-Alvarado C et al. Aortic relaxant activity of Crataegus gracilior Phipps and identification of some of its chemical constituents. Molecules 2014;19: 20962–20974
- 11 Holubarsch CJF, Colucci WS, Eha J. Benefit-Risk Assessment of Crataegus Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 25–36
- 12 Idris-Khodja N, Auger C, Koch E et al. Crataegus special extract WS(®)1442 prevents aging-related endothelial dysfunction. Phytomedicine 2012; 19: 699–706

- 13 Ku SK, Kwak S, Kwon OJ et al. Hyperoside inhibits high-glucose-induced vascular inflammation in vitro and in vivo. Inflammation 2014; 37: 1389–1400
- 14 Littleton RM, Miller M, Hove JR. Whole plant based treatment of hypercholesterolemia with Crataegus laevigata in a zebrafish model. BMC Complement Altern Med 2012; 12: 105
- 15 Lucconi G, Chlapanidas T, Martino E et al. Formulation of microspheres containing Crataegus monogyna Jacq. extract with free radical scavenging activity. Pharm Dev Technol 2014; 19: 65–72
- Mustapha N, Bouhlel I, Chaabane F et al. Aqueous extract of Crataegus azarolus protects against DNA damage in human lymphoblast Cell K562 and enhances antioxidant activity. Appl Biochem Biotechnol 2014; 172: 2266– 2275
- Mustapha N, Bzéouich IM, Ghedira K et al. Compounds isolated from the aerial part of Crataegus azarolus inhibit growth of B16F10 melanoma cells and exert a potent inhibition of the melanin synthesis. Biomed Pharmacother 2015: 69: 139–144
- 18 Niu Y, Nan Y, Yuan L et al. Study on antibacterial effect of medlar and hawthorn compound extract in vitro. Afr J Tradit Complement Altern Med 2013; 10: 567–573
- 19 Sharifi N, Souri E, Ziai SA et al. Discovery of new angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from medicinal plants to treat hypertension using an in vitro assay. Daru 2013; 21: 74
- 20 Shatoor AS. In vivo hemodynamic and electrocardiographic changes following Crataegus aronia syn. Azarolus L administration to normotensive Wistar rats. Saudi Med | 2013; 34: 123–134
- 21 Shih CC, Lin CH, Lin YJ et al. Validation of the Antidiabetic and Hypolipidemic Effects of hawthorn by assessment of gluconeogenesis and lipogenesis related genes and AMP-activated protein kinase phosphorylation. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 597067
- 22 Shortle E, O'Grady MN, Gilroy D et al. Influence of extraction technique on the anti-oxidative potential of hawthorn (Crataegus monogyna) extracts in bovine muscle homogenates. Meat Sci 2014; 98: 828–834
- 23 Song SJ, Li LZ, Gao PY et al. Isolation of antithrombotic phenolic compounds from the leaves of Crataegus pinnatifida. Planta Med 2012; 78: 1967–1971
- 24 Sun J, Gao G, Gao Y et al. Experimental research on the in vitro antitumor effects of Crataegus sanguinea. Cell Biochem Biophys 2013; 67: 207–213
- 25 Wang X, Liang Y, Shi J et al. Crataegus special extract WS 1442 effects on eNOS and microRNA 155. Planta Med 2018; 84 (15): 1094–1100
- 26 European Medicines Agency. European Union list entry on Crataegus spp., folium cum flore (28.01.2015). Im Internet: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_List_Entry/2015/02/WC500181936.pdf; Stand: 22.10.2018

- 27 European Medicines Agency. Assessment report on Crataegus spp., folium cum flore (13.10.2014). Im Internet: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/10/WC500175526.pdf; Stand: 22.10.2018
- 28 Wei W, Ying X, Zhang W et al. Effects of vitexin-2"-O-rhamnoside and vite-xin-4"-O-glucoside on growth and oxidative stress-induced cell apoptosis of human adipose-derived stem cells. | Pharm Pharmacol 2014; 66: 988–997
- Zhang Y, Zhang L, Geng Y et al. Hawthorn fruit attenuates atherosclerosis by improving the hypolipidemic and antioxidant activities in apolipoprotein e-deficient mice. | Atheroscler Thromb 2014; 21: 119–128
- 30 Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B et al. Hawthorn extract randomized blinded chronic heart failure (HERB CHF) trial. Eur J Heart Fail 2009; 11: 990–999
- 31 Zorniak M, Szydlo B, Krzeminski TF. Crataegus special extract WS 1442: up-to-date review of experimental and clinical experiences. J Physiol Pharmacol 2017; 68: 521–526



Prof. Dr. med. Sigrun Chrubasik-Hausmann Institut für Rechtsmedizin der Universtiät Freiburg Research-Koordinatorin des Schwerpunkts "Phytotherapie" Albertstraße 9 79104 Freiburg sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann ist Koordinatorin des Arbeitsbereichs Phytotherapie im Institut für Rechtsmedizin der Universität Freiburg. Sie arbeitete als Honorarprofessorin an der Sydney University und als Gastprofessorin an der Hebrew University in Jerusalem, hat über 200 Publikationen veröffentlicht und wurde mit zahlreichen wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet.