

Aus der Neurochirurgischen Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

Die Wirkung des Roßkastaniensaponins Äscin auf den Liquordruck

Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen

Von

R. HEMMER und E. DIEZEMANN

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. April 1962)

Die Roßkastanie (*Aesculus hippocastanum*) ist im Laufe der letzten Jahre vermehrt in den Blickpunkt therapeutischen Interesses gerückt. Es ist vor allem der Gesamtextrakt des Roßkastaniensamens, dem bei neurologisch-neurochirurgischen Erkrankungen eine günstige Beeinflussung der Hirnödeme zugesprochen wird. Über den Wirkungsmechanismus des Gesamtexttraktes ist man sich nicht ganz klar. Die Verhütung eines experimentell erzeugten Hirnödems durch vorherige Gabe des Gesamtexttraktes² spricht für eine Gefäßabdichtung, eine Verminderung der Permeabilität für das toxische Agens. So ist auch der Vorschlag¹⁰, eine Behandlung des Schädeltraumas mit solchen schrankenabdichtenden Mitteln einzuleiten, wenn man rechtzeitig der Entwicklung eines Hirnödems vorbeugen will, durchaus einleuchtend. Wie steht es aber nun mit der Beobachtung einzelner Autoren¹¹, daß ein bereits entwickeltes Hirnödem unter der Gabe des Gesamtexttraktes zurückgeht? Hier müßte eher eine Steigerung der Permeabilität zu dem raschen Abtransport der Stoffwechselschlacken führen. Der Rückgang eines Hirnödems nach Venostasiverabreichung erfolgt *nicht* über eine primäre Hirndrucksenkung. Wie wir an anderer Stelle zeigen konnten, resultiert im Gegenteil eine Erhöhung des Liquordruckes. Wir sind deshalb der Meinung, daß der Gesamtextrakt der Roßkastanie primär zu einer vermehrten Durchblutung führt und dann über den Weg der Beeinflussung der Permeabilitätsverhältnisse zum Rückgang des Ödems⁴. Die vermehrte Durchblutung nach hoher Dosierung konnte von anderer Seite⁵ bestätigt werden. Unter diesem Gesichtspunkt muß die Indikation zur Verabreichung des Gesamtexttraktes der Roßkastanie bei hirndrucksteigernden Prozessen enger gestellt werden. Berücksichtigt man die Tatsache, daß die cerebrale Durchblutung bei steigendem Hirndruck von einer gewissen Grenze an (400—500 mm H₂O Liquordruck) abnimmt und auch medikamentös nicht gehoben werden kann, so liegt

es auf der Hand, daß die alleinige Gabe des Roßkastaniengesamtextraktes in solchen Fällen keinen Erfolg zeitigen kann. Hier kann nur eine primäre Liquordrucksenkung mit einem sofort wirkenden Mittel wie Harnstoff, Fructose, Sorbit oder ähnlichem von Nutzen sein. Erst unter diesem „Entlastungseffekt“ haben durchblutungsfördernde Mittel eine gewisse Chance. Die Frage der Permeabilitätsbeeinflussung der Blut-Hirnschranke durch Roßkastaniengesamtextrakt scheint uns noch nicht geklärt. Es ist unter anderem zu bedenken, daß eine Schrankenabdichtung oder Öffnung keineswegs für alle Stoffe gleichzeitig eintritt. So wird z. B. die Blut-Hirn-Schranke bei der Ratte durch hohe Gesamtextraktgaben lediglich für Kalium etwas abgedichtet, während der Natriumübertritt etwas erhöht wird¹⁰.

Sicher liegen nun die Verhältnisse beim Äscin, dem Saponin der Roßkastanie anders. Das Äscin gehört chemisch in die Gruppe der sauren Saponine. Mit den Saponinen gemeinsam ist ihm die hämolytische Wirkung. Jedoch erwies sich diese als praktisch unbedeutend, da bei Zufuhr therapeutischer Dosen Hämoglobinwerte zu errechnen sind, — unter Zugrundelegung der maximalen Invitrowerte — die im Bereich der normalen Blutmauserung liegen^{6,9,12,13}. Über die unterschiedliche Wirkung dieses Roßkastaniensaponins Äscin gegenüber dem Gesamtextrakt wurde von verschiedenen Autoren berichtet^{9,12,13}. Sie fanden unter anderem einen stärkeren ödemverhindernden Effekt und im Tierexperiment eine Spätwirkung nach 8—16 Std. Bei adrenektomierten Ratten erhielten sie nach Gabe von Äscin keine Ödemminderung mehr. Daher nahmen sie als Voraussetzung dieser Äscinwirkung eine intakte Funktion der Nebennierenrinde an. Das Äscin wurde früher weitgehend aus dem Gesamtextrakt der Roßkastanie entfernt. Wir haben in einer früheren Mitteilung⁴ kurz auf das verschiedene Verhalten dieser beiden Roßkastanienpräparate bezüglich ihrer Wirkung auf den Liquordruck hingewiesen und dürfen an dieser Stelle die einzelnen Ergebnisse unserer Untersuchungen darstellen.

Die Methodik unserer Untersuchungen ist an anderer Stelle ausführlich erörtert³.

Wir führten Liquordruckdauerregistrierungen nach Äscin an 27 Patienten eines neurologisch-neurochirurgischen Krankengutes durch. Bei 15 Patienten lagen normale Liquordruckverhältnisse vor, bei 11 Kranken bestand eine Liquordruckerhöhung teils als Folge eines Hirntumors, teils als Folge eines Hirnödems. Anfänglich injizierten wir 2 mg. Da bei dieser niedrigen Dosierung sich kein merklicher Effekt zeigte, steigerten wir langsam auf 10 mg. Die unter vergleichbaren Bedingungen statistisch erfaßten Ergebnisse beschränken sich auf 15 Patienten, die in der Tabelle zusammengestellt sind. Wir beobachteten in keinem der Fälle eine „überschießende“ Reaktion der Wirkungskurve

nach Wiedererreichen des Ausgangswertes. Die Einwirkung des Äscin auf den Liquordruck stellte sich in der Regel unmittelbar ein, das Maximum des liquordrucksenkenden Effektes war nach 10 min erreicht und nach etwa 39 min abgeklungen. Im Gesamtdurchschnitt ergab sich

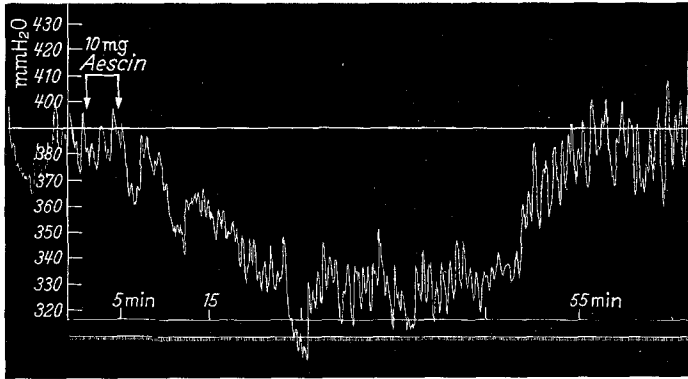


Abb. 1a. Beispiel der Liquordrucksenkung beim Menschen nach Injektion von 10 mg Äscin (Fall 1 der Tabelle)

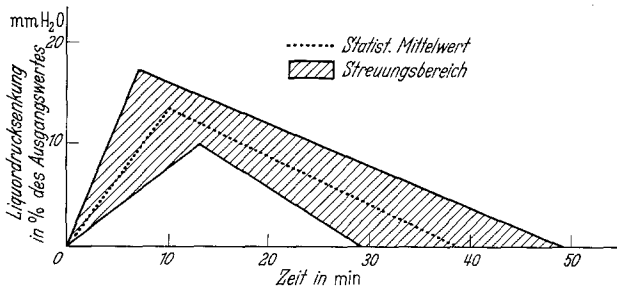


Abb. 1b. Graphische Darstellung der mittleren Liquordrucksenkung

eine senkende Wirkung von 13,3% ($P < 0,001$). Diese beobachtete Wirkung auf den Liquordruck (Abb. 1) entspricht ungefähr der Wirkung einer i.v. Gabe von 24 g Glucose (14%) oder 0,24 g Theophyllinäthylendiamin (15%).

(Die extrem hohe Liquordrucksenkung des Falles 3 mit 24% wurde statistisch nicht verwertet.)

Die Verträglichkeit des Äscin ist offensichtlich gut, subjektive Beschwerden entstanden nicht, auch fanden sich klinisch keine Zeichen einer intravitalen Hämolyse. Der Blutdruck blieb auch nach der verhältnismäßig hohen Dosierung bis auf geringfügige und flüchtige Änderungen systolisch und diastolisch konstant.

Im *Tierversuch* (Katze, Numal-[Roche]-Narkose 0,05 g/kg) zeigte der Blutdruck nach 4 mg/kg Äscin im Gegensatz zum Gesamt-

extrakt (0,6 cm³/kg), welcher immer einen starken Druckabfall verursachte, eine bedeutend geringere Beeinflussung (Abb. 2). Diese geringen Blutdruckschwankungen ließen sich auch nach maximaler Atropinisierung des Versuchstieres (1 mg/kg) nicht aufheben, sie scheinen also

Tabelle. Wirkung des Äscin (10 mg i.v.) auf den Liquordruck

Nr. der Untersuchung	Diagnose	P_1	P_2	$D\%$	D	t_m	T
1.	Glioblastoma multiforme	390	330	-15	-60	15	60
2.	Glioblastoma multiforme post operativ	240	224	-7	-16	7	42
3.	Encephalitis	230	175	-24	-55	85	110
4.	Carotisthrombose	270	240	-11	-30	15	50
5.	Cerebrales Angiom	270	220	-19	-50	70	135
6.	Contusio cerebri offen	240	225	-6	-15	12	50
7.	Trigeminusneuralgie	140	120	-14	-20	5	45
8.	Glioblastoma multiforme post operativ	110	97	-12	-13	10	30
9.	Alte contusio cerebri Schädelbasisfraktur	125	110	-12	-15	20	30
10.	Spinales Ependymom	190	162	-15	-28	10	40
11.	Maligner Exophthalmus	135	115	-18	-25	5	40
12.	Hypophysentumor, Exophthalmus	140	120	-14	-20	8	25
13.	Tumorverdacht nicht bestätigt	140	120	-14	-20	10	30
14.	Meningo-Encephalitis	120	100	-17	-20	10	40
15.	Nucleus pulposus Hernie	170	150	-12	-20	10	30
Mittelwert:		\bar{x}		-13,3%	-20,2	10	39
Streuung:		s		$\pm 3,6$	$\pm 5,1$	$\pm 3,1$	$\pm 10,1$
Signifikanz:		P		$P < 0,001$	$P < 0,001$		

P_1 = Ausgangsdruck in mm H₂O; P_2 = erreichter Maximaldruck in mm H₂O; $D\%$ = Differenz zwischen Ausgangsdruck und Maximaldruck in Prozent des Ausgangsdruckes; D = Differenz in absoluten Werten (mmH₂O); t_m = Zeit in Minuten bis zum Erreichen des Maximaldruckes; T = Zeit in Minuten vom Beginn der Injektion bis zur Rückkehr zum Ausgangsdruck.

nicht durch eine acetylcholinartige Substanz hervorgerufen zu werden. Die Dosierung des Äscin wurde in Anlehnung an die Ergebnisse der Liquordruckbeeinflussung gewählt und ist allerdings sehr hoch. Trotz dieser hohen Dosierung war aber nur bei der Hälfte der Versuchstiere eine Liquordrucksenkung festzustellen, die sich öfter nach anfänglicher Drucksteigerung einstellte. Die Ergebnisse des Tierversuches an sechs Katzen sind also keinesfalls einheitlich.

Interessant sind die Reaktionen der Pia-Gefäße, die wir beobachten konnten (Abb.3 und 4). So stellte sich 10 min nach der i.v. Applikation von 5 mg/kg Äscin eine deutliche Kontraktion der Arteriolen und Venolen dar. Nach 15 min hatte sich die Kontraktion zurückgebildet. Vergleicht

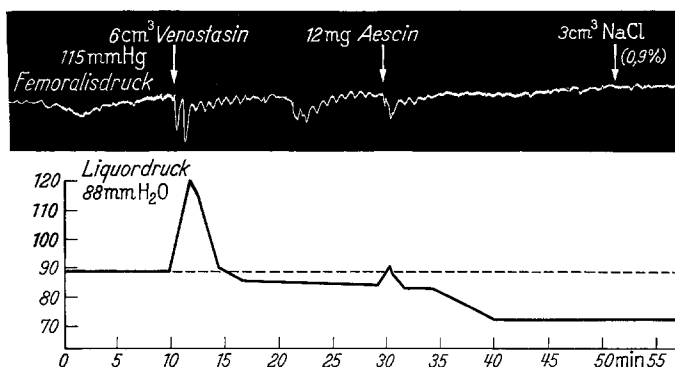


Abb. 2. Verhalten des Blutdruckes und des Liquordruckes bei der Katze nach Injektion des Gesamtextraktes und des Äscin

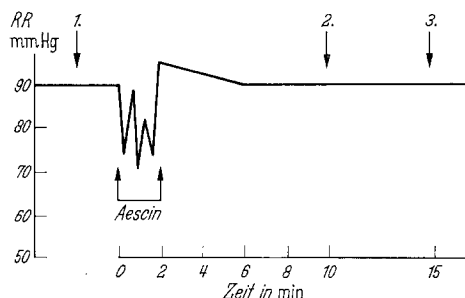


Abb. 3. Verhalten des Blutdruckes bei der Katze während und nach der Injektion von Äscin (5 mg/kg). Die oberen Zahlen (1, 2, 3) geben den Zeitpunkt an, zu dem die Pia-Gefäße photographiert wurden (Abb. 4, 5, 6)

man den Zeitpunkt des Auftretens der Liquordrucksenkung mit dem der Verengung der Pia-Gefäße, so zeigt sich, daß letzterer erst zu Beginn des Maximums der Liquordrucksenkung eintritt. Im allgemeinen ist eine Verengung der Hirngefäße von einer Volumminderung des Schädelinhaltes und damit Liquordrucksenkung gefolgt. Dies trifft dann zu, wenn keine Ödembildung und wie MEYER u. a. feststellen konnte, keine Bluthypertonie vorliegt. Wir wissen jedoch nach den Untersuchungen von FORBES u. WOLFF, daß die Gefäße des Cortex und der Stammganglien oft verschieden reagieren, so daß ein Schluß bezüglich der gesamten cerebralen Durchblutung nur begrenzt möglich ist.

Besprechung der Ergebnisse

Wenn wir die Ergebnisse überblicken, so überrascht zunächst, daß das Äscin eine gegenteilige Wirkung auf den Liquordruck hervorruft als der

Gesamtextrakt der Roßkastanie. Es kommt zu einer signifikanten

Liquordrucksenkung wenige Minuten nach der i.v. Injektion. Fragen wir uns nun nach der Ursache dieser Wirkung, so ist zunächst festzuhalten, daß es sich um eine Sofortwirkung handelt. Wir haben zuerst geglaubt, daß die spezifische Eigenschaft der Saponine mit der Veränderung der Grenzflächenaktivität eine Rolle innerhalb des Liquorraumes spielen könnte; die Untersuchung des Liquors auf dem Höhepunkt der Liquordrucksenkung ergab aber keinen Hinweis für das Vorhandensein einer grenzflächenaktiven oder hämolyisierenden Substanz. Das Saponin übertritt offenbar die Blutliquorschranke nicht. Im Gegensatz zu den hochprozentigen Mitteln, deren osmotische Wirkung mit den unter Umständen gewaltigen Verschiebungen des Flüssigkeitsvolumens innerhalb

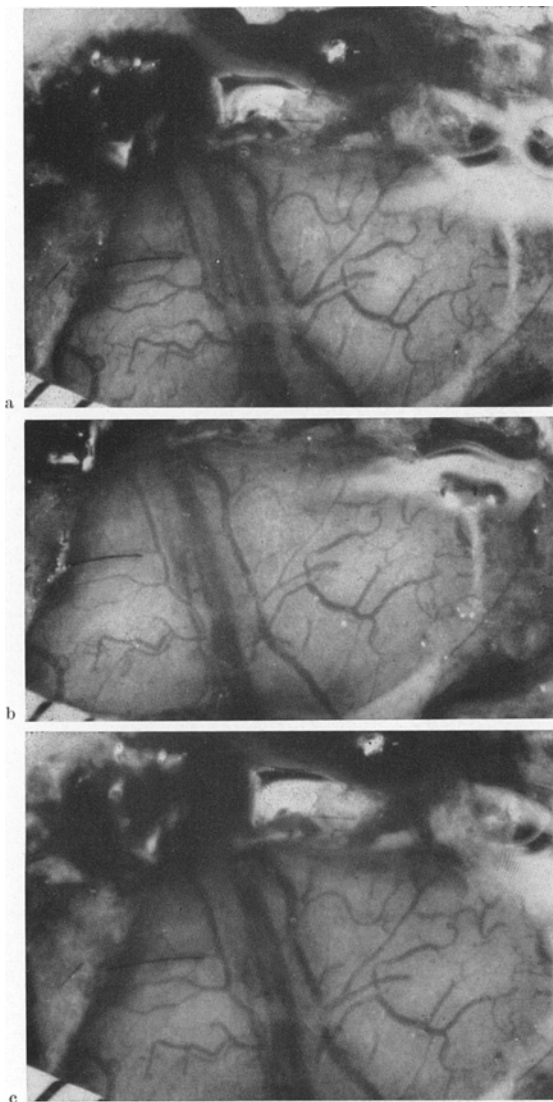


Abb. 4. a Pia-Gefäße (Arteriolen und Venolen) vor Injektion; b 10 min nach Injektion; c 15 min nach Injektion

der Blutbahn bekannt ist, man denke nur an die hohen Dosierungen von 100–200 g Sorbit oder 90 g 30%igem Harnstoffs, läßt sich die

Wirkung des Saponins nicht so ohne weiteres erklären. Wenn wir die Beobachtung des Tierexperimentes heranziehen, so ist mit der Möglichkeit einer cerebralen Gefäßkontraktion zu rechnen, ein Vorgang, der bei der Senkung des Liquordruckes keine seltene Beobachtung darstellt. Ob allerdings daraus der Schluß auf eine verminderte Durchblutung gezogen werden darf, ist höchst fraglich, muß aber in den Rahmen der Diskussion gestellt werden. Zieht man die Grenzflächenaktivität des Äsein in Betracht, so ist es denkbar, daß zunächst keine Abdichtung der Gefäße wie bei der Spätwirkung in der Peripherie auftritt, sondern eine Bahnung für das Abfließen des Gewebswassers eintritt, wie das von anderer Seite als Ursache für die Frühwirkung gedeutet worden ist⁸. Wir hätten es dann ebenfalls mit einem rein osmotischen Vorgang zu tun. Diese Schrankenöffnung mit Einfließen des Gewebswassers dürfte dann entsprechend der Beobachtung im Tierversuch von einer Kontraktion der Arteriolen und Venolen der Pia gefolgt sein.

Vorerst sind dies noch Hypothesen und es ist zu hoffen, daß weitere Aufklärungen durch Untersuchungen über die Beeinflussung der Bluthirnschranke gewonnen werden können. Für die praktische Anwendung ist es wichtig, zu wissen, daß nach Anwendung hoher Äseindosen i.v. (10 mg) eine Liquordrucksenkung eintritt, die man sich dann zunutze machen kann, wenn es gilt, einen erhöhten Hirndruck zu beeinflussen. Dabei dürfte der Behandlung der Ödemphase eine besondere Bedeutung zukommen.

Zusammenfassung

Es wird über die unterschiedliche Wirkung des Roßkastaniengesamtextraktes und seines Saponins, Äsein, berichtet. Während bei dem Gesamtextrakt eine Liquordrucksteigerung mit vermehrter cerebraler Durchblutung eintritt, wird nach Äsein — beide Mittel in hoher Dosierung i.v. gegeben — eine Liquordrucksenkung registriert. Wirkungsweise und therapeutische Folgerungen werden diskutiert.

Literatur

- ¹ FORBES, H. S., and H. G. WOLFF: Cerebral circulation. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **13**, 1057 (1928).
- ² GÄDEKE, R.: Experimentelle Untersuchungen über das Hirnödem nach ACTH-Gabe unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Effekte gefäßabdichtender und blutdrucksenkender Substanzen. Mschr. Kinderheilk. **102**, 65—67 (1954).
- ³ HEMMER, R.: Der Liquordruck. Stuttgart: Thieme 1960.
- ⁴ HEMMER, R.: Zur cerebralen Wirksamkeit von Roßkastanienextrakten. Med. Welt **18**, 2425—2426 (1961).
- ⁵ HEYCK, H., u. A. SCHULZE: Der Einfluß von Roßkastanienextrakt auf die quantitative Hirndurchblutung und den Hirnstoffwechsel bei cerebralen Durchblutungsstörungen. Med. Welt **10**, 469—474 (1961).

- ⁶ LORENZ, D., u. M. L. MAREK: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie, Aufklärung des Wirkstoffes. *Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.)* **10**, 263—272 (1960).
- ⁷ MEYER, J. S., A. G. WALTZ and F. GOTOH: Pathogenesis of cerebral vasospasm in hypertensive encephalopathy. *Neurology* **10**, I. Teil S. 735—744, 1960; II. Teil S. 859—867 (1960).
- ⁸ ORZECOWSKI, G.: Therapeutische Wirkungen von Saponinen. *Med. Mschr.* **14**, 570—574 (1960).
- ⁹ PATT, P., u. W. WINKLER: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. Zur Chemie des Wirkstoffes. *Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.)* **10**, 273—275 (1960).
- ¹⁰ QUADBECK, G., u. R. HELMCHEN: Die Blut-Hirnschranke. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 1377—1382 (1957).
- ¹¹ SCHAAL, W.: Die Behandlung des Hirnödems beim frischen Schädelhirntrauma. *Medizinische S.* 257—259 (1957).
- ¹² UEBEL, H., u. H. PATT: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. Zur Toxikologie des Wirkstoffes. *Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.)* **10**, 280—284 (1960).
- ¹³ VOGEL, G., u. H. UEBEL: Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. Zur Frage von Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus. *Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.)* **10**, 275—280 (1960).

Priv.-Doz. Dr. med. ROBERT HEMMER,
Neurochirurgische Klinik der Universität, 78 Freiburg, Hugstetter Straße 55