

Therapie

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. med. A. Hittmair)

Zur Strophoraltherapie

(Ein klinischer Erfahrungsbericht)

Von Drs. med. M. Halhuber,
Th. Lantscherat und K. Meusburger

Wenn man die bisherige, oft polemische Diskussion um die orale Strophanthinanzwendung, besonders um das Strophoral, sine ira et studio verfolgt hat, dann kommt man u. a. zu folgenden **Schlussfolgerungen**:

1. Es besteht — besonders in der Praxis — ein echtes Bedürfnis nach nicht parenteral anwendbaren Strophanthinpräparaten. Wer von qualitativen Unterschieden des Strophanthins gegenüber der *Digitalis purpurea* oder *lanata* überzeugt ist — diese Unterschiede werden ja nicht von allen Autoren anerkannt —, der wird sich für alle spezifischen Strophanthinindikationen, die eine Dauermedikation verlangen (also für die trockene Herzinsuffizienz des Coronarsklerotikers, für die subakuten Carditiden, für alle Herzinsuffizienzformen mit Bradycardie, Ueberleitungsstörungen oder Digitalisunverträglichkeit), ein orales bzw. perlinguales Strophanthinpräparat wünschen. Der Ruf nach einem solchen Medikament scheint uns auch dann noch berechtigt, wenn man sich von der im deutschsprachigen cardiologischen Schrifttum auffälligen Strophanthinvorliebe, die oft mehr durch lange Tradition als durch sachliche Argumente begründet ist, kritisch zu distanzieren sucht.

2. Wie die Therapieforschung im allgemeinen, so ist die unvoreingenommene Beurteilung eines Herzpräparates im besonderen durch unvermeidliche psychologische, subjektive Faktoren sowohl auf seiten des beobachteten

Herzkranken als auch auf seiten des beobachtenden Arztes sehr erschwert. Unterschiedliche Zusammensetzung des Krankengutes bei den klinischen und nicht klinischen Autoren, verschiedene Methodik und auch Nomenklatur, die unterschiedliche Wertung von Einzelsymptomen, die schwierige Abgrenzbarkeit des Indikationsbereichs der „beginnenden oder leichten Linksherzinsuffizienz“ nach Kern von den extracardial bedingten vegetativen Dysregulationen, die ja suggestiv gut zu beeinflussen sind, und schließlich auch persönliche Ressentiments auf klinischer und außerklinischer Seite scheinen uns die Hauptursachen für die Heftigkeit des inzwischen etwas abgeklungenen „Strophoralstreites“ zu sein.

3. Die pharmakologischen Untersuchungen (u. a. von Foth und Zöllner, Hildebrandt, Lendle, Marquardt und Buns) ergeben, daß bei der peroralen Strophoralzuführung beim Menschen mit relativ großen und individuell wechselnden Wirkungsverlusten gerechnet werden muß (R. Aschenbrenner und K. Foth: DMW 76 [1951] 1057).

4. Klinisch-experimentell scheinen uns für den Nachweis einer peroralen Strophanthinwirkung die vergleichende Messung der Anspannungs- und Austreibungszeit des Schlag- und Minutenvolumens, der Sauerstoffmangeltest und andere, wie sie z. B. H. J. Sarre verwendet (Ref. Therapiewoche 31. 8. 1952), recht gut geeignet, vielleicht auch das neuerdings von Zinnitz und Buhmann (Arzneimittelforschung 4 [1953] 200) angegebene Vegetonogramm. Das Elektrokardiogramm allein hingegen darf zur Beurteilung eines Strophanthineffekts nur mit Vorbehalt herangezogen werden, da wir den Einfluß extracardialer Faktoren, die vegetativen Tagesschwankungen usw., kaum sicher abzugrenzen vermögen. Aber so sehr uns die experimen-

telles Objektivierung von Wirkungen ein Hauptziel der Therapieforschung bleiben muß, so wenig können wir auf die kasuistische und statistische Verarbeitung subjektiv klinischer Erfahrungen verzichten. In unserem klinischen Erfahrungsbericht versuchten wir die oben-erwähnten subjektiven Fehlerquellen dadurch zu verringern, daß wir uns bemühten, mit einer Art Fragebogen, der sich so weit als möglich an die *Kernsche* Nomenklatur anlehnt, die subjektiven Strophoralwirkungen zu differenzieren und zu vergleichen. Gleichzeitig möchten wir hiermit diese Methodik, die uns auch für die Glykosidtherapieforschung in der außerklinischen Praxis geeignet erscheint, zur Diskussion stellen.

Fragebogen zur Herzglykosidtherapie

1. Name, Alter, Geschlecht, Beruf, Eintrittsdatum, ständige Anschrift.
2. Aetiologische Diagnose des Kreislaufleidens (ausführlich, aber kurz zusammengefaßt) (Röntgen- und Ekg-Ergebnis unmittelbar vor Behandlung).
3. Insuffizienzzeichen unmittelbar vor der Strophoral-Behandlung.
 - „Rechtsherzinsuffizienz-Symptome“
 - a) Oedeme? Ergüsse?
 - b) Leberschwellung und Hepatalgie? Ubg vermehrt? Rechtsseitenlage unmöglich?
 - c) Venenstauung? Zeichen nach *Plesch*?
 - d) Stauungsalbuminurie u. ä.?
 - e) Nykturie?
 - f) Cyanose?
 - g) Meteorismus?
 - „Linksherzinsuffizienz-Symptome“ (Kleines Standard-Syndrom nach *Kern*)
 - h) Cardiale Müdigkeit: Erscheint dem Patienten die tägliche Leistungsfähigkeit erheblich vermindert? Seit wann? Wie schildert Patient selbst dieses Symptom?
 - i) Das Anstrengungssyndrom: Nach welchen Leistungen (nach wie vielen Stiegen) treten Dyspnoe, Tachycardie und das Gefühl des „Nicht-mehr-Könnens“ auf? Seit wann tritt dieses Syndrom schon bei normalen Alltagsbelastungen auf?
 - k) Cardiale Schlafstörung: Wann und wie schläft Patient zum erstenmal ein? Wann liegt er wach? Hat er einen tiefen und langen Morgenschlaf? In welcher Seitenlage schläft Patient? Warum? Träumt der Patient und wie? Dyspnoea nocturna? Hochlagerung? Frischluftbedürfnis?
 - l) Unmotivierter Schweiß? Wann?
 - m) Dyscardien: Abnorme Herzsensationen (z. B. Stechen, Drücken, Ziehen, Schmerzen)? Nach oder ohne Anstrengungen? Lokalisation? Ausstrahlung? Gastrocardialer Symptomenkomplex? Fernschmerzen (Schulter, Oberkiefer, li. Rückenseite, re. Handgelenk)? Dyscardien während der Schlaflosigkeit?
 - n) Cardialer Husten: Gibt Patient einen Husten an, der auffällig sekretlos (trocken) ist, in Anfällen und besonders nachts auftritt?
 - o) Kopfschmerzen und Schwindel?
4. Bisherige Behandlung der Herzinsuffizienz und deren Erfolg (ohne Strophoral)? Welche Digitalispräparate wurden nicht gut vertragen? Dosierung und Unverträglichkeitserscheinungen?
5. Dieselben Symptome nach Beendigung der Strophoralkur?

- I. Nach 3tägigem Strophoralstoß (3mal 3, 3mal 2, 3mal 1 Tabl. = 3 mg).
 - II. Nach individueller Dosierung (nach Erfolg und Bedarf) nach 14 Tagen (Dosierung genau angeben!).
6. Besondere Befunde vor und nach der Strophoralbehandlung im Vergleich: (Am Tag vor Therapiebeginn, am 4. Tag der Therapie bei Stoß und am 14. Tag der Therapie bei allen Patienten).
 - a) Kammerfrequenz
 - b) Blutdruck
 - c) Körpergewicht
 - d) Ekg-Befund mit besonderer Berücksichtigung der Digitaliszeichen.
 7. Nebenwirkungen:
 - a) Typische Zeichen der Digitalis-„Intoxikation“ (Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen. Wurde im Gegenteil Appetitbesserung beobachtet? Allgemein-Müdigkeit, Kopfschmerzen, neurologische Symptome, Farbsehen, Augenflimmern?)
 - b) „Kaffeeschwips“ (Angeregtheit, Herzklopfen, Verspätung des Einschlafens).
 - c) Schleimhauterscheinungen (Zahnschmerzen, Zungenbrennen und Pelzigkeit, Darmstörungen).
 8. Parallellaufende, auch nicht cardiotrope Therapie. Obsttage, Diät?

Ergebnisse:

Nach diesem Schema wurden die Therapieerfolge bei 30 Coronarsklerosekranken (davon 10 Hypertoniker) ausgewertet. Unser Beobachtungsgut ist einheitlich und stellt deshalb trotz der geringen absoluten Zahl einen verwertbaren Beitrag zur Strophoraltherapieforschung dar. Ueberdies entspricht es jenem Krankengut, das auch *Kern* für die orale Strophanthintherapie besonders geeignet bezeichnet. Die glykosidfreie Vorbeobachtungszeit betrug 4—8 Tage. Wir haben im ganzen etwa 80 Kranke während der Strophoralbehandlung beobachtet, aber in diesem Zusammenhang alle Fälle ausgeschieden, deren dokumentarische Erfassung nach dem „Strophoralprogramm“ nicht vollständig war oder die diagnostisch kein ausreichend großes, einheitliches Krankengut ergaben.

Selbstverständlich wurde eine Auslese nach dem Kurserfolg streng vermieden. So berichten wir auch nicht im einzelnen von den 6 dekompensierten Herzklappenfehlerkranken, von denen 3 nicht beeinflusst wurden, oder von einer Gruppe von Myocarditiskranken. Diese Gruppe soll hier nur ihrer differentialdiagnostischen Bedeutung wegen erwähnt werden.

Bei der nachträglichen Sichtung unseres Beobachtungsgutes mußten wir hier am häufigsten fragliche Fälle ausscheiden, weil die Differenzierung der echten Myocarditis von vegetativen Dysregulationen, die ja auch mit einem Anstrengungssyndrom einhergehen können, häufig besonders schwierig ist. Auch die „Ekg-Myocardschädigung“ ist ja kein sicheres Argument für eine Myocarditis, weil Senkungen von ST 2 und 3 auch extracardial, z. B. fokaltoxisch bedingt sein können (*Halhuber*, Med. Klin. 48 [1953] 585). Im höheren Alter wird auch die Abgrenzung gegenüber der Coronarsklerose heikel.

Wir sind überzeugt, daß ein kleines „Standard-syndrom“ nach *Kern* anamnestisch oft vor allen objek-

tivierbaren Symptomen (z. B. Röntgen und Ekg) eine beginnende Linksherzinsuffizienz anzuzeigen vermag, aber wir haben — um sicher zu gehen — in diesem Erfahrungsbericht nur solche Krankheitsverläufe berücksichtigt, bei denen auch klinisch oder röntgenologisch und im Elektrokardiogramm sichere organische Herzveränderungen nachzuweisen waren.

Unter 30 Coronarsklerosekranken mit Linksherzinsuffizienz verschiedenen Grades sahen wir nach dem obenbeschriebenen „Strophoralstoß“ (27 mg am 1. Tag, 18 mg am 2. Tag, 8 mg am 3. Tag) 9mal einen sehr guten, 13mal einen guten und 8mal keinen Erfolg. 4 von diesen 30 Coronarsklerotikern hatten auch eindeutige Rechtsherzinsuffizienzsymptome, die aber nur bei einem einzigen Kranken nicht mit beeinflusst wurden. (Bei den günstig beeinflussten 3 Klappenfehlerkranken schienen die Linksherzinsuffizienzsymptome besser anzusprechen, als die Rechtsherzinsuffizienzsymptome.)

Das Durchschnittsalter unserer Coronarsklerosekranken betrug 60 Jahre. Nach der „Kapazitätseinteilung“ des amerikanischen Nomenklaturkomitees (Halhuber: Cardiologische Krankheitsbezeichnungen, Ars med. 1953) gehörten 11 Patienten der Gruppe 2 (geringe Einschränkung der Leistungsbreite des Kreislaufs), 16 Patienten der Gruppe 3 (mittelgradige Einschränkung der Leistungsbreite des Kreislaufs) und 4 Pat. der Gruppe 4 (hochgradige Einschränkung der Leistungsbreite des Kreislaufs; Insuffizienzzeichen schon in Ruhe); die Mißerfolge verteilten sich anteilmäßig auf alle Gruppen in ähnlicher Weise (4 in Gruppe 2, 3 in Gruppe 3 und 1 in Gr. 4).

Von den Einzelsymptomen aus dem kleinen Standardsyndrom nach Kern kamen bei unseren 30 Coronarkranken mit Linksherzinsuffizienz das Symptom cardiale Müdigkeit und das Anstrengungssyndrom in 100% vor. Die cardiale Schlafstörung in 75%, während Dyscardie (worunter wir auch Mißempfindungen, die nicht als typische Stenocardien zu bezeichnen sind, mit einbezogen) in 90%, das Symptom: unmotivierter Schweiß, cardialer Husten, Kopfschmerzen fraglich nur in 20% Häufigkeit vorkamen. Nach unseren Erfahrungen sind also auch bei sichergestellter coronarsklerotischer Linksherzinsuffizienz diese drei letztgenannten Symptome (unmotivierte Schweißausbrüche, cardialer Husten, Kopfschmerzen und Schwindel) nicht so häufig und eindeutig, daß ihnen ein verlässlicher diagnostischer Wert beigemessen werden kann. Hingegen haben wir von B. Kern gelernt, die häufigsten typisch cardialen Schlafstörungen mehr zu beachten. Es handelt sich dabei um jenes kennzeichnende, ein- bis mehrstündige, unruhige und unangenehme, ermüdende Wachliegen nach Mitternacht, trotz normalem Einschlafen am Abend und festem Zweitschlaf gegen Morgen, „wenn's bald Zeit zum Aufstehen ist“ (B. Kern, Die Herzinsuffizienz, Stuttgart 1948). Die übrigen Symptome, die cardiale Müdigkeit, das Anstrengungssyndrom, die Schlafstörung und die Dyscardie wurden auch bei differenzierter Beurteilung jedes einzelnen Falles durchschnittlich in der gleichen Weise beeinflusst, nämlich in einem Drittel der Fälle ganz zum Verschwinden gebracht und in einem Fünftel der Fälle gebessert. Die Uebereinstimmung dieser Prozentzahlen bei jedem einzelnen für sich beurteilten Symptom darf wohl als Argument dafür gelten, daß die Therapie nicht monosymptomatisch, z. B. Pervitin-ähnlich oder sonst extracardial, sondern an der gemeinsamen Ursache aller Symptome, nämlich an der Herzinsuffizienz, angegriffen hat.

Bemerkenswert ist auch, daß der optimale Therapieerfolg bei 10 von 30 Coronarkranken bereits nach Beendigung des Strophoralstoßes, also schon nach 3 Tagen, erzielt wurde. Im allgemeinen halten wir aber nicht eine schematische Dosierung, wie sie für unsere wissenschaft-

liche Fragestellung nötig war, sondern eine individuelle Medikation nach Erfolg und Bedarf für richtig.

Unsere Ruhe-Ekg-Kontrollen vor und nach 3 bzw. 14 Tagen ergaben im allgemeinen keine verwertbaren Veränderungen, vor allem nie typische Digitalisierungszeichen. In einigen Fällen kam es wohl zu einer Verringerung einer früher festgestellten ST-Senkung, die aber in 2 Fällen sich sogar während der klinisch erfolgreichen Therapie wieder verstärkte. Vor einer Ueberschätzung geringer Nachschwankungsveränderungen, die auch spontan oder extracardial bedingt sein können, muß immer wieder gewarnt werden.

Bei einem Teil unserer Hochdruckkranken wurde der Blutdruck gesenkt, aber wir beziehen diesen Erfolg auf die Milieu-Aenderung während der stationären Behandlung (ohne Bettruhe!). Von einem Therapievergleich mit anderen Medikamenten wird Abstand genommen, weil bei Herzkranken die Ausgangslage für eine vergleichende Therapie fast nie gleichartig ist. Bei 2 Strophoralmißerfolgen konnte durch Strophanthin intravenös noch nachher ein Erfolg erzielt werden. Bei 2 anderen wurde ein unbefriedigender Strophoraltherapieerfolg durch nachträglich Cedilanid bzw. Digitoxinverabreichung verbessert.

Auf Grund der bisherigen Mitteilungen im Schrifttum führen wir die Mißerfolge vor allem auf unterschiedliche individuelle Resorptionsverhältnisse zurück. Dabei waren Resorptionsänderungen, wie sie von P. Marquardt (Med. Klin. 46 [1951] 1155) bei entzündetem Darm vermutet werden, bei unseren Kranken nicht zu erwarten, da alle unsere Patienten vor und nach der Strophoralbehandlung als klinisch darmgesund gelten konnten.

Bei fast der Hälfte unserer Patienten wurden während der Strophoralbehandlung Nebenwirkungen irgendwelcher Art beobachtet. 5 Patienten gaben innerhalb der 14tägigen Behandlung eindeutige typische Symptome von Digitalisunverträglichkeit an, wie Augenflimmern und Uebelkeit, die nach Absetzen des Strophoral wieder verschwanden. Vielleicht ist es in diesem Zusammenhang wichtig, auf dieses zusätzliche Argument für die tatsächliche Resorption des Strophorals in diesen Fällen hinzuweisen, da ja von Kern Beobachtern eine Resorption und Digitaliswirkung überhaupt gelehrt wird. Ein „Kaffeeschwips“, wie ihn T. Kern als typisch beschreibt, ist uns bei unserer Dosierung nie aufgefallen. 11 Patienten hatten lästige Schleimhauterscheinungen, Zungenbrennen und andere orale Sensationen, sowie Durchfallneigung. Daß relativ viele Patienten (1/4 des Krankengutes) die für das Strophoral spezifischen Nebenerscheinungen an der Verdauungsschleimhaut hatten, obwohl wir uns an die von Kern angegebene Applikationsweise hielten, ist auffällig. Was die Nebenwirkungen betrifft, so decken sich unsere Erfahrungen mit denjenigen Aschenbrenners, der sie bei 22 von 60 Kranken sah.

Da der klinische Erfahrungsbericht von Aschenbrenner und Foth bezüglich der trockenen Herzinsuffizienz am ehesten mit dem unseren vergleichbar ist, sei auch kurz auf dessen Ergebnisse eingegangen. Von 20 Fällen zeigten nur 2 Kranke objektiv und subjektiv ein gutes Ansprechen auf Strophoral. Wir vermuten, daß diese viel größere Zahl der Versager im Vergleich zu unseren Erfahrungen auf die z. T. wesentlich geringere Dosierung zurückzuführen ist. Während Aschen-

brenner und *Foth* in 15 Fällen nur 3mal 3 mg (9 mg) pro die und in 5 Fällen 9—24 mg pro die gaben, war unsere erste Tagesdosis immer 27 mg, was etwa der durchschnittlichen Tagesdosis von wirksamem oralem Strophanthin G entspricht, die *Hochheim* 1906 angab (*Aschenbrenner* u. *Foth*). Uebrigens empfahl auch *Schellong* Einzelgaben von 3 Tabl. (= 9 mg) Strophoral (*Schellong* in: *Dennig*: Lehrbuch der inneren Medizin, Stuttgart 1950, S. 41).

Im übrigen verzichten wir auf eine Auseinandersetzung mit dem einschlägigen Schrifttum, weil wir sie in diesem Zusammenhang für wissenschaftlich unergiebig halten.

Zusammenfassung

Es wird über klinische Beobachtungen an 30 Coronar-sklerosekranken mit Linksherzinsuffizienz berichtet, von denen 22 nach Strophoral klinisch gebessert waren. Die Beurteilung erfolgte nach einem Fragebogensystem, das auch in der Praxis anwendbar ist und daher für vergleichende Beobachtung ähnlicher Art in Klinik und Praxis geeignet erscheint. Vom „kleinen Standardsyndrom“ zur anamnestischen Erfassung der beginnenden Linksherzinsuffizienz nach *B. Kern* halten wir nach unseren Erfahrungen die cardialen Schweiße, die cardialen Hustenanfälle und die cardialen Kopfschmerzen für nicht bezeichnend. Dagegen wird die cardiale Schlaflosigkeit als ein erstes Symptom der Linksherzinsuffizienz zu Unrecht oft übersehen. Nebenwirkungen in Form von Schleimhautreizerscheinungen im Verdauungstrakt waren in unserem Beobachtungsgut relativ häufig. Auch nach unseren Erfahrungen lohnt sich die Weiterentwicklung von oralen Strophanthinpräparaten, die 1. möglichst gleichmäßig perlingual oder vom Magen-Darmtrakt aus zur Resorption kommen, 2. ohne enterale Nebenwirkungen und 3. kassenwirtschaftlich sein müssen.

Nach Drucklegung erfahren wir durch eine persönliche Mitteilung, daß die Symptome: unmotivierter Schweiß, cardialer Husten, Kopfschmerzen und Schwindel nach *B. Kern* nicht zum „kleinen Standardsyndrom“ zu zählen seien, sondern von ihm ebenso wie von uns seltener gefunden wurden.

Schriftumsverzeichnis kann b. d. Verff. angefordert werden.

Anschr. d. Verff.: Innsbruck, Medizin. Univ.-Klinik