

## Strophanthinbehandlung bei Angina pectoris

Von Professor Dr. SARRE

Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Freiburg (Breisgau)

Daß dieses Thema gesondert behandelt werden soll, beweist wohl seine besondere Bedeutung. Einmal soll gezeigt werden, ob und wie weit Strophanthin gerade bei der Angina pectoris wirksam ist und ferner, warum es hier angebracht ist als die übrigen Digitaloide und Digitaliskörper und schließlich sollte auch noch auf die Frage der oralen Strophanthintherapie eingegangen werden.

Man möchte vielleicht annehmen, daß man Strophanthin nur in den Fällen geben sollte, in denen die Angina pectoris mit einer cardialen Insuffizienz verknüpft ist. Hierzu ist folgendes zu sagen: Jede Angina pectoris bei bestehender oder bei beginnender Coronarsklerose führt früher oder später zur Herzmuskelschädigung, zur Myodegeneratio cordis. Die subtilen EKG-Untersuchungen der letzten Jahre haben uns gezeigt, daß diese Veränderungen schon sehr früh eintreten, und auch aus den pathologisch-anatomischen Befunden ist dies ja bekannt. Wir wissen andererseits, daß die Digitaliskörper bei jedem angegriffenen Herzmuskel, vor allem bei jeder degenerativen Herzmuskelschädigung wirksam sind, indem sie auf heute noch geheimnisvolle Weise in die Stoffwechselverhältnisse bei der Herzinsuffizienz eingreifen, insbesondere die oxydativen Erholungsvorgänge verbessern unter Einsparung von Sauerstoff. Diese Vorgänge wirken den unheilvollen Folgen des Sauerstoffmangels, wie sie bei der Coronarsklerose bestehen, auf jedem Falle entgegen. Digitaliskörper und Strophanthin wären also bei jeder Durchblutungsnot des Herzmuskels, bei jeder Coronarinsuffizienz angebracht. Auch EDENS, der früher scharf betont hatte, daß Digitalis und überhaupt die Herzglykoside nur bei der Herzschwäche gegeben werden sollten, hat sich später gewandelt und erklärt, er wäre „aus einem Saulus ein Paulus“ geworden und er würde jetzt auch bei den nicht-insuffizienten Angina-pectoris-Kranken Strophanthin geben, ebenso wie es an der VOLHARDSchen Klinik üblich war.

Die zweite Frage wäre nun, warum ist gerade Strophanthin besonders geeignet, um bei der Angina pectoris gegeben zu werden? Darüber besteht eine große Kontroverse. Ich habe schon vor zehn Jahren – damals noch an der Volhardschen Klinik – darauf hingewiesen, und mit mir auch andere (z. B. E. von SACHS), daß klinische Beobachtungen immer wieder gezeigt haben, daß bei der Coronarinsuffizienz mit oder ohne Angina pectoris Digitalispräparate oft schlecht vertragen werden und vermehrt pectanginöse Beschwerden auftreten, während Strophanthin gut vertragen wird und die Anfälle oft beseitigt. Die klinische Erfahrung zeigt also klar, daß hier ein Unterschied bestehen muß. Und zwar ist es nicht die intravenöse Injektion, die hier vorteilhafter ist – denn auch intravenöse Lanatapräparate werden oft schlecht vertragen. Es ist auch nicht, wie EDENS meinte, die stoßartige Wirkung des Strophanthins, denn wir

konnten zeigen, daß intravenös auch Dig. lanata und purpurea stoßartig wirken (Abb. 1) und dennoch nicht die Besserung erreichen, die wir bei Strophanthin beobachten. Andererseits wirkt Strophanthin auch peroral günstig. Es muß also etwas anderes sein.

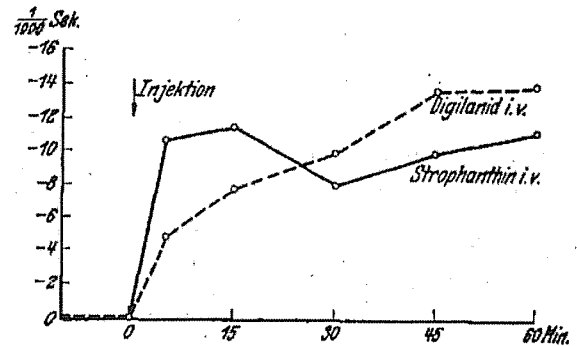
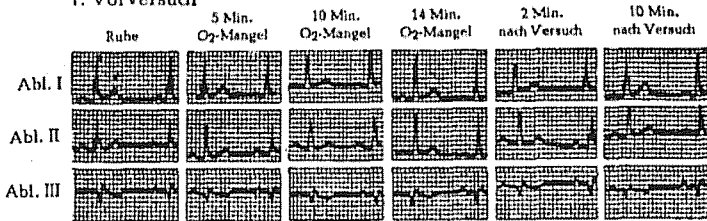


Abbildung 1  
Verkürzung der Anspannungszeit sofort nach i. v. Glykosidinjektion beim herzkranken Patienten; Also „stoßartige“ Wirkung bei Strophanthin und Digitalis bei i. v.-Gabe.

Worauf beruht nun diese Verschiedenheit zwischen Strophanthin und Digitalis? Vielleicht ist es die verschiedene Wirkung auf die Coronarien? Aus der Pharmakologie ist sehr wenig zu entnehmen. Wie REIN fand, stehen die Kranzgefäße unter einem wechselnden Vagustonus, der die Durchblutung den Bedürfnissen des Herzstoffwechsels bzw. der Herzleistung genau anpaßt. Wir können also nur am innervierten Herzen die pharmakologische Wirkung auf die Coronardurchblutung prüfen. Da ferner Strophanthin gleichzeitig Herzleistung, Sauerstoffverbrauch und Coronardurchblutung ändert, können Untersuchungen der Coronardurchblutung allein nicht feststellen, ob diese dem Sauerstoffbedarf entsprechend sich gebessert oder verschlechtert hat. Maßgebend für die Wirkung ist aber allein die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. HILDEBRAND und Mitarbeiter fanden mit der REINSchen Stromuhr, daß bei Strophanthin in therapeutischer Dosierung am normalen Herzen die Coronardurchblutung mit dem Minutenvolumen absinkt, während am insuffizienten Herzen und bei experimenteller Coronarinsuffizienz die Coronardurchblutung mit dem Minutenvolumen parallel ansteigen. Ob allerdings die Coronardurchblutung und das Strophanthin quantitativ entsprechend dem veränderten Minutenvolumen bzw. Sauerstoffverbrauch ansteigt bzw. absinkt, konnte auch bei diesen Versuchen nicht festgestellt werden. RÜHL und GOLLWITZER-MEIER u. KRÜGER fanden in Tierversuchen am innervierten Herz-Lungen-Präparat nach Strophanthin bei Absinken der Coronardurchblutung gesteigerte Utilisation. Diesen Befund würde man gemeinhin als verschlechterte Coronardurchblutung deuten. Es könnte sich aber auch um eine bessere Ausnutzung des Sauerstoffangebotes handeln, die die schlechtere Durchblutung kompensiert. Ob genügend kompensiert, ist eine andere Frage. SCHU-

## I. Vorversuch



## 2. nach Digitalid i.v.

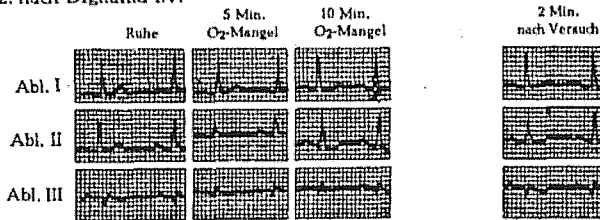
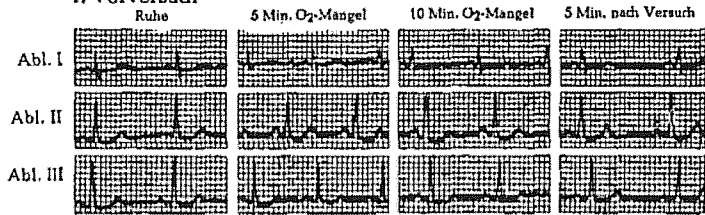


Abbildung 2

Ekg-Veränderungen beim koronarinsuffizienten Patienten im O<sub>2</sub>-Mangeltest: 1. vor der Glykosidgabe, 2. nach Digitalidgabe. Versuch 2 fällt schlechter aus (siehe Text).

## I. Vorversuch



## 2. nach Strophanthin i.v.

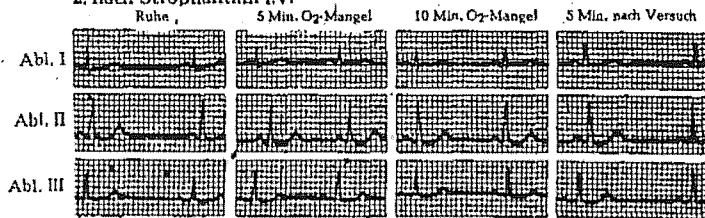


Abbildung 3

Der gleiche O<sub>2</sub>-Mangeltest. 1. vor Glykosidgabe, 2. nach Strophanthingabe. Versuch 2 fällt besser aus (siehe Text).

MANN fand nach Strophanthin allgemein Verbesserung der oxydativen Erholungsvorgänge, und schließlich muß hier GREMELS Erwähnung finden, der schon bei kleinsten Dosen eine Verringerung des Sauerstoffverbrauches, eine Sauerstoffsparewirkung am Herzen beobachtete. Auch KROTZ hat in einer umfangreichen tierexperimentellen Arbeit die Wirkung der Herzglykoside auf die akute Herzinsuffizienz geprüft. Diese interessante Arbeit vermittelt uns zahlreiche Erkenntnisse. Aber man kann wohl sagen, daß es kaum möglich erscheint, solche akuten Herzinsuffizienzen beim Tier in Narkose mit den Verhältnissen bei der chronischen Coronarinsuffizienz des Menschen zu vergleichen. Hier können nur die klinische Beobachtung resp. das klini-

sche Experiment weiterhelfen. Nicht umsonst ist in letzter Zeit immer wieder betont worden, daß die klinische Pharmakologie die tierexperimentelle Pharmakologie ergänzen müsse.

Um die klinische Erfahrung zu erhärten, haben wir nun im klinischen Experiment am coronarkranken Menschen untersucht, inwieweit Strophanthin und Digitalis (lanata, purpurea) sich in ihrer Wirkung auf die Sauerstoffmangeltoleranz des Herzmuskels unterscheiden. Nach den bekannten Untersuchungen von DIETRICH und SCHWIEGK kommt es bei coronarinsuffizienten Menschen bei Atmung sauerstoffarmer Luft zu angina-pectoris-artigen Beschwerden in individuell verschiedener Weise und ferner zu ganz charakteristischen EKG-Veränderungen, Senkung des ST-Stückes und Abflachung des T's. So treten z. B. bei Atmung eines 9%igen Sauerstoffgemisches bei coronarkranken Patienten etwa nach 5 bis 10 Minuten pectanginöse Beschwerden auf. Gibt man nun ein coronarerweiterndes Mittel, so treten diese Anfälle später oder gar nicht ein und das EKG wird nicht so sehr deformiert. Die O<sub>2</sub>-Mangelwirkung wird also vermindert oder aufgehoben. Man kann nun diese Versuchsanordnung dazu benutzen, auch die Digitaliskörper und das Strophanthin auf ihre Wirksamkeit bei der Coronarinsuffizienz zu prüfen. Wir haben solche Versuche bei vielen Dutzenden von Patienten mit organischer Coronarinsuffizienz durchgeführt.

Es ergab sich dabei, daß nach der Strophanthin-Behandlung eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Schmerzen auftrat. Bei Digitalis-lanata-Präparaten war die Schmerzzeit verkürzt, d. h. der Schmerz trat schon eher auf als im Vorversuch. Es zeigt sich also bereits bei der verhältnismäßig groben Prüfung mit Hilfe der Schmerzzeit ein gegensätzliches Verhalten, indem Strophanthin die Schmerzzeit verlängerte und die Lanata-Präparate die Schmerzzeit verkürzten.

Nun zu den EKG-Veränderungen: Die Abbildung 2 zeigt Beispiele von EKG-Veränderungen: Auf der oberen Kurve die Veränderungen im Vorversuch, die Senkung des ST-Stückes im Sauerstoffmangel und die Abflachung des T. Nach Gabe von Dig. lanata sehen Sie, daß diese Verhältnisse nicht verbessert sind, sondern eher verschlechtert: es tritt eine noch tiefere Senkung des ST-Stückes ein. Bei Abbildung 3 ist der Versuch mit Strophanthin wiederholt. Sie sehen wieder im Vorversuch die Senkung des ST-Stückes, noch ausgeprägter als vorhin, und nun nach Strophanthingabe i. v. die sehr viel geringere Senkung, fast Normalisierung des EKGs. Solche Versuche wurden nun bei zahlreichen coronarinsuffizienten Patienten durchgeführt und die Höhe



# Uro-Med

schmerzstillendes  
Harnantisepticum

MED

Fabrik chemisch-pharmaz. Präparate  
J. Carl Pflüger, Berlin-Nkln. (West)

der T-Zacke, resp. die Senkung des ST-Stückes im Vorversuch und nach Gabe des jeweiligen Herzglykosides im Hauptversuch durchgemessen. Nach Strophanthin fand sich in fast allen Fällen eine geringere Abflachung des T- oder des ST-Stückes als im Vorversuch, dagegen bei den Dig. lanata und purpurea-Präparaten in den meisten Fällen eine stärkere Abflachung oder keine Differenz. Bei herzgesunden Patienten zeigte sich nach Strophanthin kein deutlich geändertes Verhalten der Anoxieveränderungen gegenüber dem Vorversuch.

Was können wir nun aus diesen Untersuchungen schließen? Doch wohl nur, daß Strophanthin in der üblichen Dosierung die Sauerstoffmangeltoleranz des coronar Kranken Herzens verbessert, Lanata- und Purpurea-Präparate dagegen sie verschlechtert.

Ob nun diese Verbesserung der Sauerstoffmangeltoleranz – wie ich vorsichtig sagen will – durch verbesserte Coronardurchblutung oder veränderte Stoffwechselprozesse mit relativ geringerem Sauerstoffbedarf des Herzens (Sauerstoffsparswirkung GREMELS) oder durch verbesserte Sauerstoffdiffusion (RÜHL) oder Verbesserung der oxydativen Prozesse (SCHUMANN) bedingt sind, weiß man heute noch nicht sicher. Dies kann aber dem Arzt zunächst gleichgültig sein. Die empirisch gefundene therapeutische Tatsache ist zunächst das wichtigste.

Verbesserung resp. Verschlechterung der Coronarinsuffizienz bei je 5-10 Kranken durch folgende Mittel (30 Min. nach Injektion):  
(gemessen an der Hebung des ST-Stückes im O<sub>2</sub>-Mangeltest)

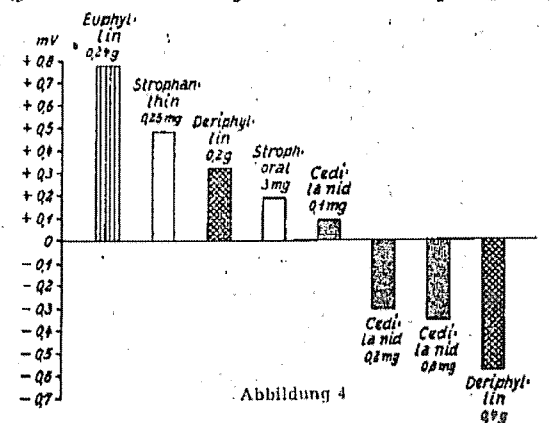


Abbildung 4

In der nächsten Abbildung 4 sind die Mittelwerte der Änderungen an den T-Zacken aufgetragen, also damit der Grad der Wirksamkeit der betreffenden Mittel auf die Sauerstoffmangeltoleranz des coronarinsuffizienten Herzen am Menschen, und zwar für Strophanthin einerseits, für Lanata-Glykoside andererseits und zum Vergleich bekannte coronarerweiternde Mittel, wie Euphyllin und Deriphyllin. Man sieht die Verbesserung der Sauerstoffversorgung am Strophanthin 0,25 mg und auch beim Strophanthin oral, auf das ich gleich noch zu sprechen komme, während Cedilanid in der Dosierung 0,2 und 0,8 mg die Verhältnisse verschlechtert. Allerdings tritt hier interessanterweise eine Umkehr der Wirkung bei Verringerung der Dosis auf. Größere Dosen Cedilanid wirkten stark negativ, ganz kleine Dosen Cedilanid wirkten ganz schwach positiv oder in-

different. Es ist zu betonen, daß diese Säulen Mittelwerte von je 5 bis 10 Patienten zeigen, wobei sich die Patienten jeweils ziemlich gleich verhielten, so daß die Werte nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung signifikant sind. KROTZ hat hier früher einmal geäußert, daß seine Vermutung damit bestätigt würde, daß 0,1 Cedilanid isodynam, d. h. gleichwirksam bei der Coronarinsuffizienz wäre, wie 0,25 mg Strophanthin. Ich kann dies nicht sagen, denn wir haben nur gefunden, daß 0,1 Cedilanid die einzige Dosis ist, bei der überhaupt ein positiver Effekt bei der Coronarinsuffizienz zu sehen war, während größere Dosen ungünstig wirkten. Der Grad der Wirkung war aber, wie aus dieser Abbildung hervorgeht, bei Strophanthin um ein Vielfaches größer als bei Cedilanid. Ganz ähnlich verhielt es sich mit den Purpurea-Präparaten, die wir ebenfalls geprüft haben. Auch bei diesen fand sich in allen geprüften Dosierungen ein negatives Verhalten bei der Coronarinsuffizienz.

Auf der Abb. 4 sind nun auch zum Vergleich bekannte coronarerweiternde Mittel der Purinreihe eingetragen, wie Euphyllin und Deriphyllin. Beim Euphyllin fanden wir in der klinisch üblichen Dosierung die stärkste Wirkung in bezug auf die Veränderung des EKGs und die Schmerzzeit im Sauerstoffmangelversuch, beim Deriphyllin in der Dosis 0,2 auch eine günstige Wirkung, in höherer Dosierung aber eine negative Wirkung. Es ist interessant, daß auch hier eine Umkehr der Wirkung bei höherer Dosierung auftritt, ein pharmakologisches Problem, das bis heute noch zu wenig erforscht ist.

Ich möchte noch erwähnen, daß wir nach dieser Methode auch die ägyptische Droge aus der Frucht von Ammi Visnaga, Khellin, die neuerdings auch in Deutschland erhältlich ist, geprüft haben, ein Präparat von sehr stark coronarerweiternder und vor allen Dingen sehr lang anhaltender Wirkung, die auch etwa in der Gegend des Euphyllins in dieser Tabelle stehen würde.

Wir ziehen aus diesen Untersuchungen die praktische Schlußfolgerung, daß wir bei der Coronarinsuffizienz mit oder ohne Angina pectoris Strophanthin geben und die Digitalis purpurea oder lanata vermeiden. Dies ist für uns die einzige Indikation, wo Strophanthin tatsächlich anderen Digitalisdrogen überlegen zu sein scheint, und sogar in einem gewissen Gegensatz zu ihnen steht.

Etwas besonderes ist die Frage, ob man beim Infarkt Strophanthin geben soll. Sie wissen, daß die alten Kliniker sehr verschiedener Ansicht sind. EDENS mit seiner einzigartigen Strophanthin-Erfahrung war ohne Einschränkung dafür. Ich muß sagen, daß ich dabei immer Bedenken habe, weil bekanntlich die Strophanthinempfindlichkeit beim Infarkt so groß ist, daß man evtl. ein Kammerflimmern provozieren kann. Ich pflege also bei einem akuten Myokardinfarkt in den ersten Stunden kein Strophanthin zu geben, sondern Euphyllin oder Khellin und zentral sedative Mittel, um erst später auf eine ganz vorsichtige Medikation von Strophanthin überzugehen.

Nun zur Frage der oralen Strophanthin-Medikation. Sie haben auf unserer Tabelle auch

das Strophoral erwähnt gesehen, und zwar in einer positiven Wirkung auf die Sauerstoffmangeltoleranz des Herzens, geprüft eine dreiviertel Stunde nach Gabe des Mittels. Über die Wirksamkeit und Nützlichkeit der oralen Strophanthintherapie ist in letzter Zeit außerordentlich viel geschrieben worden. Die Meinungen gehen von der völligen Ablehnung als „therapeutischer Irrtum“ bis zur begeisterten Zustimmung geradezu als Wendepunkt in der Therapie der Herzinsuffizienz. Nun, beide Meinungen sind sicherlich falsch, und die Wahrheit liegt in der Mitte. Es ist neuerdings von den Pharmakologen nachgewiesen worden, von HILDEBRAND, von MARQUARDT und von LENDLE, daß das g-Strophanthin sowohl perlingual wie im Magen-Darmkanal resorbiert wird. Wir verweisen auf die kürzlich erschienene tierexperimentelle Arbeit von LENDLE, der bei bestimmten peroralen Dosen von Strophoral eine deutliche Bradykardisierung (und später Übelkeit) fand, und zwar bei Strophoral in einer Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht, während vergleichsweise bei Digitoxin 0,2/kg, bei Digilanid-B 0,35 mg/kg, bei Verodigen 0,6 mg/kg, bei k-Strophanthin 3 mg/kg und bei g-Strophanthin 2,5 mg/kg notwendig waren. Es dürfte demnach kein Zweifel bestehen, daß die im Strophoral vorliegende Kombination von 90% g-Strophanthin und einem reduzierten Strophanthin oral wirksam ist.

Wir zeigten auf der Abb. 4, daß das oral gegebene Strophoral 3 mg eine Wirkung hat, die ungefähr  $\frac{1}{2}$  der Wirkung beträgt, die 0,25 mg Strophanthin intravenös gegeben, entfaltet. Also ein Verhältnis der beiden Wirkungen wie 1:36 etwa. Das stimmt sehr gut mit älteren Angaben von KROTZ bei rektal verabreichtem Strophanthin überein.

Wir haben weitere Untersuchungen angestellt, wie ein konzentriert perlingual gegebenes Strophanthin, Strophinos (1 gtt 0,25 mg!), auf die Anspannungs- und Austreibungszeit wirkt und auch die Veränderungen der kreislaufdynamischen Verhältnisse nach WEZLER und BÖGER bestimmt. Es hat sich gezeigt, daß eine halbe Stunde nach Gabe von Strophinos die Anspannungszeit sich ganz charakteristisch verändert und ebenso das Schlag- und Minutenvolumen und die Pulsfrequenz (Tab. 1) und zwar fast in derselben Richtung und Stärke, wie man es nach intravenös gegebenem Strophanthin findet.

Es ist also nicht einzusehen, warum man nicht ein orales Strophanthin-Präparat geben sollte, genau so, wie man orale Lanata- und Purpurea-Präparate gibt, die ja auch nur zum Teil und unregelmäßig resorbiert werden. Wenn es eine besondere Indikation für Strophanthin gibt, bei dem Strophanthin allen anderen Digitalis-Präparaten überlegen ist (und ich glaube gezeigt zu haben, daß eine solche Indikation in der Coronarinsuffizienz gegeben ist), dann ist es natürlich ein sehr glücklicher Umstand, wenn wir die Therapie oral oder perlingual durchführen können.

Nach den pharmakologischen und klinischen Untersuchungen scheint nun allerdings – jedenfalls für Strophoral – festzustehen, daß die Resorption so gering und langsam vor sich geht, daß die gleichzeitige Elimination des Strophanthin eine Rolle spielt und

#### Anderung der Herzleistung $\frac{1}{2}$ Stunde nach Strophanthin perlingual (6 Tropfen Strophinos) bei Patienten mit Coronarsklerose und Angina pectoris

	Schlagvolumen in ccm		Frequenz		Minutenvolumen in Litern	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
F. K., 54 J.	60,9	109,6	79	71	4,81	7,72
F. K., 64 J.	150,6	184,7	52	49	7,83	9,05
A. W., 49 J.	97,0	119,0	73	63	7,81	7,49
P. H., 74 J.	130,6	141,9	69	62	9,01	8,80
M. M., 59 J.	87,1	108,2	67	64	5,84	6,92
A. B., 56 J.	76,8	83,9	80	78	6,15	6,53
L. S., 54 J.	85,0	104,0	81	77	6,88	8,00
O. S., 49 J.	69,5	91,9	74	58	5,14	5,33
F. S., 50 J.	56,5	57,5	95	83	5,36	4,77
K. L., 75 J.	65,7	89,6	80	75	5,25	6,72
B. T., 64 J.	93,9	116,6	78	73	7,32	8,51
H. L., 46 J.	95,6	104,9	63	61	6,02	6,39

In 9 Fällen besserte sich die ST-Senkung, z. T. erheblich.

In 3 Fällen blieb die ST-Senkung unverändert.

Kein Fall war mit Glykosiden vorbehandelt.

Tabelle 1

einen hohen Strophanthinspiegel im Blut verhindert. So kann es selbst bei hoher Strophoral-Dosierung nicht zu einer starken Glykosidwirkung am Herzen kommen. HOFFMANN vermutet, daß bei diesen kleinen Dosen mehr extracardiale Wirkungen des Strophanthins beobachtet werden, nämlich Wirkungen auf Zentralnervensystem, Atmung und Gefäße. Und es könnte ja sein, daß der günstige Effekt auf die Coronarinsuffizienz eine Gefäßwirkung des Strophanthins ist, also – wenn man so will – eine „extracardiale“ Wirkung. Dies ist jedoch noch nicht bewiesen. Jedenfalls wäre nach diesen Erkenntnissen die Medikation mit Strophoral eine Medikation mit kleinsten Dosen. Die Indikation ist demnach nicht – und das muß besonders betont werden – die manifeste Dekompensation, die höhere Glykosiddosen braucht, sondern gerade die herzmuskelgeschädigten Coronarinsuffizienzen ohne Dekompensation, aber subjektiven Beschwerden – wie auch das Altersherz – die mit kleinen und kleinsten Dosen auskommen. Dies war ja schon seit langem bekannt. Schon um die Jahrhundertwende waren zahlreiche Kliniker, wie STRUMPELL, KREHL, v. ROMBERG u. a. von der Wirkung der Tinctura strophanthi vollkommen überzeugt. Unter der vielfach besseren Wirkung des intravenösen Strophanthins kam man dann wieder von der oralen Medikation ab. Aber wenn wir unseren Patienten tatsächlich mit oralen Dosen Strophanthin helfen können, warum sollen wir dann nicht auf diese Form der Therapie zurückgreifen, wenn wir ihnen damit die Spritze ersparen können?

Es dürfte also weder nach klinischen Untersuchungen, noch nach den Erfahrungen des Praktikers, noch nach den experimentell-klinischen Untersuchungen ein Zweifel sein, daß Strophanthin die Coronarinsuffizienz günstig beeinflusst und darin den Purpurea- und Lanataglykosiden überlegen und z. T. entgegengesetzt ist – und es dürfte ferner bewiesen sein, daß das Strophanthin in bestimmter Form oral oder perlingual resorbiert wird und genügend resorbiert wird, um günstig auf die Coronarinsuffizienz zu wirken.