Aus der Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner),
dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation
(Vorstand: Prof. Dr. F. X. Wohlzogen)
der Universität Wien
und der 2. Medizinischen Abteilung (Herzstation)
(Vorstand: Prof. Dr. K. Polzer)
des Hanusch-Krankenhauses in Wien

Beeinflußbarkeit der Hirndurchblutung durch Ouabain*

Von W.-D. Heiss, Th. Reisner, H. Reisner, L. Havelec, F. Kubicek und K. Dietmann

Mit 1 Abbildung

Effect of Ouabain on Cerebral Blood Flow

Summary. The effect of 0,25 mg ouabain on cerebral blood flow (CBF) was investigated in patients with and without cerebrovascular disease using the xenon clearance method. The 36 patients included in this study did not show any signs of heart failure. Ouabain increased the CBF and this effect was demonstrable 15, as well as 90 min. after administration. This effect was proven statistically using the t-test for a comparison of the values with spontaneous changes in a control group without medication. The perfusion of pathologically-supplied brain regions was altered in the same way as the hemispheric flow; changes in the distribution of blood in the way of a steal effect were not observed. The haemodynamic prarameters do not indicate a primary cardiac effect. Hence, an influence of ouabain on cerebral vessels might be responsible. The present results support reported clinical experience with ouabain for the treatment of patients with cerebrovascular disease.

Key words: Ouabain, cerebral blood flow, xenon clearance method, cerebrovascular disease, cerebral action.

Zusammenfassung. Einmalige intravenöse Gaben von 0,25 mg Ouabain (g-Strophanthin) wurden in ihrer Wirkung auf die Hirndurchblutung bei Patienten mit und ohne zerebrovaskuläre Erkrankung mit der Xenon-Clearance-Methode untersucht. Keiner der 36 untersuchten Patienten bot klinische Zeichen einer manifesten kardialen Dekompensation. Ouabain bewirkte eine Verbesserung der Hirndurchblutung, die 15 und 90 Min. nach der Gabe nachweisbar war. Dieser Effekt konnte gegenüber der spontanen Änderung der Hirndurchblutung in einer Kontrollgruppe ohne Medikamentengabe mittels t-Test signifikant gesichert werden. Änderungen der Perfusion mangelversorgter Hirnareale gingen der Zu- oder Abnahme der Durchblutung der ganzen Hemisphäre parallel, Umverteilungen des Blutes im Sinne von Stealeffekten wurden nicht beobachtet. Aus den hämodynamischen Meßparametern läßt sich eine primäre kardiale Wirkung nicht ableiten, sodaß ein Effekt über die Hirngefäße diskutiert wird. Die Ergebnisse stützen die klinische Erfahrung mit Strophanthin zur unterstützenden Therapie bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen.

Schlüsselwörter: Ouabain, Hirndurchblutung, Xenon-Clearance-Methode, zerebrovaskuläre Erkrankung, zerebrale Wirkung.

Herzwirksame Glykoside sind nicht nur dann bei der Behandlung von zerebralen Durchblutungsstörungen von Bedeutung, wenn primär kardiale Erkrankungen mit Abnahme des Herzzeitvolumens, wie hämodynamische Insuffizienz oder Rhythmusstörungen, die verminderte Hirnperfusion und damit die neurologischen Ausfälle verursachen [9, 16], sondern sie werden als unterstützende Therapie auch bei Schlaganfallpatienten

* Mit Unterstützung des Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

eingesetzt, wenn keine Zeichen einer manifesten kardialen Dekompensation bestehen [10]. Einige Kliniker geben dabei Strophanthin den Vorzug, da es ihrer Erfahrung nach den anderen Herzglykosiden bei diesen Patienten überlegen ist [2, 8, 23, 24]. Ziel dieser Untersuchung war es, durch Messungen der Hirndurchblutung die Wirksamkeit einer solchen Therapie zu überprüfen.

Methodik und Krankengut

Die Messung der gesamten und regionalen Hirndurchblutung erfolgte mit der Xenon-Clearance-Methode [20]. Ohne Vormedikation wurde unter Lokalanästhesie (2% Procainhydrochlorid) die Arteria carotis interna direkt punktiert. Nach Kontrolle der direkten Nadellage mittels Evans-blue wurden 5 bis 10 mCi 133 Xenon in 1 bis 2 ml isotoner Kochsalzlösung injiziert und die Gamma-Aktivität über dem Gehirn mit einer Szintillationskamera registriert. Die verwendete Ausrüstung [14, 15] ermöglichte über Ratemeter und Schreiber die Aufzeichung von Auswaschkurven von einer oder beiden Hemisphären; durch Weiterverarbeitung der in der Kamera registrierten Impulse über Analog-Digital-Konverter und 1600 Wortspeicher konnte gleichzeitig die Aktivität von kleinen Hirnarealen in kurzen Zeitintervallen auf digitalem Magnetband gespeichert werden. Die auf Band gespeicherte Information wurde später in einer elektronischen Datenverarbeitungsanlage (IBM 1800) ausgewertet. Mittels stochastischer und biexponentieller Analyse errechnete der Computer für die ganze Hemisphäre und für Areale von 12 × 12 mm Seitenlänge die Durchblutung des Gewebes. Die in ml/100 g/Min. ermittelten Werte wurden in Form von Hirndurchblutungskarten zweidimensional ausgedruckt.

Die Wirkung einmaliger intravenöser Gaben von 0,25 mg Ouabain (g-Strophanthin) wurde bei insgesamt 36 Patienten untersucht. Keiner der studierten Fälle bot klinische Zeichen einer manifesten kardialen Dekompensation. 23 Patienten litten an zerebrovaskulären Erkrankungen, 13 an nicht vaskulär bedingten neurologischen oder psychischen Störungen oder an chronischem Alkoholismus. Bei den Fällen mit zerebrovaskulären Erkrankungen hatten sich neurologische Herdausfälle verschiedener Intensität in verschiedener Schnelligkeit entwickelt. Die Diagnose „zerebrovaskuläre Erkrankung mit ischämisch bedingten Herdausfällen" wurde klinisch gestellt und in allen Fällen durch Zusatzbefunde (Angiographie, EEG, Szintigraphie) erhärtet. Die Messung der Hirndurchblutung erfolgte bei diesen Patienten im subakuten bis chronischen Zustand, frühestens 5 Tage nach dem Insult. Bei allen 36 Patienten wurden zwei Messungen der Hirndurchblutung im Abstand von 60 bis 90 Min. durchgeführt. Die erste Messung erfolgte vor, die zweite 15 bzw. 90 Min. nach i. v. Gabe von 0,25 mg Ouabain. Wegen der für jede Messung notwendigen Karotispunktion wurde von öfteren Untersuchungen an einem Patienten Abstand genommen.

Zum Vergleich mit spontan auftretenden Änderungen wurden Ergebnisse aus wiederholten Messungen in einer vergleichbaren Kontrollgruppe herangezogen. Wie in früheren Arbeiten dargelegt [12, 13, 22] ergibt eine zweite Hirndurchblutungsmessung am selben Patienten niederere Werte. Diese Abnahme der Werte, die auf verbleibendes Isotop in schlecht perfundierten Anteilen des Kopfes und vermutlich auch auf die stärkere emotionelle Belastung des Untersuchten während der ersten Messung zurückzuführen ist, muß bei der Beurteilung des Effektes eines einzelnen Medikamentes berücksichtigt werden. Bei den 37 Patienten der Kontrollgruppe folgte eine zweite Messung der Hirndurchblutung 60 bis 90 Min. nach einer ersten Untersuchung, ohne daß Medikamente gegeben wurden.

Bei allen Patienten wurde der Blutdruck in regelmäßigen Abständen und der arterielle CO_2-Partialdruck (pCO_2) vor jeder Messung bestimmt. Patienten, bei denen pCO_2 unstabil war, wurden ausgeschieden.

Unter gleichartigen Bedingungen wurden bei 16 Patienten die Bestimmung der Herzdynamik nach Blumberger [4] durchgeführt. In Abwandlung der Originalmethode wurde das Karotissphygmogramm blutig registriert. Gemessen wurde die Anspannungszeit (pre ejection period: PEP) und die frequenzbezogene relative

Tabelle 1. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Ausgangswerte und Änderungen in Kontroll- und Medikamentengruppen*

Patientengruppe	Anzahl	Ausgangswert ml/100 g.Min.	Änderung ml/100 g.Min.	Änderung %
Kontrollen	37	37,6 ± 7,3	— 1,6 ± 4,5	— 3,9 ± 11,1
0,25 mg Ouabain 15 Min.	18	35,8 ± 6,2	2,1 ± 2,1[1]	6,4 ± 6,8[2]
0,25 mg Ouabain 90 Min.	18	35,8 ± 4,1	1,3 ± 2,4[3]	3,9 ± 6,9[4]

Vergleich zu Änderungen in Kontrollgruppe mittels t-Test: [1] $t = 3{,}33$, $p < 0{,}002$; [2] $t = 3{,}63$, $p < 0{,}001$; [3] $t = 2{,}53$, $p < 0{,}05$; [4] $t = 2{,}71$, $p < 0{,}01$.

Tabelle 2. *Mittelwerte und Standardabweichungen der Ausgangswerte vor und der Änderung nach Gabe von Ouabain, unterteilt in Patienten mit und ohne zerebrovaskuläre Erkrankung. Durchblutungswerte in ml/100 g.Min., Durchblutungsdifferenzen in ml/100 g.Min. und in %. Blutdruck und pCO_2 in mmHg, Alter in Jahren*

0,25 mg Ouabain Zerebrovaskuläre Erkrankung (N)	15 Min. ohne (9)	15 Min. mit (9)	90 Min. ohne (4)	90 Min. mit (14)
Hemisphärendurchblutung				
Ausgangswert	38,2 ± 5,5	33,5 ± 6,3	40,1 ± 2,5	34,6 ± 3,7
Differenz absolut	+ 1,7 ± 2,3	+ 2,5 ± 1,9	0,7 ± 2,0	1,4 ± 2,5
Differenz in Prozent	+ 4,7 ± 6,6	+ 8,1 ± 7,0	1,7 ± 5,2	4,5 ± 7,4
Blutdruck: systolisch				
Ausgangswert	131 ± 15	139 ± 22	139 ± 12	129 ± 15
Differenz	+ 11 ± 11	+ 8 ± 10	+ 5 ± 13	+ 5 ± 8
Blutdruck: diastolisch				
Ausgangswert	87 ± 8	82 ± 11	83 ± 5	81 ± 12
Differenz	+ 9 ± 6	+ 3 ± 6	0 ± 8	0 ± 4
pCO_2				
Ausgangswert	36,2 ± 5,2	39,2 ± 3,9	36,2 ± 0,5	36,6 ± 3,1
Differenz	— 0,6 ± 2,0	— 0,1 ± 0,9	+ 0,4 ± 1,5	— 1,1 ± 3,7
Alter	37,2 ± 12,1	47,8 ± 19,2	50,8 ± 15,6	51,3 ± 11,0

Austreibungszeit (left ventricular ejection time: LVET). Der Quotient LVET/PEP diente als indirektes Maß für eine positive inotrope Wirkung. In Vergleichsuntersuchungen ist diese Methode zur Beurteilung der kardiotonen Wirkung ausreichend [30].

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Hirndurchblutungsmessungen vor und nach der Gabe von Ouabain sind in Tab. 1 zusammengefaßt. 15 und 90 Min. nach Gabe von 0,25 mg Ouabain war eine Zunahme der Hirndurchblutung (angegeben in Absolutwerten und Prozent) nachweisbar. Die Ausgangswerte bei den 37 Patienten, die als Kontrollgruppe herangezogen wurden, lagen im gleichen Bereich wie bei den Patienten mit Glykosidgabe. Von der in der Kontrollgruppe auftretenden mittleren Abnahme ist die mittlere Zunahme 15 und 90 Min. nach Ouabain im t-Test signifikant verschieden.

Die Änderungen der Durchblutung nach Ouabaingabe war bei Patienten mit und ohne zerebrovaskuläre Erkrankungen in gleichem Ausmaß nachweisbar (Tab. 2).

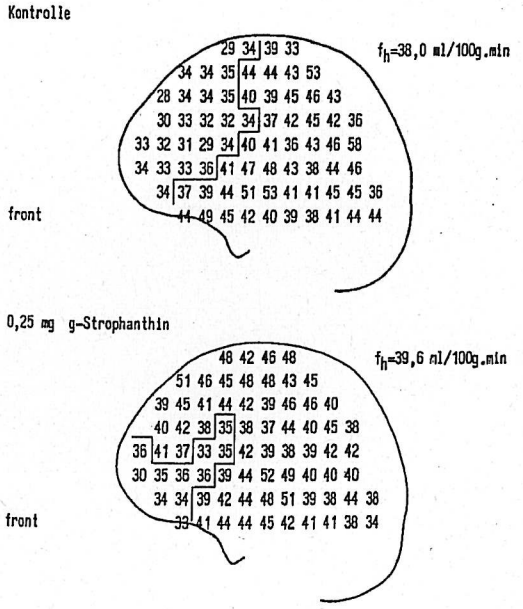

Abb. 1. Hirndurchblutungskarten der linken Hemisphäre einer Patientin mit rechtsseitiger Hemiparese bei Mediastenose. Die Durchblutung der gesamten Hemisphäre nimmt nach Gabe von 0,25 mg Ouabain zu, das mangelversorgte Areal frontal (umrandet) wird verkleinert. Kontrolle: RR 110/70, pCO_2 37,5 mmHg; nach Ouabain: RR 120/70, pCO_2 37,6 mmHg

Bei den Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen zeigten die Hirndurchblutungskarten neben der diffusen Verminderung häufig zusätzlich mangelhaft versorgte Areale, die mit den Lokalisationen der jeweiligen neurologischen Ausfälle gut übereinstimmten. Nach Gabe von Ouabain änderte sich die Durchblutung dieser Herde mit der Durchblutung der Hemisphäre. 15 Min. nach Ouabain nahm die Ausdehnung des Herdes in 4 Fällen ab (Abb. 1), in einem Fall blieb sie gleich und einmal wurde der Herd größer. 90 Min. nach Ouabain war es in 4 Fällen zu einer Verkleinerung des ischämischen Herdes gekommen, dreimal waren die mangelversorgten Areale weiterhin wenig verändert nachweisbar und einmal gering vergrößert. Wie in dem in Abb. 1 dargestellten Fall nahm die Durchblutung des mangelversorgten Areals manchmal stärker zu als die Perfusion der übrigen Hemisphäre. Bei keinem Patienten trat eine Umverteilung des Blutes im Sinne eines Steal-Effektes auf, wie sie bei vasoaktiven Substanzen beobachtet worden war [13].

Der arterielle CO_2-Partialdruck war vor und nach Ouabaingabe etwa gleich. In beiden Gruppen nahm der mittlere arterielle Blutdruck zu (Tab. 2), ohne daß statistische Unterschiede faßbar waren. Auch die Bestimmung der herzdynamischen Zeitwerte ergab vergleichbare Resultate: Der Quotient LVET/PEP stieg nach Applikation von 0,25 mg Ouabain von 2,17 ± 0,62 auf 2,45 ± 0,74 an. Da psychische Irritation der Patienten, wie sie mit gleichzeitiger Registrierung verschiedener Kreislaufparameter verbunden sind, eventuell zu Änderungen der Hirndurchblutung führen können [26], wurde von der gleichzeitigen Bestimmung von Hirndurchblutung und Herzdynamik bei unserem Kollektiv Abstand genommen.

Diskussion

Die klinische Erfahrung, daß Strophanthin bei Schlaganfallpatienten einen therapeutischen Nutzen hat, wird durch die hier berichteten Ergebnisse gestützt. Unabhängig von der Grundkrankheit und gleichmäßig in mangelhaft und ausreichend versorgtem Hirngewebe wird die Durchblutung durch Ouabain auch bei Fehlen einer manifesten kardialen Dekompensation signifikant verbessert; der Effekt ist 15 Min. nach Ouabaingabe deutlich, aber auch noch nach 90 Min. nachweisbar. Die Ergebnisse von Solti und Mitarbeitern [28], die mit der Stickoxydulmethode Zunahmen der Hirndurchblutung nach Strophanthin beobachteten, wurden somit bestätigt und erweitert.

Hämodynamische Wirkungen auf den Körperkreislauf können den beobachteten Effekt nicht hinreichend erklären: Bei den herzdynamischen Messungen konnte die rasch einsetzende Wirkung von Ouabain [6] im Sinne einer Verbesserung der Kontraktilität des Herzens, wie sie hinreichend belegt ist, auch unter den verwendeten Versuchsbedingungen bestätigt werden. Eine Verbesserung der Schlagarbeit des Herzens ist aus dem Druckverhalten nicht zu schließen. Außerdem würde eine solche kardiotone Wirkung durch die Autoregulation der Hirngefäße kompensiert werden.

Aus den vorliegenden Ergebnissen können keine Aussagen zum Wirkungsmechanismus abgeleitet werden. Zur Erklärung der Verbesserung der Hirndurchblutung nach Gabe von Ouabain können nur einige Hypothesen zur Diskussion gestellt werden: Durch die spezifische Hemmung der Na^+—K^+-ATPase der Zellmembran, die den biochemischen Wirkungsmodus aller kardiotonisch effektvollen Digitalisverbindungen darstellt (Übersichten bei [7, 25, 27]), wird der Rücktransport von während des Erregungsablaufs aus der Zelle ausgetretenen Kaliumionen verzögert und damit steigt die extrazelluläre K^+-Konzentration an [11]. Dieser Mechanismus könnte sich jenseits der Blut-Hirnschranke im Hirngewebe abspielen, er könnte aber auch die Muskelzellen in den Widerstandsgefäßen direkt betreffen. Eine erhöhte K^+-Konzentration im Extrazellularraum kann zu einer Steigerung der Hirndurchblutung führen [18, 19]; Steigerungen der K^+-Konzentration im Hirngewebe wurden experimentell durch lokale Applikation von Ouabain erzeugt [1]. Dagegen kommt es bei massiven Steigerungen der extrazellulären K^+-Konzentration [1] oder bei Gabe subtoxischer bis toxischer Dosen von Ouabain [21] zu einer Verminderung der Durchblutung des Gehirngewebes. Die in unseren Untersuchungen bereits 15 Min. nach Gabe therapeutischer Dosen von Ouabain gemessene Zunahme der zerebralen Durchblutung läßt es un-

wahrscheinlich erscheinen, daß der Ort dieser Wirkung jenseits der Blut-Hirnschranke, d. h. im Hirngewebe liegt, da Herzglykoside nur außerordentlich langsam und in geringer Konzentration [5, 29] die Blut-Hirnschranke permiieren. Es wäre eher denkbar, daß sich dieser Mechanismus direkt an den Muskelzellen zerebraler Arteriolen und präkapillärer Gefäßabschnitte abspielt.

Eine weitere Möglichkeit wäre, daß durch Ouabain intravasale Chemorezeptoren erregt werden und damit diese Gefäße eine höhere Empfindlichkeit gegenüber den physiologischen Reizen erlangen. Auf eine solche allgemein stimulierende Wirkung wurde schon von Hoffmann [17] bei der Erklärung extrakardialer Wirkungen von Strophanthin hingewiesen.

Bezüglich einer klinischen Nutzanwendung kann aus den Ergebnissen geschlossen werden, daß bereits eine einmalige Gabe von Ouabain eine Verbesserung der Hirndurchblutung bewirkt. Um Effekte zu quantifizieren, die im Rahmen einer Dauertherapie eintreten, müßte die Hirndurchblutung vor und nach erreichter Glykosidsättigung und stabiler Organverteilung untersucht werden, wobei berücksichtigt werden muß, daß sich das Glykosid im Myokard und im Gehirn auch zeitlich unterschiedlich anreichert [3]. Wegen der starken Veränderlichkeit der zerebralen Hämodynamik bei Patienten nach vaskulären Attacken sind solche Effekte allerdings schwer quantifizierbar.

Literatur

1. Baldy-Moulinier, M.: Cerebral blood flow and membrane ionic pump. Europ. Neurol. *6*, 107 (1971/72).
2. Belz, G. G.: Die herzwirksamen Glykoside. München: J. Lehmann. 1971.
3. Benthe, H. F.: Organverteilung verschiedener Herzglykoside. In: Digitalis Therapie (Jahrmärker, H., Hrsg.), S. 19. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1975.
4. Blumberger, K. J.: Prüfung der Herzglykoside mit Untersuchung der Herzdynamik. In: Probleme der klinischen Prüfung herzwirksamer Glykoside, S. 88. Darmstadt: Steinkopff. 1968.
5. Doherty, J. E., Perkins, W. H., Flanigan, W. J.: The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissues. Ann. intern. Med. *66*, 116 (1967).
6. Forester, W., Lewis, R. P., Weissler, A. M., Wilke, T. A.: The onset and magnitude of the contractile response to commonly used digitalis glycosides in normal subjects. Circulation *49*, 517 (1974).
7. Glynn, I. M.: The action of cardiac glycosides on ion movements. Pharmacol. Rev. *16*, 381 (1961).
8. Gotsch, K.: Neue Gesichtspunkte in der Behandlung der Herzschwäche und der Angina pectoris. Wr. med. Wschr. *100*, 236 (1950).
9. Gottstein, U.: Physiologie und Pathophysiologie des Hirnkreislaufs. Med. Welt *15*, 715 (1965).
10. Gottstein, U.: Internistische Therapie der zerebralen Durchblutungstörungen. Fortschr. Med. *88*, 353 (1970).
11. Greeff, K., Meng, K., Moog, E.: Der Einfluß nichttoxischer und toxischer Konzentrationen herzwirksamer Glykoside auf die Kaliumbilanz isolierter Herzpräparate. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. *244*, 270 (1962).
12. Hacker, H.: Problems in control studies for the evaluation of drugs. In: Cerebral Blood Flow (Brock, M., Fieschi, C., Ingvar, D. H., Lassen, N. A., Schürmann, C. K., Hrsg.), S. 15. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1969.
13. Heiss, W.-D.: Drug effects on regional cerebral blood flow in focal cerebrovascular disease. J. Neurol. Sci. *19*, 461 (1973).
14. Heiss, W.-D., Prosenz, P., Roszuczky, A.: Technical considerations in the use of a gamma-camera 1600 channel analyzer system for the measurement of regional cerebral blood flow. J. Nucl. Med. *13*, 534 (1972).
15. Heiss, W.-D., Prosenz, P., Roszuczky, A., Tschabitscher, H.: Die Verwendung von Gamma-Kamera und Vielkanalspeicher zur Messung der gesamten und regionalen Hirndurchblutung. Nucl. Med. (Stuttg.) *7*, 297 (1968).
16. Held, K., Niedermayer, W., Gottstein, U.: Untersuchungen des menschlichen Hirnkreislaufs bei totalem av-Block und Schrittmacherstimulation. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. *34*, 421 (1968).
17. Hoffmann, G.: Warum zeigt das oral gegebene Strophanthin (Strophoral) extrakardiale Wirkungen, während eine typische Glykosidwirkung am Herzen vermißt wird? Münch. med. Wschr. *94*, 1083 (1952).
18. Heuser, D., Knabe, U., Gebert, G., Betz, E.: Reactions of pial vessels during variations of local perivascular ionic composition of the CSF. Europ. Neurol. *6*, 96 (1971/72).
19. Kuschinsky, W., Wahl, M., Bosse, O., Thurau, K.: The dependency of the pial arterial and arteriolar resistence on the perivascular H^+ and K^+ concentrations. Europ. Neurol. *6*, 92 (1971/72).
20. Lassen, N. A., Ingvar, D. H.: Regional cerebral blood flow measurement in man. Arch. Neurol. (Chic.) *9*, 615 (1963).
21. Meier-Ruge, W., Gygax, P., Iwangoff, P., Schieweck, Ch., Wolff, J.: The significance of pericapillary astroglia for cerebral cortical blood flow and EEG activity. In: Pathology of Cerebral Microcirculation Cervos-Navarro, J., Hrsg.), S. 235. Berlin: de Gruyter. 1974.
22. Paulson, O. B.: Regional cerebral blood flow in apopolexy due to occlusion of the middle cerebral artery. Neurology (Minneap.) *20*, 63 (1970).
23. Quandt, J. H., Julich, H., Huhn, H., Birkmayer, W., Neumayer, E.: Prophylaxe und Therapie der zerebralen Durchblutungsstörungen des Erwachsenenalters. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer. 1969.
24. Reisner, H.: Differentialdiagnose und Therapie des zerebralen Insults. Z. f. Allgemeinmedizin *47*, 506 (1971).
25. Repke, K.: Über den biochemischen Wirkungsmodus von Digitalis. Klin. Wschr. *42*, 157 (1964).
26. Risberg, J., Ingvar, D. H.: Patterns of activation in the grey matter of the dominant hemisphere during memorizing and reasoning. Brain *96*, 737 (1973).
27. Skou, J. C.: Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across cell membranes. Physiol. Rev. *45*, 596 (1965).
28. Solti, F., Peter, A., Simonyi, G., Iskum, M., Refi, Z., Dubszki, M., Randl, J.: The effect of strophanthin on cerebral blood flow, potassium and sodium metabolism and cerebral venous pressure. Acta Med. Hung. *18*, 163 (1962).
29. Somogyi, G., Káldor, A., Jánkovich, A.: Studies of the digitalis level of the cerebrospinal fluid. The effect of digitalis glycosides on the nervous system. Int. J. clin. Pharmacol. *4*, 421 (1971).
30. Weissler, A. M., Schoenfeld, C. D.: Effect of digitalis on systolic time intervals in heart failure. Amer. J. med. Sci. *259*, 4 (1970).

Korrespondenz: Doz. Dr. W.-D. Heiss, Hirnkreislauflaboratorium, Neurologische Universitätsklinik Wien, Lazarettgasse 14, A-1090 Wien.