

An den
Vorsitzenden Richter des
21. Zivilsenats am Oberlandesgericht
Herrn Dr. Bauer

Justizgebäude Prielmayerstr. 5
8000 München 2

Betreff: Rechtsstreit Dr. Peter Schmidberger

Aktenzeichen 21 U. 2038/83

Nach Aufforderung des 21. Zivilsenates des Ober-
landesgerichtes München (Beschluß vom 21.10.85)
wird in der oben genannten Rechtsstreitsache das
folgende

----- Medizinische Sachverständigengutachten
vorgelegt.

Stellungnahme zu der Behauptung :

Der Ratschlag bei einem akuten Herzinfarkt g - Strophanthin in Zerbeißform - Kapseln einzunehmen, sei gefährlich.

Durch Strophanthin würde, wenn es wirksam wäre, der Sauerstoffverbrauch des Herzens erhöht und dadurch das Gegenteil des gewünschten Effektes erzielt; Der Infarkt würde größer.

Beurteilung

1. Der Zweifel an der pharmakologischen Wirksamkeit perlingual applizierten g - Strophanthins wird weitgehend damit begründet, daß mit den zur Ermittlung herangezogenen Methoden nur 0,5 - 5,0 % der zugeführten Dosis als Resorptionsquote nachgewiesen worden sind. Die ungewöhnlich komplizierte Pharmakokinetik (7a) des Strophanthinmoleküls macht jedoch verständlich, daß die Überlegung " nachgewiesene Resorption = Wirkeffekt " an der Wirklichkeit vorbeigeht.

Hingegen haben pharmakodynamische Untersuchungen (Kontrolle der Wirksamkeit am Erfolgsorgan) die Wirksamkeit des Arzneistoffes nachgewiesen (7a - 5 - 6 - 16 - 26).

2. Das Vorgutachten behauptet, daß Herzglykoside den Sauerstoffverbrauch des Herzens erhöhen; Dies sei eindeutig nachgewiesen für g - Strophanthin (18), sowie für Digitalis (19).

Das Studium der zitierten Literatur liefert dafür keine Bestätigung. Es heißt dort sogar gegensinnig : " Though there was no change in myocardial oxygen consumption..." (18), bzw. : " Der Sauerstoffverbrauch blieb im wesentlichen unbeeinflusst (- 2,1 %) (18)."

Es handelt sich also um eine geringfügige Abnahme, nicht aber um die theoretisch unterstellte Steigerung.

Dagegen wird unter Strophanthin eine wesentlich größere Toleranz des Herzens beim Sauerstoffmangelversuch registriert (16 - 22 - 17), während sich Digitalis gegensätzlich verhält.

3. Völlig übergangen worden ist die Wirkung des Strophanthins auf die Mikrozirkulation und damit auf die Azidose (Über-

säuerung) des Gewebes. Der Wirkstoff hat einen Rückgang der Milchsäurebildung zur Folge, wodurch die vorher beeinträchtigte Elastizität der Erythrozyten (rote Blutkörperchen) und damit die Fließfähigkeit des Blutes, von der auch die Sauerstoffübertragung abhängig ist, wiederhergestellt wird (7a - 8). Dies führt zu einem weiteren Rückgang der Infarkt auslösenden Azidose.

Die Azidose sowie die Hemmung der Mikrozirkulation sind aber nur innerhalb der ersten halben Stunde rückgängig zu machen; danach wird der Infarkt manifest.

Nur ein schnell wirkendes Herzglykosid, wie g - Strophanthin perlingual, kann hier den gewünschten Effekt erzielen.

4. Entscheidend ist die Tatsache, daß sich das Herzglykosid Digitalis in diesen Belangen genau konträr zu dem Herzglykosid g - Strophanthin verhält. Digitalis verschlechtert die Elastizität der Erythrozyten (13 - 7), die Verwertung der Milchsäure (10) und die Toleranz bei der Sauerstoffmangelatmung (16 - 17).

Aus diesem Grund haben frühere Ärztegenerationen, die noch große Erfahrung im Umgang mit beiden Herzglykosiden hatten, Strophanthin bei Angina pectoris und Herzinfarkt den Vorzug gegenüber der Digitalis gegeben, ja sogar in diesem Zusammenhang vor der Applikation von Digitalis gewarnt (17 - 23 - 24). Deshalb lehnen auch die modernen Ärzte die Digitalisbehandlung des Herzinfarktes ab. Nur schreiben sie aus mangelnder Kenntnis heraus auch dem g - Strophanthin den negativen Digitaliseffekt zu.

5. Erfahrungen in Klinik und Praxis (6 - 25 - 11 - 26 - 27 - 12 - 28 - 29) bestätigen auch heute die günstigen Wirkungen des perlingualen Strophanthins, sowohl hinsichtlich seiner vorbeugenden Wirkung, als auch im Notfall (11).

Diese Effekte konnten auch wissenschaftlich bestätigt werden, wenn alle sonst üblichen Arzneistoffe keine Wirkung hatten (25).

Bedenkliche Nebenwirkungen des g - Strophanthins perlingual sind weder in der Literatur beschrieben, noch wurden sie von Ärzten, die viel Erfahrung im Umgang mit dieser Substanz haben, je beobachtet oder von Patienten berichtet. Auch das Bundesgesundheitsamt (30) hat auf Anfrage mitgeteilt, daß ihm derartige Fälle nicht bekannt seien.

Deshalb entbehrt die Behauptung :

" Der Ratschlag, bei einem akuten Herzinfarkt Strophanthin in Zerbeißkapseln zu sich zu nehmen sei gefährlich.

Durch Strophanthin würde, wenn es wirksam wäre, der Sauerstoffverbrauch des Herzens erhöht und dadurch das Gegenteil des gewünschten Effektes erzielt ; der Infarkt würde größer."

jeder Grundlage.

Begründung

Stellungnahme zu der Behauptung :

Der Ratschlag bei einem akuten Herzinfarkt g-Strophanthin in Zerbeißform - Kapseln einzunehmen, sei gefährlich. Durch Strophanthin würde, wenn es wirksam wäre, der Sauerstoffverbrauch des Herzens erhöht und dadurch das Gegenteil des gewünschten Effektes erzielt ; der Infarkt würde größer.

1. Im Vorgutachten wird beschrieben, daß oral zugeführtes g-Strophanthin aus Zerbeißkapseln tatsächlich kaum resorbiert wird (0,5 - 5,0 % der zugeführten Dosis). Damit sei fraglich, ob g-Strophanthin bei oraler Zufuhr wirksam sei.
2. Wenn es allerdings wirksam sein sollte, dann müsse es sich, der allgemeinen Erfahrung nach, wie ein Herzglykosid bzw. wie ein intravenös zugeführtes Strophanthin verhalten .
3. In diesem Fall sei nachgewiesen, daß der myokardiale Verbrauch zunehme, und daß bei Infarktpatienten leichte Herzrhythmusstörungen hervorgerufen werden können.
4. Damit treffe die Meinung des Beklagten, daß sich der Sauerstoffverbrauch des Herzens erhöhe und sich damit der Infarkt vergrößere; wahrscheinlich zu.
5. Allerdings sei die übliche Dosierung der Zerbeißkapseln wahrscheinlich wirkungslos.

1. Die zur Ermittlung der Systemischen Verfügbarkeit herangezogenen Bestimmungsmethoden für oral verabreichtes g-Strophanthin bleiben für die Angabe einer biologischen Verfügbarkeit solange ungeeignet, als es nicht gelingt eine Totalbilanzierung des, wie auch immer verabreichten Strophanthins zu erstellen.
- Greeff (1) findet nach i.v. Applikation von Strophanthin extrapoliert auf unendlich 33% der verabreichten Injektionsdosis im Harn wieder. Soweit mir bekannt ist, fehlen in der Weltliteratur Angaben über den Verbleib der übrigen 67 %. Greeff zieht seine Schlußfolgerungen aus nur einem Drittel der verabfolgten Gesamtmenge des i.v. Strophanthins. Diese Art von Festschreibung einer Resorptionsquote eines oral verabreichten Pharmakons ist wissenschaftlich meines Erachtens nicht haltbar.
- Der in dem Gutachten zitierte Erdle (2) diskutiert andere mögliche Ausscheidungswege für das Strophanthin. " Solange die Frage der Metabolisierung und der biologischen Verfügbarkeit von oral bzw. perlingual applizierten Strophanthin noch weitgehend offen steht, ist es nur unter Vorbehalt möglich allein von der im Urin ausgeschiedenen Strophanthinmenge auf den enteral resorbierten Anteil rückzuschließen."
- N. Rietbrock (3) schließt eine therapeutische Wirkung perlingualen Strophanthins nicht mehr aus. Im Tierversuch ließ sich nach Applikation in die orale Schleimhaut eine so rasche Wiederfindung im Darm feststellen, daß für dieses Phänomen nur eine direkte Versorgung über den Blutweg und nicht der zeitlich längere Weg über den Verdauungstrakt verantwortlich zeichnen könne.
- Hinsichtlich der Plasmakonzentration kommt Greeff (4) zu der Feststellung, daß 0.5 mg g-Strophanthin i.v. und 8 mg g-Strophanthin oral 4 Stunden nach Applikation fast gleich hohe Plasma Spiegel bedingen.
- Die dabei praktizierte ca. 20-fache Dosierung oraler

Applikation gegenüber der i.v. Anwendung hat im übrigen eine lange empirische Tradition und wird in andern, weniger umstrittenen Therapiebereichen mit größter Selbstverständlichkeit praktiziert. (So kann beispielsweise bei Propanolol (Betablocker) das Verhältnis von i.v. zur oralen Applikationsmenge sogar 1:80 betragen).

2. Wesentlich verlässlichere und der Realität mehr entsprechende Daten der biologischen Verfügbarkeit eines Pharmakons sind mittels Bestimmungen möglich, die den die Biophase bereits erreichten Wirkstoffanteil bewerten, also pharmakodynamisch wirksam geworden sind. Es interessiert hier weniger der Anteil, der durch die Zunge oder den Darm ins Blut gelangt ist (systemische Verfügbarkeit) als der Anteil, der am Erfolgsorgan wirksam geworden ist.

- G.G. Beltz (5), J. Matthews, U. Sauer, H. Stern, B. Schneider untersuchten in einer Placebo kontrollierten Doppelblindstudie an Gesunden mit Zeitintervall-Messungen, impedanzkardiographischen und echokardiographischen Parametern die dynamischen Effekte von Einzeldosen des Herzglykosids Ouabain (=Strophanthin) 0,5 mg i.v. ,und Strodival 12mg perlingual (Applikation auf die Zunge), sowie des gefäßerweiternden Mittels Nitrolingual 0.8 mg perlingual. Die Meßergebnisse machen den gegensätzlichen Effekt zwischen intravenöser und perlingualer Ouabain (Strophanthin) Anwendung deutlich. Im Gegensatz zur i.v. Applikation verursachte Ouabain perlingual an Gesunden keinen positiv - inotropen Effekt.

Stattdessen sind bei dieser Applikation Wirkungen feststellbar, die im Gegensatz zu Erwartungen mit Herzglykosiden eine Reduktion der Herzleistung anzeigen und zwar mit 1/3 Effekt der absoluten i.v. Leistung. Die Ergebnisse zeigen gleichzeitig eine begrenzte Deckungsgleichheit mit perlingualem Nitrolingual.

Dem perlingualen Strophanthin kommt keine größere Streubreite zu als sonstigen medikamentösen Therapien. Ebenso wird auch die aus der Empirie bekannte Atoxizität der oralen g-Strophanthin Therapie bis in den 24 mg Bereich signifikant bestätigt.

- R. Dohrmann und E. Schliefl - Pflug (6) ermittelten das zeitliche Maximum des Wirkungseintrittes äquivalenter Dosen von g-Strophanthin und Glyceroltrinitrat (= Nitrolingual) in echokardiographischen Untersuchungen an je 25 koronar erkrankten Patienten. Danach ist bei beiden Pharmaka zugunsten von Glycerol^{tr}nitrat bei ca. 70% der Patienten nach 10 Minuten ein Wirkungsmaximum eingetreten.

Die Versagerquote ist in diesem Versuch mit 24% deutlich höher bei Glyceroltrinitrat als bei g-Strophanthin perlingual.

Nebenwirkungen: bei Glyceroltrinitrat Kopfschmerzen und Blutdruckabfall bei Daueranwendung.
bei g-Strophanthin perlingual gelegentlich Schleimhautreizungen im Magen-Darm- Bereich.

3. Zur Beurteilung der Wirkung von Strophanthin ist es unerlässlich sich mit den Vorgängen in der peripheren Strombahn (Mikrozirkulation des Herzens) und mit dem Myokardstoffwechsel in ihrer Bedeutung für das Infarktgeschehen auseinanderzusetzen.

Dies umso mehr, als gerade das Strophanthin in diesen Bereichen einen Hauptangriffspunkt hat, der sich deutlich von dem der Digitalis unterscheidet.

- In verkürzter Form zitiere ich, der besseren Übersicht

wegen, M.v. Ardenne (7a), der wegen des hohen Standes seiner Meßtechnik zu besonderen Einsichten gelangen konnte.

In seiner Arbeit "g-Strophanthin perlingual als Hauptelement einer kausalen Therapie der Angina pectoris und des Herzinfarktes " schreibt er :

Angina pectoris Anfälle und Myokardinfarkte werden unbestritten ausgelöst, wenn im Herzmuskel über mehrere Minuten eine ausgeprägte Sauerstoffmangelsituation bestehen bleibt (O_2 - Utilisationsdefizit).

Die Sauerstoffsituation im jeweils betroffenen Bereich des Herzmuskels wird durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren bestimmt:

- Durch die Effizienz, mit welcher die Lunge das Blut mit Sauerstoff belädt. Sie spiegelt sich in dem Wert des sogenannten arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (pO_2 art.) wider.
- Durch die Stärke der Durchblutung. Sie ist nicht nur vom Leistungsvermögen des Herzens, sondern besonders von der Güte des Blutgefäßsystems und der Neigung zu Spasmen abhängig.
- Durch die Fähigkeit des Gewebes den angebotenen Sauerstoff für die Gewinnung der Energie zu nutzen.

Die momentane Größe des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ist ein sehr wichtiger Punkt bei der Auslösung der kritischen Herzanfälle. Sobald durch ein tiefes Minimum des pO_2 eine ausgeprägte O_2 - Mangelsituation im Herzmuskel eintritt (am Ort der Herzmuskelzelle pO_2 3,5 mm Hg wird) , so schlägt der Zellstoffwechsel von Atmung zur Gärung um. Es bildet sich als Endprodukt der Glukoseverwertung Milchsäure, welche ein Absinken des pH - Wertes im betroffenen Bereich des Herzmuskels bewirkt.

Je länger die Mangelsituation anhält, desto stärker sinkt der pH - Wert ab.

Gerade der pH - Wert am venösen Kapillarende (Kapillare = Haargefäße - letzte Strecke der Blutstrombahn), hat entscheidende Bedeutung für den Infarktmechanismus.

Die Übersäuerung führt nämlich zu einem Haftenbleiben der weißen Blutkörperchen an der Venolenwand, und vor allem zu der erst in den letzten Jahren gefundenen Versteifung der Erythrozyten (Schmidt - Schönbein, 8). Durch diese Vorgänge bildet sich an dem genannten Übergang ein Engpaß aus, der nach Messungen Ardennes (7a) ein starkes Absinken der Blutzirkulation zur Folge hat. Je nach Dauer des O_2 - Utilisationsdefizits erreicht die Stärke der Blutflußabnahme kleinere oder größere Werte.

Beim stärkeren Absinken der Mikrozirkulation tritt eine kritische, progressive Verschlechterung der schon primär ungenügenden O_2 - Versorgung ein.

Dies bedeutet systemtheoretisch das Effektivwerden eines Rückkoppelungsvorganges.

v. Ardenne stellt zur Diskussion, daß zwischen Angina pect. und dem Herzinfarktgeschehen nur ein gradueller Unterschied besteht.

Bei der Angina pectoris bleibt die Rückkoppelung noch uneffektiv, während beim Infarkt mit stärkerer mittlerer Blutflußabnahme, die Rückkoppelung bedeutenden Einfluß auf die O_2 - Versorgung gewinnt. Dies erklärt auch die Plötzlichkeit von Auslösung und Hereinbrechen des Herzinfarktes, sobald ein O_2 - Utilisationsminimum das Auslösungsniveau erreicht.

Die starke Hemmung der Mikrozirkulation durch Versteifung der beim normalen pH hochflexiblen roten Blutkörperchen hat noch weitere schwerwiegende Folgen :

Durch Eintritt der Mikrozirkulationshemmung wird die Verbindung des Herdgewebes zum Blutkreislauf mehr oder weniger unterbunden. Trotz Abnahme des Glukoseangebots vom Kreislauf bleibt die Übersäuerung noch längere Zeit bestehen, denn im gleichen Maße wird auch der Abfluß der Milchsäure behindert.

Es beginnt die zweite vielstündige Phase des Infarktgeschehens. Aus den Zellen des Infarktherdes werden bei dem niedrigen pH die lysosomalen Enzyme freigesetzt und hochaktiviert.

Durch lysosomale Enzyme werden die Erythrozyten noch weiter versteift (Schmid - Schönbein 9) und Nachbarzellen geschädigt. Das dann eintretende irreversible Steckenbleiben der verhärteten roten Blutzellen (starkes Anwachsen der scheinbaren Blutviskosität) am Venolenanfang (Ort des Engpasses) wird in der linken Herzkammer stark begünstigt, weil dort während der Systole (Zusammenziehung des Herzens) der Blutfluß kurzfristig (schon physiologischerweise) fast zum Erliegen kommt, also ein kritisches Absinken der Scherkraft stattfindet. Anmerkung : Infarkte sind fast immer linksventrikulär.

Wenn es erst einmal zum Gefäßverschluß im Herd gekommen ist, so bringt nach Schmid - Schönbein (9 , 7) selbst eine Steigerung des Blutdruckes auf das 100 000 - fache den Blutfluß nicht wieder in Gang.

Da nach einer weitgehenden Hemmung der Mikrozirkulation auch der Abfluß der lysosomalen Enzyme behindert ist, bestehen alle Voraussetzungen für eine intensive Ausbildung der Zytolyse (Auflösung von Zellen) und der Zytolysekettenreaktion. (7b , 7d , 7c).

Am Ende steht die Vernichtung der Mikrogefäße des Infarktherdes und die konfluierende Grossnekrose (Zelluntergang). Nach Ardenne ist eine wirksame Gabe von Pharmaka nur dann möglich, wenn diese vor Eintritt der kritischen Mikrozirkulationshemmung appliziert werden. Allein dann, wenn die applizierten Pharmaka ihre Wirkung vor dem Irreversibelwerden der Hemmung haben, kann ein guter therapeutischer Effekt erwartet werden.

Im tierexperimentellen Versuch betrug diese Zeit etwa 20 - 25 Minuten nach Beginn des Herzanfalles.

Nach einer WHO - Studie kommt der Infarktpatient aber nur in 4% der Fälle innerhalb dieser Zeitspanne in den Genuß ärztlicher Hilfe.

Daraus folgt, daß in der Regel nur eine vom behandelnden Kardiologen vorbereitete und vom Patienten selbst durchführbare Therapie Auslösung und Ausweitung des Infarktmechanismus im akuten Fall bremsen kann.

v! Ardenne (7a) fand, daß nach g-Strophanthin der abgesunkene pH - Wert innerhalb von 4 Minuten nach Gabe wieder ansteigt. Dieser Befund korreliert mit den Angaben in den alten Kardiologie - Büchern, in denen die Auffassung vertreten wird, daß g-Strophanthin den Verbrauch der gebildeten Milchsäure als Energiesubstanz des Herzmuskels fördert. (Blumenroon (10), der aber Digitoxin einen gegenteiligen Effekt bescheinigte).

Wenn g-Strophanthin in der Initialphase die im Herd eingetretene Übersäuerung mildert, so muß auch die reversible Erythrozytenversteifung reduziert und die eingetretene Hemmung der Mikrozirkulation wieder mehr oder weniger aufgehoben werden. Tatsächlich zeigt sich bei der Messung der Anfärbegeschwindigkeit des Gewebes mit der Lichtsonde, daß unmittelbar nach Gabe von g-Strophanthin die Anfärbegeschwindigkeit im Herdgeschehen sprunghaft ansteigt, also die Mikrozirkulation wieder angehoben wird. Der mittlere pO_2 art. nimmt mit Anhebung der Mikrozirkulation stark zu.

Damit sieht von Ardenne es tierexperimentell als bewiesen an, daß durch frühzeitig appliziertes g-Strophanthin der besprochene kritische Rückkoppelungseffekt geschwächt, und der Infarktmechanismus gebremst werden kann. (siehe Grabka 11, und H. K. Brembach 12).

5. In einer weiteren Studie konnte Lohmann (15) nachweisen, daß die beiden Herzglykoside Strophanthin und Digitoxin sowohl die Elektronenspinresonanz - Spektren von Erythrozyten als auch den durch das Vitamin C ermöglichten Na^+/K^+ - Transport durch die Erythrozytenmembranen beeinflussen, und daß das Ausmaß des Einflusses verschieden stark für die beiden Glykoside ist. Bei Konzentrationen von mehr als 10μ scheint bei Digitoxin die Membran zerstört zu werden. Hier seien weitere Untersuchungen nötig, um den Mechanismus aufzuklären. Damit könnten die Herzglykoside gezielter eingesetzt werden. Darüber hinaus ermöglichen solche Ergebnisse eventuell auch Aussagen über die Ursachen des Herzinfarktes.

6. F. Kubicek (16) untersuchte die Beeinflussung der myokardialen Hypoxietoleranz beim Koronarkranken. Unter kurzfristigem Sauerstoffmangel werden verschiedene Kreislaufparameter im standardisierten Test gemessen.

Damit kann man bei Kranken mit Angina pectoris feststellen, ob und in wie weit die Koronarreserve eingeschränkt ist.

Untersucht wurden

- Digoxin i.v.
- Ouabain (= g-Strophanthin) i.v.
- Helveticol Acetonid oral 1 mg
(= halbsynthetisches Strophanthin - Derivat)
- Placebo .

Kriterium des Effektes im Hypoxietest ist die Summe der ST - Senkungen in V4, V5, und V6. (EKG)

Das Ergebnis war, daß beide Strophanthine die Hypoxietoleranz eindeutig verbessern.

Bei Digitalisglykosiden wurde der Wirkungsindex eher schlechter und zwar um so mehr, je höher die Dosis war.

Die Hypoxietoleranz verringerte sich also.

Unter Hypoxiebelastung stieg das Druck - Frequenz - Produkt deutlich an.

Helviticol - Acetonid oral und Ouabain i.v. (Strophanthin) vermochten diesen Wert etwa gleich stark zu senken, nicht aber Digoxin und β - Methyldigoxin.

7. Diese Ergebnisse bestätigen die bereits 1943 und 1951 durchgeführten Untersuchungen von H. Sarré (17), der schreibt :

"Die Wirkung von Strophanthin auf das EKG beim Koronarkranken und unter Sauerstoffmangelverhältnissen ist unseres Wissens noch nicht untersucht worden. Unsere Versuche zeigen nun eindeutig beim Koronarkranken eine Verbesserung des EKG, meist schon vor Beginn der Mangelatmung, aber erst recht während des Sauerstoffmangels.....

Da die Veränderungen gegensinnig den Digitalisveränderungen ablaufen, muß es sich prinzipiell um etwas anderes handeln!

Und weiter 1951 : (in verkürzter Form)

" Bei Koronarsklerose und Koronarinsuffizienz ist das menschliche Herz sehr glykosidempfindlich.

Es ist bekannt, daß auch mittlere und kleine Dosen von Digitalis Lanata oder Purpurea die Beschwerden bei Angina pectoris verstärken können. Der Koronareffekt muß also demnach ungünstig sein. Andererseits wirken sich kleine Dosen Strophanthin z.B. 0,1 - 0,2 mg hier oft günstig aus.

Wir versuchten darum die Wirkung des Strophanthins bzw. Digilanid auf die Koronardurchblutung bzw. die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels bei Koronarin-

suffizienz klinisch experimentell zu erklären.

Dabei griffen wir auf Dietrich und Schwieck (zitiert nach Sarre 1951) zurück, die bei Mensch und Tier fanden, daß Sauerstoffmangel, ebenso wie Koronardurchblutungsstörung zu Angina pectoris und zu den gleichen EKG - Veränderungen führen. Sie haben einmal damit den Schmerzanfall als Sauerstoffmangel des Herzens klargestellt, und andererseits die dabei typischen EKG - Veränderungen als Folge dieses Sauerstoffmangels ":

Die amerikanischen Autoren Levy, Brunn, Williams (zitiert nach Sarre) fanden eine verschlechternde Wirkung auf EKG und Befinden durch Digitalis. Strophanthin wurde nicht untersucht.

Sarre und Baum (17) untersuchten nun die Wirkung der Atmung eines 9,5% Sauerstoff - Stickstoffgemisches auf das EKG und ^{die} subjektiven Beschwerden beim Menschen.

" Wir untersuchten so Patienten mit pectanginösen Beschwerden, bei denen schon im Ruhe - EKG deutlich Veränderungen im Sinne eines Myokardschadens resp. einer Koronardurchblutungsstörung aufzuweisen waren.

Es zeigte sich eindeutig, daß nach Strophanthin die Schmerzzeit verbessert, d.h. verlängert wird, während bei Lanata-Präparaten (Digitalis) sich die Schmerzzeit verschlechterte. (Gemessen wurde die Zeit vom Beginn der Sauerstoffatmung bis zum Auftreten der ersten anginösen Beschwerden.)

Im EKG zeigte sich eine Verbesserung unter Strophanthin und eine Verschlechterung unter Lanatapräparaten (Digitalis). Das heißt Strophanthin in der üblichen Dosierung verbesserte die Sauerstoffversorgung des koronarkranken Herzens; Digitalis (Lanata und Pupurea- Präparate) verschlechterten sie.

Ergänzend fand ich eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten

der Schmerzen nach Strophanthin, die im Sauerstoffmangelversuch nur durch Verbesserung (wie nach Nitroglycerin, usw.) denkbar ist und eine Verkürzung nach Lanata - Präparaten (Digitalis).

Ob diese Verbesserung der Sauerstoffversorgung nach Strophanthin durch verbesserte Koronardurchblutung, oder relativ geringeren Sauerstoffbedarf (" Sauerstoffsparwirkung, Gremels), oder durch verbesserte Sauerstoffdiffusion (Rühl), oder anoxybiotische Umstellung (Wendt) bedingt ist, kann dabei dem Therapeuten zunächst gleichgültig sein."

" Auch Strophanthin in höheren Dosen (über 0,25 mg) wirkt nach klinischen Erfahrungen bei Koronarinsuffizienz ungünstig, aber das Verhältnis inotrope Wirkung zu Koronarwirkung scheint bei Strophanthin besonders günstig zu sein.

Eine Umkehr der Wirkung ist ein pharmakologisches Problem von großer Bedeutung, das vielleicht zu wenig wissenschaftlich erforscht ist, während die Homöopathen es seit langem empirisch nutzen."

8. Im Vorgutachten steht auf Seite 5 :

" Tatsächlich erhöhen Herzglykoside zumindest sofort nach Gabe den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Dies wurde eindeutig für g-Strophanthin beim Menschen nachgewiesen (De Mots u.a.), ebenso wie für Digoxin (Strauer)."

Per saldo schreibt aber De Mots (18) aufgrund seiner Messungen :

" Though there was no change in myocardial oxygen - consumption and coronary blood flow for the Ouabain (= Strophanthin) group as a whole, there was considerable variation in changes observed in individual patients."

Untersucht wurden 11 koronarkranke Patienten unter Ruhebedingungen und 9 in der Kontrollgruppe.

B. E. Strauer (19) schreibt in der zitierten Arbeit über das Hochdruckherz. (Ventrikelfunktion und koronare Hämodynamik unter dem Einfluß von Digitalisglykosiden):
" Der Sauerstoffverbrauch blieb im wesentlichen unbeeinflußt (-2,1%)."

Es wurde also eine geringfügige Abnahme gemessen.

Er ist der Meinung, daß die Indikation zur Anwendung von Digoxin bei der kardial kompensierten Hypertonie zurückhaltend gestellt werden sollte.

9. Im Gutachten wird berichtet, daß nach den Untersuchungen von Varomkov bei Infarktpatienten eine Vergrößerung des Infarktes anzunehmen sei. (20)

Hierzu ist zu bemerken, daß dabei die Effekte von Acetyl-Strophanthin untersucht wurden, in den hohen Dosen 0,5 und nach 4 Stunden 0,25 mg.

Dieses Präparat ist aber nicht mit dem hier zur Debatte stehenden g-Strophanthin identisch und wegen seines anders gearteten Wirkmechanismus auch nicht mit diesem zu vergleichen.

10. B. Sharma u.a. (21) untersuchte 6 koronarkranke Patienten ohne weitere Komplikationen, bei Ruhe und Belastung unter Strophanthin i.v. (0.01 mg/kg). (=Ouabain)

Ergebnis:

- Bei 3 Patienten komplette oder teilweise Reduzierung der Schmerzintensität.
- Bei allen Patienten eine Verminderung der Schmerzdauer nach Ende der Belastung .
(schnellere Erholung)
- Oxygen - uptake unter Ruhebedingungen vor und nach Ouabain praktisch unverändert.
- Nach der Belastung ein mittlerer Oxygen - uptake von 440 ml auf 462 ml pro Min. pro m².

Sharma konstatierte, daß die linksventrikuläre Leistung bei diesen Patienten signifikant durch Ouabain verbessert wurde, ohne eine Verschlimmerung der Symptome oder eine weitere Verschlechterung im EKG.

Er zitiert einen Tierversuch, bei dem das Herz ischämisch gemacht wurde. G-Strophanthin verbesserte die ventrikuläre Kontraktilität, ohne daß ein Mehrverbrauch an Sauerstoff unter Ouabain eintrat.

F. Eichholtz (22) weist auf die sauerstoffsparende Wirkung des Strophanthins hin. Für eine bestimmte Herzleistung sei unter Strophanthin ein geringerer Blutbedarf des Herzmuskels vorhanden. Auch besitze Strophanthin keine Gefäßwirkung, während Digitalisbehandlung durch periphere Gefäßkonstriktion eine zusätzliche Belastung des Herzens bedeuten kann. Strophanthin habe den Vorzug der größeren therapeutischen Breite zwischen wirksamer Dosis und dem Auftreten von Extrasystolen, Leitungsstörungen u.a..

Aus den zitierten Arbeiten geht hervor, daß unter Strophanthin ein Sauerstoff - Mehrverbrauch am Herzen nicht gemessen wurde. Im deutlichen Gegensatz zu Digitalis, das die Sauerstoffversorgung des Herzens verschlechtert, verbessert Strophanthin in der üblichen Dosierung die Sauerstoffversorgung und Utilisation. Von einer Ausweitung des Herzinfarktes kann daher auch nicht die Rede sein.

Aus der älteren Literatur liegen langjährige Erfahrungen mit i.v. Strophanthin bei Angina pectoris und dem Herzinfarkt vor.

1. E.Edens (23) schreibt in seiner " Digitalisfibel " 1941 nach Erfahrungen mit Strophanthin - Prophylaxe der Angina pectoris und des Herzinfarktes seit 1928 :

"..... daß solche Strophanthinversorgung infarktgefährdeter

Herzen unter allen Vorbeugungsmaßnahmen..... am wirksamsten dem Herzinfarkt vorbeugen! Und weiter bezeichnet er nach langjähriger Erfahrung : " die intravenöse Strophanthintherapie als die sicherste Behandlung der organisch bedingten Angina pectoris einschließlich des Herzinfarktes. "

" Es werde einmal die Zeit kommen, in der man die Unterlassung der recht zeitigen Strophanthinbehandlung als Kunstfehler beurteilen werde. "

2. R. Siebeck (24) bemerkt in seinem Buch " Die Beurteilung und Behandlung Herzkranker " 1947 :

" Weitans die beste Hilfe leistet die Strophanthinbehandlung: Dies gilt für die Angina pectoris wie für den Herzinfarkt. "

Und weiter : " Einen Schaden habe ich nie gesehen ."

" Schließlich müssen noch die Verhältnisse bei Erkrankung der Kranzarterien erwähnt werden, bei Angina pectoris, Coronarthrombose und Herzinfarkt. Hier gerade ist Strophanthin den Digitalispräparaten vorzuziehen. "

Er empfiehlt kleine Mengen von Strophanthin wegen des besseren Wirkeffektes.

In den Arbeiten kommt eine differenziertere Bewertung der unterschiedlichen Wirkung der verschiedenen Herzglykosidformen zum Ausdruck, die für die klinische Anwendung von außerordentlicher Bedeutung sind; aber häufig übersehen werden.

In der neuen Literatur berichten u.a. :

1. R.E. Dohrmann und M. Dohrmann (25) 1984 über 148 Pat., die nachweislich an einer mehr oder minder schweren koronaren Herzkrankheit mit instabiler Angina pectoris litten.

Alle Patienten waren zum Teil schon über mehrere Jahre teils mit Nitropräparaten, Calcium - Antagonisten, Beta-blockern und Digitalis, sowie Hypertonika behandelt worden ohne, daß eine Besserung der Lebensqualität oder gar eine Beschwerdefreiheit zu erzielen war. 13 Patienten hatte man geraten, sich einer Bypass - Operation zu unterziehen. In 31,8% der Fälle war anamnestic ein Myokardinfarkt bekannt.

Angewandt wurde ein seit Jahren klinisch überprüfetes und therapeutisch angewandtes Behandlungsprinzip, das die unter Ardenne (7a) beschriebenen Verhältnisse im Bereich der Mikrozirkulation berücksichtigt : die Erkenntnis einer Stoffwechselwirkung von Strophanthin auf die Gewebsazidose bei einem sklerotisch alterierten Koronarkreislauf.

Ein 2. Aspekt war die Beachtung der Arbeiten von Schmidt-Schönbein (9) über die Versteifung der Erythrozyten im azidotischen (=sauren) Milieu mit Behinderung des Blutflusses, besonders im Bereich lokaler Gefäßverengung. Durch die verminderte Fluidität der den Sauerstoff übertragenden Erythrozyten wird die Gewebsazidose weiter unterhalten.

Ziel der Behandlung war : - Die anaerobe (azidotische) Stoffwechsellage in eine oxydative umzuwandeln.
- Die Flexibilität der Erythrozyten zu erhalten oder wiederherzustellen.
- Durch optimale Fluidität den Abtransport saurer Stoffwechselprodukte zu ermöglichen.

Behandelt wurde mit : - g-Strophanthin Kapseln (dünn-darmwirksam) 9 - 12 mg / Tag.
- g-Strophanthin perlingual 6mg bei Anfällen als Einzeldosis.
- Trental 400 2 Oblongetten tägl. zur Wiederherstellung der Erythro-

zytenflexibilität.

- Nur ein Patient benötigte Digitalis.
- Bei allen Patienten wurden sämtliche übrigen Medikamente abgesetzt.

Ergebnis : Von 148 Patienten waren innerhalb der 1. Woche 122 Patienten und weitere 24 Patienten bis zu 2 Wochen beschwerdefrei. Auch die unter der vorherigen Behandlung störenden und die Lebensqualität mindernden Nebenerscheinungen wie Kopfschmerzen, Kopfdruck, Appetitlosigkeit und Schwindel bildeten sich innerhalb weniger Tage vollständig zurück.

Nur bei 2 Patienten (1,25%) mußte die Behandlung mit g-Strophanthin wegen stärkerer gastro-intestinaler Störungen abgebrochen werden.

EKG - Befunde werden demonstriert.

Als besonders einprägsames Beispiel schildert Dohrmann den Krankheitsverlauf eines 55 - jährigen Patienten, der nach schwerem Herzinfarkt in einer Rehabilitationsklinik wegen schlechtem Allgemeinbefinden bevorzugt einer Bypassoperation zugeführt werden sollte. Dieser Patient hatte sich vor 4 Jahren zu der obigen Therapie entschlossen. Inzwischen habe er sich bei absoluter Beschwerdefreiheit das " goldene Wanderabzeichen " erlaufen . .

Dohrmann faßt zu Recht zusammen, daß die vorliegenden Ergebnisse ein hinreichender Beweis seien, daß eine Behandlung der koronaren Herzkrankheit mit Strophanthin und fluiditätssteigernden Medikamenten erfolgreich ist. Die Rate der Nebenwirkungen ist außerordentlich niedrig (2%) und äußert sich ausschließlich nur in gastrointestinalen Störungen.

2. H. Salz und B. Schneider (26)

führten eine placebo kontrollierte Doppelblind - Praxis - Studie durch " Über die Wirksamkeit des perlingualen g-Strophanthins bei stabiler Angina pectoris. "

Die Untersuchung erfolgte an 30 koronarkranken Patienten mit

typischer Angina pectoris - Vorgeschichte und typischen pathologischem EKG - Befund in 4 internistischen und 3 allgemeinmedizinischen Praxen. Über 14 Tage erhielten die Patienten 3 mal 6 mg Strodival perlingual spezial. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei dieser Doppelblindstudie im primären Zielkriterium, Besserung der Anfallsituation und der ST - Senkung im Belastungs - EKG, ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen der Strophanthin- und der Placebogruppe aufgezeichnet werden konnte. Die statistisch signifikante Änderung in der Zielgröße kann danach als Therapieeffekt von g-Strophanthin angesehen werden.

Es wurden nur leichte Nebenwirkungen gemeldet.

Ardenne (7a) hatte darauf hingewiesen, daß die rasche Versorgung des Infarktpatienten mit einem wirksamen Medikament, welches geeignet ist die oben beschriebene Störung der Mikrozirkulation und im Stoffwechsel aufzuheben, über das Schicksaal des Patienten entscheidet.

Die zur Verfügung stehende Zeit beträgt etwa 20 - 25 Min.

3. Aus dem Bergbau liegen 2 Arbeiten vor, die die Wichtigkeit dieser Aussage verdeutlichen.

J. Grabka (11) berichtet über die "Frühbehandlung von stenokardischen Beschwerden bei Untertagebergleuten". 1981 .

H. K. Brembach (12) " Über die Infarktvorbeugung in der Arbeitsmedizin. 1984.

Anhand statistischer Aufzeichnungen wird nachgewiesen, daß * im Untertagebetrieb kardiale Notfälle häufig auftraten.

Von 1972 - 1974 wurden 229 " Herzanfälle " registriert, an denen 8 Bergleute vor Ort im Untertagebau verstarben, 28 Bergleute konnten mit Verdacht auf Herzinfarkt geborgen und einer Intensivstation zugeführt werden. Davon verstarben 3 Bergleute. Insgesamt verstarben in der Berichtszeit 11 Pat. am Herztod.

(* ab Berichtzeit 1972 - 1974 in der Schachtanlage Westerholl - Polsum)

Bei der ungünstigen Ausgangslage galten die Überlegungen einem Medikament, das als "arztunterstützte Sofortmedikation" unter Tage eingesetzt werden konnte. Dies war um so notwendiger als der Arzt innerhalb der Werkanlage zu lange Zeit benötigte, um an den Patienten heranzukommen.

Nach den Veröffentlichungen von Kern und v. Ardenne (7c), beschloß man 1974 in der Sofortbehandlung vor Ort perlinguales g-Strophanthin als Monotherapie einzusetzen. Entsprechend wurden Steiger, Sanitätspersonal und alle anderen Aufsichtspersonen informiert und mit dem Medikament ausgestattet. Von den genannten Personen wurde bei auftretenden Herzkomplicationen sofort 2 - 3 Kapseln Strodival á 3 mg perlingual verabreicht und gegebenenfalls nach 1/4 bis 1/2 Stunde eine Gabe wiederholt. Die höchste Dosis war 12 mg. Oft kam es dann zur Rückbildung der Beschwerden, so daß betriebsstörende Ausfahrten zunehmend in geringerem Maße auftraten (1972 : 84 - 1983 : 21 Ausfahrten). Es kam niemals zu kardiogenem Schock oder zu Herzrhythmusstörungen.

Unter dem sofortigen Einsatz von Strophanthin kam es in den folgenden Jahren nicht mehr zu Todesfällen durch Herzinfarkte bis zum Ende der Dokumentation im Oktober 1983. Die gesamten Bedingungen waren im wesentlichen gleichgeblieben bis auf eine Arbeit in etwas größeren Tiefen.

1976 verstarb ein Herzkranker, weil zur gleichen Zeit im selben Revier ein schwerer Unfall war, und der Patient nicht mit g-Strophanthin perlingual versorgt wurde.

Das gleiche geschah 1983 mit einem Patienten, weil kein geschultes Personal in der Nähe war, das rechtzeitig g-Strophanthin perlingual verabreichen konnte.

Die Autoren weisen darauf hin, daß g-Strophanthin perlingual ein schnell wirkendes und untoxisches Medikament ist, wenn es in einer kardialen Notfallsituation in der Hand eines

entsprechend vorbereiteten Patienten oder auch Nothelfers ist.

Der Erfolg dieser Sofortbehandlung entspricht den langjährigen Erfahrungen von B. Kern u.a. (27) und W.Rothmund u.a. (28), und bestätigt die Vorstellung von Ardenne.

In einer Dokumentation ambulanzkardiologischer Therapie-Ergebnisse nach Anwendung oralen g-Strophanthins lagen im Januar 1984 insgesamt 3645 ärztliche Stellungnahmen zur Strophanthintherapie aus der Zeit 1976 - 1983 der Herstellerfirma von Strodival vor. (29)

Davon : - 3552 Aussagen ausschließlich positiven
 Charakters
 - 93 Aussagen positiven Charakters mit Ein-
 schränkung
 - 0 Aussagen negativen Charakters.

Abschließend soll berichtet werden, daß nach Rückfrage beim Bundesgesundheitsamt keine konkreten Fallberichte über schwere Intoxikationen oder Todesfälle nach oraler Applikation von g-Strophanthin vorliegen. (30)

Dr. Draczynski

(Dr. Draczynski)

L I T E R A T U R

1. GREEFF Herzwirksame Glykoside, Zur Pharmakologie und klinischen Pharmakologie.
Med. Pharm. 7 (1984) Seite 37
2. H.P. ERDLE Inaugural Dissertation
Heidelberg 1979 Seite 29
3. N. RIETBROCK Pharmakokinetik oraler Herzglykoside
Ref. d. 12. Informationstagung der Ges. für Infarkt-
bekämpfung e.V. Baden Baden am 5.11.1983
(liegt zur Zeit in Literatur nicht vor)
4. GREEFF Bestimmung des Blutspiegels von Digoxin, Digitoxin und
g - Strophanthin mit Hilfe radioimmunologischer Methoden
" Herz - Kreislauf " 6 (1974) Seiten 145 - 149
5. G.G. BELTZ, J. MATTHEWS, U. SAUER, H. STERN, B. SCHNEIDER
Pharmacodynamic effects of ouabain following single sub-
lingual and intravenous doses in normal subjects.
Em. J. Pharmacolog. 26 (1984) pp. 287 -292
6. R.E. DOHRMANN, E. SCHLIEF - PFLUG
Echokardiographische Studie zum Wirkungsnachweis äqui-
valenter Dosierungen von Nitrolingual (0,8 mg Glycerol-
Trinitrat) und Strodival spezial (12 mg Strophanthin)
bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit .
Cardiologisch - Angiologisches Bulletin Heft 1 / 1986
7. M. v. ARDENNE
- 7a. M. v. ARDENNE G - Strophanthin perlingual als Hauptelement einer
kausalen Therapie der Angina pectoris und des Herz-
infarktes .
Deutsche Apotheker Zeitung 119.Jg. 9.8.1979 Nr.32
- 7b. M. v. Ardenne Theoretische und experimentelle Grundlagen der
Krebs - Mehrschritt - Therapie
2. Auflage VEB Verlag Volk und Gesundheit, Ber-
lin 1970 / 71

- 7c. M. v. ARDENNE, B. KERN
Der Herzinfarkt als Folge der lysosomalen Zytolyse - Kettenreaktion.
Deutsches Gesundheitswesen 26, Seiten 1769 -1789
(1971)
- 7d. M. v. ARDENNE, W. KRÜGER
Local hyperacidification and lysosomes.
In : J.T. Dingle, P.Jacques : Lysosomes in applied biology and therapeutics.
Elsevier / North - Holland, Amsterdam 1978.
8. H. SCHMID - SCHÖNBEIN
Mündliche Mitteilungen an M.v. Ardenne am
23.02.1979.
9. H. SCHMID - SCHÖNBEIN
Myokardiale Durchblutungsstörungen aus der Sicht der Mikrorheologie des Blutes in der Endstrombahn.
In : H.H. Schöffler (Hrs.)
Der Myokardinfarkt. Das rheologische Konzept in Theorie und Praxis 1978, S. 11 - 38.
10. W. Frh. v. BLUMENCROON
Über die Wirkung von Strophanthin und Digitoxin auf den Milchsäure - Stoffwechsel des Herzens.
Klinische Wochenschrift 19.07.1941
11. J. GRABKA
Frühbehandlung von stenokardialen Beschwerden bei Untertage - Bergleuten .
Sonderdruck aus Erfahrungsheilkunde, Band 30
Heft 13, 12.12.1983
12. H. K. BREMBACH
Infarktvorbeugung in der Arbeitsmedizin.
Originalarbeit Notabene medici 9 / 1984
13. W. STROBELT, U. KARSTEN, W. LOHMANN
Biophysikalische Untersuchungen an Erythrozyten

- mit äquivalenten Dosen von g - Strophanthin perlingual und Digitoxin zur Frage der Flexibilität und Mikrozirkulation.
Erfahrungsheilkunde Bd. 34 , 1985 Seite 1076
14. M, BESSIS Living bloodcells and their ultrastructure
Springer - Verlag, New York 1973
15. W. LOHMANN Elektronenspinresonanz und osmotische Resistenz. Untersuchungen über den Einfluß von Strophanthin und Digitoxin und auf die Wechselwirkung mit Ascorbinsäure.
Vortrag am 5.11.1983 auf der 12. Tagung der Gesellschaft für Infarktbekämpfung
16. F. KUBICEK Beeinflußung der myokardialen Hypoxietoleranz beim Koronarkranken.
Vortrag bei van - Swieten Tagung in Wien
10 / 1975
17. H. SARRE - Untersuchungen der gegensätzlichen Wirkung von Strophanthin und Digitalis bei Koronarinsuffizienz.
Klinische Wochenschrift 7, 13.02.1943
- Indikation der verschiedenen Herzglykoside bei ambulanter Behandlung von Herzkranken
Med. Welt Nr. 35 / 36 , 01.09.1951 S. 1065-1070
18. H. DE MOTTS, S.H. RAHIMTOOLA, E.L. KREMKAU, W. BENNETT,
D. MAHLER Effects of Ouabain on Myocardial Oxygen Supply and Demand in Patients with Chronic Coronary Artery Disease.
Journal of Clinical Investigation Vol 38
August 1976 pp. 312 - 319
19. B.E. STRAUER Das Hochdruck - Herz
D M W Originalien, Nr.43 10/78 103.Jg.

20. VAROMKOV Augmentation of serum CPK - activity by Digitalis in patients with acute myocardial infarction.
Circulation Volume 55, No.5 5 / 1977
21. B. SHARMA, P.A. MAJID, M.K. MEERAN, W. WHITAKER, S.H. TAYLOR
Clinical, electrocardiographic and haemodynamic effects of Digitalis (Ouabain) in angina pectoris.
British Heart Journal 1972, 34 pp. 631 - 637
22. F. EICHHOLTZ Lehrbuch der Pharmakologie
5. Auflage 1947
23. E. EDENS Digitalisfibel
Berlin Verlag Julius Springer 1941
24. R. SIEBECK Die Beurteilung und Behandlung Herzkranker.
U & S, 1947
25. R. E. DOHRMANN, M. DOHRMANN
Neuere Therapie der instabilen Angina pectoris bei koronarer Herzerkrankung.
Erfahrungsheilkunde Bd. 33, Heft 4, 4/1984
26. H. SALZ, B. SCHNEIDER
Perlinguales g - Strophanthin bei stabiler Angina pectoris.
Z F A 61. Jg., Heft 33 Seiten 1223 - 1228
Nov. 1985
27. B. KERN Der Myokardinfarkt.
Haug Verlag, Heidelberg
28. W. ROTHMUND Kurzfibel der kardiologischen Praxis.
Haug Verlag Heidelberg
29. A. HERBERT GMBH
Dokumentation ambulanzkardiologischer Therapie-Ergebnisse nach Anwendung oralen g - Strophanthins
Januar 1984
30. BUNDESGESUNHEITSAMT Brief an Dr. B. Kern vom 24.08.1984