

# Aktuelle Digitalis- probleme

Pharmakokinetik,  
Digitalis bei  
Herzinfarkt

Herausgegeben von  
Rolf Schröder und  
Kurt Greeff

2. Berliner Arbeitstagung  
Dezember 1970

Urban & Schwarzenberg

# Aktuelle Digitalisprobleme

Pharmakokinetik  
Digitalis bei Herzinfarkt

Berliner Arbeitstagung Dezember 1970

Herausgegeben von R. Schröder, Berlin  
und K. Greeff, Düsseldorf

116 Abbildungen

Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1972

ISBN 3-541-05851-X

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der Wiedergabe in jeder Form und der Übersetzung behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist ohne schriftliche Genehmigung des Verlages nicht erlaubt, das Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Weg (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen oder unter Verwendung elektronischer bzw. mechanischer Systeme zu speichern, systematisch auszuwerten oder zu verbreiten.

Satz: Fotosatz Tutte, Salzweg-Passau. Druck: Georg Wagner, Nördlingen.

Printed in Germany

© Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1973

## Vorwort

Zu einer Arbeitstagung über aktuelle Digitalisprobleme trafen sich vom 3. bis 5. Dezember 1970 in Berlin etwa 100 Wissenschaftler aus Deutschland, Großbritannien, Schweden, der Schweiz und den USA, um über zwei Hauptthemen zu diskutieren: die Pharmakokinetik der Digitalisglykoside und die Anwendung der Digitalisglykoside beim Herzinfarkt.

Unsere Kenntnisse auf dem Gebiet der Pharmakokinetik konnten durch die Anwendung radioaktiv markierter Glykoside in den letzten Jahren erheblich erweitert werden. Untersuchungen und Ergebnisse haben in schnell zunehmendem Maße Bedeutung und Interesse auch in der klinischen Medizin erlangt. Dies betrifft den Metabolismus, die Resorption, den Blutspiegel, die Verteilung, die Eiweißbindung und die Ausscheidung der Digitalisglykoside.

Die Problematik einer Digitalisbehandlung nach Myokardinfarkt führt zu grundlegenden Fragen der Pathophysiologie der Akutphase des Infarktes, Effektivität und Toxizität von Digitalis, der metabolischen Veränderungen durch Digitalis im normalen und ischämischen Herzmuskel sowie Einfluß von Digitalis auf Sauerstoffverbrauch und Energieutilisation im Herzmuskel beim Menschen bzw. im Tierexperiment.

Großer Wert wurde auf genügend Zeit für eine eingehende Diskussion gelegt, da hierbei offene Fragen und kontroverse Auffassungen am besten zur Darstellung kommen. Dementsprechend ist etwa ein Viertel dieses Buches der Diskussion vorbehalten.

Allen Teilnehmern der Tagung sei noch einmal für ihre Referate und Diskussionsbeiträge herzlich Dank gesagt. Die Durchführung dieser internationalen Arbeitstagung wurde uns durch die Firma Beiersdorf AG Hamburg ermöglicht. Ihr sei an dieser Stelle für die großzügige Unterstützung besonders gedankt.

Dezember 1972

R. Schröder K. Greeff

## Liste der Referenten und Diskussionsteilnehmer

- Abshagen, U.*, Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Steglitz, 1 Berlin 45, Hindenburgdamm 30.
- Bayer, O.*, Städt. Krankenhaus Moabit, 1 Berlin 21, Turmstraße 21
- Bender, F.*, Med. Klinik u. Poliklinik d. Universität, 44 Münster/Westf., Westring 3
- Benthe, H. F.*, Pharmakolog. Institut d. Universität, 2 Hamburg 20, Martinistraße 52
- Bergmann, K. von*, Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Bern, Friedbühlstraße 49
- Bette, L.*, Med. Klinik u. Poliklinik d. Universität, 665 Homburg/Saar, Nußbaumstraße 18
- Bleifeld, W.*, Medizinische Klinik I der Klinischen Anstalten der Technischen Hochschule, 51 Aachen, Goethestraße 27–29
- Doherty, J. E.*, University of Arkansas, Medical Center VA Hospital, 300 E. Roosevelt Rd., Little Rock, Ark. 72206, USA
- Dwenger, A.*, Beiersdorf AG, 2 Hamburg 20, Unnastraße 48
- Effert, S.*, Medizinische Klinik I, Klinische Anstalten der Technischen Hochschule, 51 Aachen, Goethestraße 27–29
- Friesinger, C.*, Department of Medicine, Division of Cardiology, Vanderbilt University Hospital, Nashville, Tennessee 37203, USA.
- Gillmann, H.*, Med. Klinik d. Städt. Krankenanstalten, 67 Ludwigshafen, Bremsstraße 79
- Greeff, K.*, Pharmakolog. Institut d. Universität, 4 Düsseldorf, Moorenstraße 5
- Haberland, G.*, Beiersdorf AG, 2 Hamburg 20, Unnastraße 48
- Heinecker, R.*, Med. Klinik II d. Stadtkrankenhauses, 35 Kassel, Mönchebergstraße 41–43
- Hilger, H. H.*, Med. Klinik d. Universität, 53 Bonn, Venusberg
- Hood, W. B., jr.*, Harvard Medical School – Department of Medicine, Boston City Hospital, 818 Harrison Avenue, Boston, Mass., USA
- Jahrmärker, H.*, I. Med. Klinik d. Universität, 8 München 15, Ziemssenstraße 1a
- Kaltenbach, M.*, Kardiolog.-Angiolog. Abt. d. Zentrums f. Inn. Medizin d. Universität, 6 Frankfurt a. M., Ludwig-Rehn-Straße 14
- Kochsiek, K.*, Med. Klinik u. Poliklinik d. Universität, 34 Göttingen, Humboldtallee 1
- König, E.*, I. Med. Abt. d. Städt. Krankenhauses München-Schwabing, 8 München 40, Kölner Platz 1
- Kramer, P.*, Medizin. Univers.-Klinik, 34 Göttingen, Humboldtallee 1
- Krayenbühl, H. P.*, Med. Poliklinik, Herz-Kreislauf-Laboratorium d. Universität, CH 8006 Zürich, Rämistraße 100
- Krebs, R.*, Pharmakolog. Institut d. Universität, 65 Mainz, Pettenkoferweg 5
- Kreuzer, H.*, Kardiolog. Abt. d. I. Med. Universitätsklinik, 4 Düsseldorf, Moorenstraße 5
- Maerten, G.*, Beiersdorf AG, 2 Hamburg 20, Unnastraße 48
- Malmcrona, R.*, Medical Service, The Hospital of Uddevalla, 451 00 Uddevalla, Schweden
- Neulsen, B.*, Beiersdorf AG, 2 Hamburg 20, Unnastraße 48
- Neuhaus, G.*, Med. Universitätsklinik u. Poliklinik im Klinikum Westend der Freien Universität, 1 Berlin 19, Spandauer Damm 130
- Opie, L. H.*, Department of Medicine, University of Cape Town, P.O.Box 594, Cape Town, South Africa
- Reindell, H.*, Med. Universitätsklinik, 78 Freiburg i. Br., Hugstetter Straße 55
- Riecker, G.*, Med. Klinik u. Poliklinik d. Universität, 34 Göttingen, Humboldtallee 1
- Ruiz-Torres, A.*, Med. Klinik u. Poliklinik im Klinikum Westend d. Freien Universität, 1 Berlin 19, Spandauer Damm 130
- Rutishauser, W.*, Med. Universitäts-Poliklinik, CH 8006 Zürich, Rämistraße 100

## Liste der Referenten und Diskussionsteilnehmer

- Schaumann, W.*, Boehringer-Mannheim GmbH., 68 Mannheim-Waldhof, Sandhofer Straße
- Schirmeister, J.*, I. Med. Klinik d. Städt. Krankenanstalten, 75 Karlsruhe I, Moltkestraße 14
- Schröder, R.*, Kardiolog. Abt. d. Med. Klinik u. Poliklinik im Klinikum Steglitz d. Freien Universität, 1 Berlin 45, Hindenburgdamm 30
- Schüren, K. P.*, Kardiolog. Abt. d. Med. Klinik u. Poliklinik im Klinikum Steglitz d. Freien Universität, 1 Berlin 45, Hindenburgdamm 30
- Skelton, L.*, Havard Medical School, Department of Medicine, Cardiovascular Division, Peter Bent Brigham Hospital, 721 Huntington Avenue, Boston, Mass., 02115, USA
- Storz, H.*, Inn. Abt. am Krankenhaus Hubertus, 1 Berlin 38, Kurstraße 11
- Strauer, B.-E.*, Medizin. Univers.-Klinik, 34 Göttingen, Humboldtallee 1
- Strobach, H.*, Pharmakolog. Institut d. Universität, 4 Düsseldorf, Moorenstraße 5
- Thomas, M.*, Department of Medicine, Hammersmith Hospital, Duncane Road, London W 12, England
- Wirth, K.*, Med. Poliklinik d. Universität, 63 Gießen, Friedrichstraße 27
- Zwieten, van, P. A.*, Laboratorium voor Biofarmacie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam/Niederlande, Roeters Straat 1

# Inhaltsverzeichnis

## A. PHARMAKOLOGISCHER TEIL

### **Anwendung radioaktiv markierter Glykoside zur Erforschung ihrer Pharmakokinetik (Metabolismus, Ausscheidung, Resorption und Verteilung)**

Herstellung und Einsatz radioaktiver Glykoside. Von G. Haberland mit 4 Abbildungen .....	1
Konstitutionsbeweise von Digoxin-Derivaten. Von G. Maerten mit 7 Abbildungen .....	8
Probleme bei der Analyse von Harn- und Organproben beim Nachweis neuer Digoxin-Metabolite. Von A. Dwenger mit 4 Abbildungen .....	16
The Absorption (Resorption), Enterohepatic Recycling, and Excretion of Tritiated Digoxin: Pharmacokinetics and Clinical Implications. Von J. E. Doherty mit 16 Abbildungen ....	21
New Aspects of the Metabolism of Cardiac Glycosides. Studies with the Isolated Perfused Liver. Von K.-D. Kolenda, H. Lüllmann, T. Peters, K. U. Seiler, P. A. van Zwieten .....	37
Die Elimination von Digoxin und seinen Acetyl-Derivaten. Von H. F. Benthe mit 7 Abbildungen .....	40
Resorption, Ausscheidung und Stoffwechsel von Digoxin und digoxinverwandten Verbindungen. Von K. Wirth, G. Bodem, H. J. Dengler mit 5 Abbildungen .....	51
Diskussion zum Vortrag Wirth .....	60
Stoffwechsel und Kinetik von Herzglykosiden. Von A. Ruiz-Torres mit 3 Abbildungen .....	62
Diskussion zu Enterale Resorption, biläre Ausscheidung, enterohepatischer Kreislauf .....	68
Diskussion zu Verteilung, Blutspiegel, Elimination .....	73
Diskussion zu Metabolismus, Eiweißverbindung .....	77

## B. KLINISCHER TEIL

### **Zur Problematik einer Digitalisbehandlung nach Myokardinfarkt**

Use of Digitalis in the Coronary Care Unit. Von R. Malmcrona mit 4 Abbildungen .....	79
Der Einfluß von Digitalis auf die Hämodynamik des akuten	

## Inhaltsverzeichnis

Myokardinfarktes. Von K. P. Schüren, B. Ramdohr, E. v. Leitner, R. Schröder mit 12 Abbildungen .....	86
Effects of Intravenous Digoxin on Early Mild Left Ventricular Failure in Acute Myocardial Infarction in Man. Von G. C. Friesinger, M. Hodges, R. Riggins, G. Dagenais mit 5 Abbildungen .....	109
Diskussion zu den Vorträgen Malmerona, Schüren und Friesinger	124
Problems in Digitalisation of Patients with Acute Myocardial Infarction. Von M. Thomas mit 3 Abbildungen .....	135
Diskussion zum Vortrag Thomas .....	144
Nutzen und Schaden einer Digitalisbehandlung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter besonderer Berücksichtigung der Rhythmusstörungen. Von R. Schröder, K. E. Schenk, K. P. Schüren mit 3 Abbildungen .....	149
Diskussion zum Vortrag Schröder .....	167
Zur Frage der Dauerdigitalisierung nach Herzinfarkt. Von H. Reindell .....	174
Diskussion zum Vortrag Reindell mit 1 Abbildung .....	179
Efficacy and Toxicity of Digitalis in Experimental Myocardial Infarction. Von W. B. Hood jr., R. Kumar, J. C. Norman, W. H. Abelmann mit 8 Abbildungen .....	183
Metabolic Effects of Digitalis on Normal and Ischaemic Myocardium. Von L. H. Opie mit 10 Abbildungen .....	194
Diskussion zu den Vorträgen Hood und Opie .....	207
Influence of Digitalis on Myocardial Energy Utilization. Von C. L. Skelton, P. E. Pool, E. H. Sonnenblick mit 8 Abbildungen .....	210
Diskussion zum Vortrag Skelton .....	222
Zur Bedeutung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes in der Beurteilung der Ventrikelfunktion. Von W. Rutishauser, F. Mahler mit 2 Abbildungen .....	230
Der linksventrikuläre enddiastolische Druck unter isometrischer Arbeitsbelastung. Von H. P. Krayenbühl, M. Schönbeck, I. Amende mit 10 Abbildungen .....	237
Coronary Flow, Coronary Vascular Reserve and Oxygen Consumption in Patients with and without Chronic Cardiac Failure. Von B. E. Strauer, M. Tauchert, K. Kochsiek mit 4 Abbildungen .....	250

Abschließendes Podiumsgespräch zum Thema „Myocardinfarkt  
und Digitalisbehandlung“. Teilnehmer: R. Schröder (Moderator)  
G. C. Friesinger, W. B. Hood, R. Malmcrona, L. H. Opie,  
H. Reindell, K. P. Schüren, L. Skelton, M. Thomas . . . . . 257

## A. PHARMAKOLOGISCHER TEIL

### Anwendung radioaktiv markierter Glykoside zur Erforschung ihrer Pharmakokinetik (Metabolismus, Ausscheidung, Resorption und Verteilung)

## Herstellung und Einsatz radioaktiver Glykoside

*G. Haberland*

Zur Erforschung aller Lebensvorgänge finden radioaktive Stoffe heute eine besondere Beachtung; das Studium der Herzglykoside im menschlichen Körper ist ohne sie praktisch gar nicht möglich. Welche Stoffe stehen heute dafür zur Verfügung? Markierungen mit radioaktivem Kohlenstoff werden kaum mehr bearbeitet. Sie setzen eine Züchtung von Pflanzen unter  $^{14}\text{CO}_2$  voraus, wie sie *Okita* mit *Digitalis purpurea* [8] und wir mit *Digitalis lanata* [2] durchgeführt haben; sie sind zu aufwendig an Zeit und Kosten. Markierungen mit radioaktivem Wasserstoff sind viel schneller durchzuführen und ergeben sehr viel aktivere Glykoside. Wir kennen heute *unspezifisch* markierte Glykoside, bei denen die aktiven T-Atome in unbekannter Weise über das ganze Molekül verteilt sind [12], und spezifisch markierte Glykoside: z.B. Strophanthidol-Derivate mit der Aktivität an C 19 [10] und Digoxin-Derivate mit der Aktivität an C 12 [11], die durch Reduktion carbonylgruppenhaltiger Glykoside hergestellt werden, ferner im Lactonring markierte Cardenolide nach unserem neuen Verfahren des basenkatalysierten Austausches mit Tritiumionen [6]. Die erhaltenen Glykoside sind unter biologischen Bedingungen stabil. Zum ersten Male können wir auch Angaben über die biologische *Wirkung* markierter Glykoside machen. Durch Austausch mit Schwerwasser,  $\text{D}_2\text{O}$ , kann man im Digoxin-Molekül die Wasserstoffatome des Lactonrings fast vollständig durch Deuterium-

## A. Pharmakologischer Teil

atome ersetzen. Dieses hoch deuterierte Digoxin ist am Herzen genauso wirksam wie Digoxin [6]. Die durch vorsichtige Basenkatalyse eingeführten *Tritiumatome* lassen sich durch starkes Alkali wieder gegen *Wasserstoffatome* rücktauschen und in tritiiertes Wasser überführen. Man kann daher auch schwer extrahierbare Stoffgemische durch Alkali-Behandlung und Destillation einer quantitativen Analyse zugänglich machen. An welche Fragen kann man nun mit solchen Glykosiden herangehen? Den Kliniker interessiert vor allem:

1. Welche Dosis braucht das Herz überhaupt, wie erreicht man eine geforderte Wirkung am besten, oral oder intravenös?
2. Wie lange hält die Wirkung vor?

Für den Biochemiker ergibt sich noch eine Fülle weiterer Fragen, die man hier einzeln gar nicht aufzuzählen braucht.

Was leistet nun die Analyse mittels tritierter Glykoside? Man kann sehr sichere Aussagen machen über den Stoffwechsel; z.B: Auf welche Gebiete, Kompartimente, wird der Stoff verteilt; auf welchen Wegen und in welchen Mengen wird er ausgeschieden; wie wird er selbst chemisch verändert?

Schwieriger zu beantworten ist schon die Frage der Resorption; diese ist nämlich unmittelbar überhaupt nicht zu klären. Man kann hier einmal das Verschwinden z.B. von Digoxin aus dem Darminhalt verfolgen und die verschwundene Menge als *resorbiert* rechnen [7]. Dies ermöglicht aber noch keine Aussage, ob die gesamte Menge, die durch die Darmwand gewandert ist, auch den Blutkreislauf erreicht. Man kann andererseits den Glykosidgehalt im Blut und in Ausscheidungen verfolgen, ist aber auf Vergleiche zwischen intravenöser und oraler Darreichung angewiesen, muß sich daher sehr genau sichern, daß nur wirklich vergleichbare Werte verglichen werden. Z.B. sind die Ausscheidungen mit dem Harn bei verschiedenen Personen nur unter gewissen Voraussetzungen miteinander vergleichbar:

1. Es muß stets der gleiche Stoff verglichen werden; diese Forderung ist zwar beim Digoxin trivial, nicht aber bei Digoxin-Derivaten, die bei der Resorption verändert werden.
2. Es muß gesichert sein, daß von verschiedenen Personen stets der gleiche Anteil der im Körper vorhandenen Glykosidmenge über den Harn ausgeschieden wird; das läßt sich im allgemeinen nur erreichen, wenn die gleichen Versuchspersonen für orale Testung und nach genügendem Zeitabstand für intravenöse Testung herangezogen werden; bei Digoxin können vier Wochen als ausreichend angesehen werden. Läßt sich dieselbe Gruppe nicht für beide Teste heranziehen, so muß

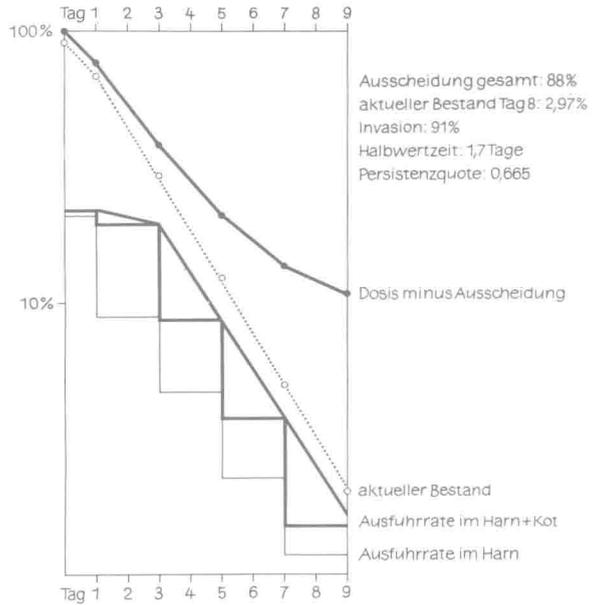


Abb.1. Digoxin-Kinetik nach i.v. Gabe nach Meßdaten von Doherty, Am. Heart J., 1962, 528.

man sich sichern, daß bei verschiedenen Gruppen der Durchschnitt vergleichbar ist; dies erfordert eine große Anzahl von Versuchspersonen.

- Es muß gesichert sein, daß bei Versuchsende stets ein vergleichbarer Anteil im Körper als nicht erfaßt zurückbleibt, d.h. am Schluß des Versuches muß in beiden Reihen die gleiche Ausscheidungsgeschwindigkeit vorliegen. Ist dies nicht der Fall, so muß der im Körper verbliebene, nicht unmittelbar erfaßte Anteil berechnet und mit berücksichtigt werden.

Erfaßt man andererseits alle Ausscheidungen im Harn *und* im Stuhl, so kennt man auch den Restbestand im Körper und kann nachprüfen, ob dieser einer einfachen e-Funktion gehorcht, wie es seit *Augsberger* von fast allen Klinikern angenommen wird [8]. Fast allen Ausscheidungen von Fremdstoffen liegt nämlich eine monomolekulare Reaktion zugrunde.

Die Ausscheidungsgeschwindigkeit ist proportional der z.Z. vorhandenen Menge

$$dc/dt = k \cdot c$$

$dc/dt$  und  $k$  sind meßbar; daraus läßt sich  $c$  berechnen.

## A. Pharmakologischer Teil

Die Formel besagt ferner, daß bei halblogarithmischer Darstellung die Ausscheidungsgeschwindigkeit und die z. Z. vorhandene Menge parallele Geraden ergeben müssen. c läßt sich andererseits aus der gegebenen Dosis minus der Summe aller Ausscheidungen berechnen.

Abbildung 1 zeigt einen völlig parallelen Verlauf beider Geraden, berechnet aus Daten einer älteren i.v. Versuchsreihe von *Doherty* [4]. Bei den meisten Reihen nach oraler Gabe divergieren aber beide Größen erheblich, wie es z.B. *Abbildung 2* zeigt [3]. Man kann daher folgern: Nur der aus der Differentialgleichung errechnete Bestand, nennen wir ihn den „aktuellen Bestand“, befindet sich im Kreislauf; nur er ist der Herzwirkung als proportional anzusehen. Diese Betrachtungsweise kommt der klinisch beobachteten *enteralen Wirksamkeit*, d.h. dem Verhältnis von intravenöser zu oraler Gabe, die zu gleicher Herzwirkung führt, näher, während der Begriff *Resorption* den reinen Stofftransport beschreibt und auch im amerikanischen Schrifttum so gebraucht wird. In Europa wird leider unter dem Wort *Resorption* sprachlich ungenau der Begriff *enteraler Wirksamkeit* verstanden. Zwischen dem aktuellen

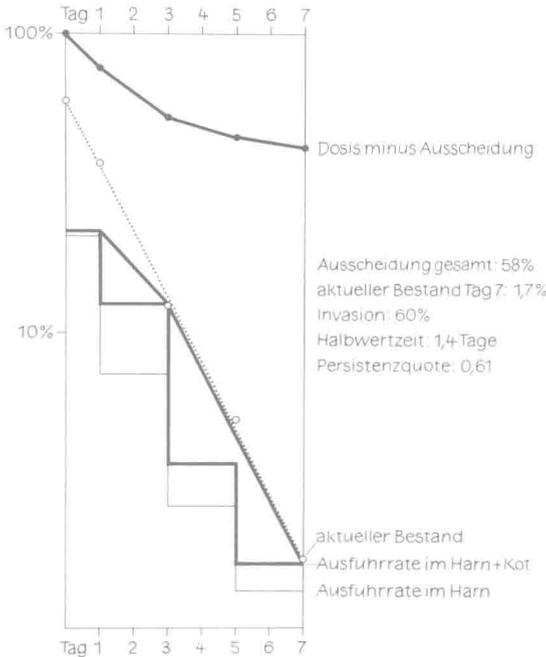


Abb. 2. Digoxin-Kinetik nach oraler Gabe nach Meßdaten von *Doherty*. *Circulation*, XL, 1969, 555.

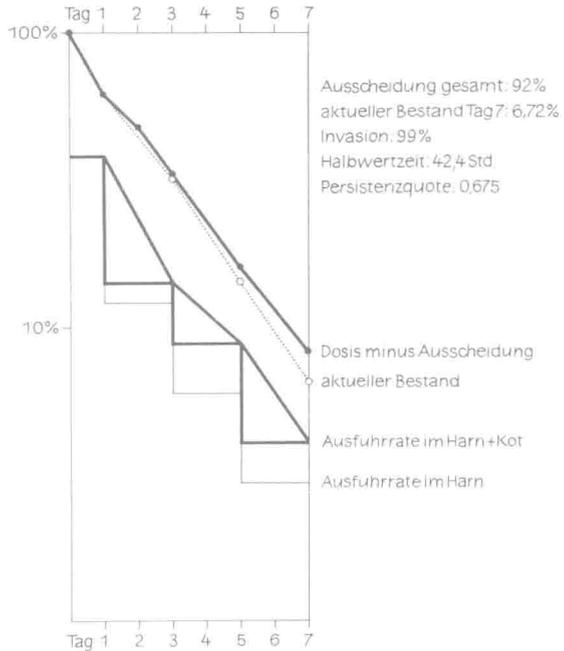


Abb. 3. Ausscheidung nach oraler Gabe von  $\beta$ -Acetyldigoxin.

Bestand und dem aus der gegebenen Dosis abzüglich der Summe der Ausscheidungen berechneten Bestand klafft eine Differenz von 40%, die dem Resorptionsverlust entspricht. Wo der Verlust eingetreten ist, läßt sich nicht unmittelbar feststellen. Beim  $\beta$ -Acetyldigoxin ist der Resorptionsverlust sehr viel kleiner; *Abbildung 3* zeigt z.B. das Ergebnis einer Meßreihe über 9 Tage.

Die Heranziehung der Differentialgleichung ermöglicht ferner eine Abschätzung des Restbestands im Körper. Man kann auf diese Weise Resorptionswerte auch ohne den Vergleich mit intravenöser Gabe ermitteln.

Eine heute noch offene Frage ist die Wirkungsdauer. Beim Digoxin rechnet der Kliniker durchschnittlich mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Tagen entsprechend einer Wirkungsdauer von ca. 6 Tagen; die Ausscheidung im Harn erreicht aber nur eine Halbwertszeit von 1,6–2,2 Tagen. Für diese Diskrepanz soll hier eine Erklärung versucht werden: Vom Digoxin werden 80–90% im Skelettmuskel abgelagert, maximal 5% im Herzmuskel, der Rest in den Stoffwechselorganen; im Blut findet

## A. Pharmakologischer Teil

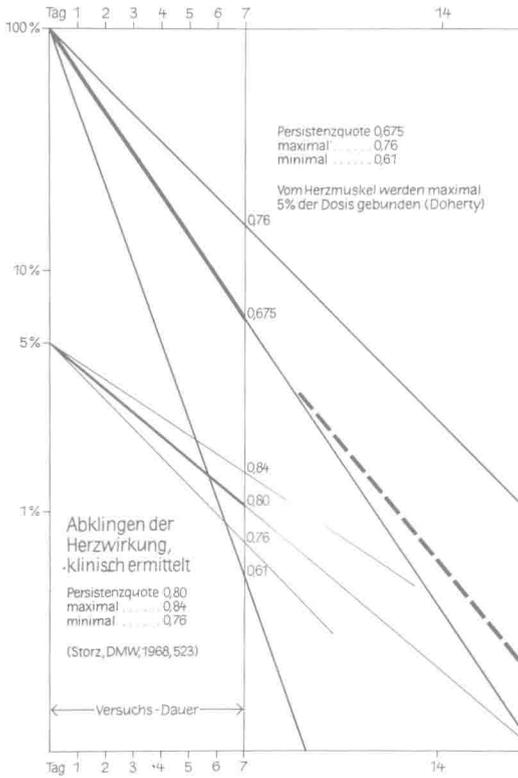


Abb. 4. Abklingen des Gesamtbestandes, nach klinischen und radiochemischen Daten extrapoliert.

sich der geringste Anteil [3,4]. Wenn diese maximal 5% im Herzen wirklich mit der klinisch beobachteten Halbwertszeit abklingen, ist die radiochemisch beobachtete kürzere Halbwertszeit auf das schnellere Auswaschen des Skelettmuskels zurückzuführen. Nach *Okita*, *Doherty* und anderen [5,9], und wir selbst haben auch einige Messungen an der Katze durchgeführt, nimmt der Herzmuskel pro Gramm etwa die 8- bis 10fache Menge an Glykosid auf als der Skelettmuskel. Wenn der Herzmuskel nun nicht auch 8- bis 10mal besser durchblutet wird als der Skelettmuskel, *muß* das Herz eine längere Halbwertszeit aufweisen; und diese ist mit den heutigen Mitteln gegenüber der großen Menge im Skelettmuskel nicht erfaßbar. *Abbildung 4* soll den Einfluß anschaulich machen, den ein langsames Abklingen eines kleinen Anteils auf die Abklingfunktion des Gesamtbestandes hat. Erst etwa vom 7. Tage an ist eine Abweichung

von der Geradlinigkeit zu erwarten. Zu dieser Zeit aber ist die Gesamtausscheidung bereits so niedrig, daß die unvermeidlichen Aufarbeitungs- und Meßfehler den zu erwartenden Differenzbetrag bei weitem übersteigen. Daher muß die Aussage, daß die klinisch beobachtete längere Wirkungsdauer durch eine längere Haftung des Glykosids am Herzen bedingt ist, heute mit als Hypothese angesehen werden; sie bedeutet aber eine Herausforderung zu eingehender Nachprüfung.

## Literatur

1. Augsberger, H.: *Klin. Wschr.* (1954), 945.
2. Bretschneider, H.J., P. Doering, W. Eger, G. Haberland, K. Kochsiek, H. Mercker, F. Scheler, G. Schulze: *AEPP* 244 (1962), 118.
3. Doherty, J. E., W. J. Flanigan, R. M. Patterson, G. V. Dalrymple: *Circulation* XL (1969), 555.
4. Doherty, J. E., W. H. Perkins: *Amer. Heart J.* (1962), 528.
5. Doherty, J. E., W. H. Perkins, W. J. Flanigan: *Ann. int. Med.* 66 (1967), 118.
6. Haberland, G., G. Maerten: *Naturwiss.* 56 (1969), 516.
7. Okita, G. T.: *Fed. Proc.* 26 (1967), 1127.
8. Okita, G. T., F. E. Kelsey, E. J. Walaszek, E. M. K. Gelling: *J. Pharmacol.* 110 (1954), 224.
9. Okita, G. T., P. J. Talso, J. H. Curry, F. D. Smith, E. M. K. Geiling: *J. Pharm. exp. Ther.* 115 (1955), 374.
10. Segel, K. H.: *Naturwiss.* 47 (1960), 279.
11. Wartburg, A. v.: *Biochem. Pharmacol.* 14 (1965), 1883.
12. Wilzbach, K. E.: *J. Amer. chem. Soc.* 79 (1957), 1013.

# Konstitutionsbeweise von Digoxin-Derivaten

G. Maerten

Aus den nativen Glykosiden der *Digitalis lanata* erhält man nach Abspaltung von Glucose mit Hilfe von Pflanzenfermenten und milder alkalischer Hydrolyse ein Glykosidgemisch, welches hauptsächlich aus Digitoxin, Digoxin und Gitoxin besteht (Abb. 1).

Die Verbindungen unterscheiden sich nur im Steroidteil, in welchem Digoxin eine zusätzliche Hydroxylgruppe in 12-Stellung und Gitoxin in 16-Stellung gegenüber Digitoxin besitzt.

In den therapeutischen Qualitäten bestehen dagegen erhebliche Unterschiede: Digitoxin wird nahezu 100%ig resorbiert und hat eine sehr niedrige Abklingquote von ca. 7%. Digoxin mit einer Abklingquote von 18% neigt weniger zur Kumulation, hat aber auch mit ca. 65% eine deutlich schlechtere Resorption. Gitoxin wird praktisch nicht resorbiert und klinisch nicht verwendet.

Diese Erkenntnisse haben schon vor Jahren zu Versuchen geführt, die Eigenschaften von Digoxin und Gitoxin durch Veresterung freier Hydroxylgruppen, insbesondere durch Acetylierung, zu verbessern [1,5]. Theoretisch lassen sich bei 5 acetylierbaren Hydroxylgruppen – die angulare Hydroxylgruppe in 14-Stellung am Genin wird nicht verestert – insgesamt 31 verschiedene Verbindungen erwarten, nämlich 5 isomere Monoacetylverbindungen, 10 Di- und 10 Triacetate, 5 Tetraacetate und das Pentaacetat. Abb. 2 zeigt auf einem Dünnschichtchromatogramm von den 31 möglichen die bisher bekannten 8 Acetylverbindungen des Digoxins [4].

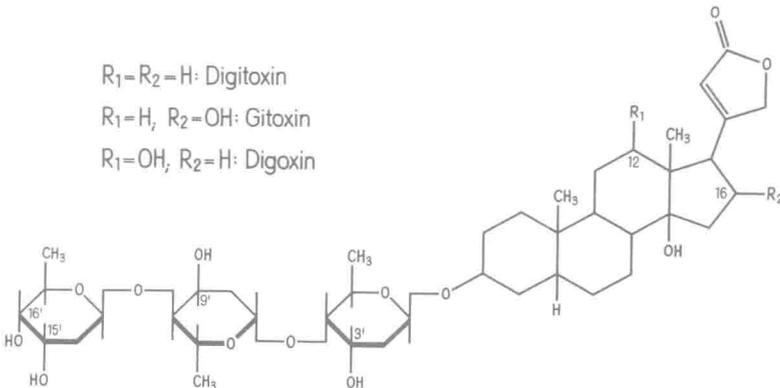


Abb. 1.