

Strophanthin

Eine Neubewertung

K. Sroka

Facharzt für Allgemeinmedizin, Hamburg

Schlüsselwörter

Strophanthin, Digitalis, Natrium-Pumpe, Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit

Zusammenfassung

Guten Erfolgen in der praktischen Anwendung von oralem Strophanthin bei Herzinsuffizienz und ischämischer Herzkrankheit steht eine Lehrmeinung gegenüber, die diesen positiven Ergebnissen widerspricht. Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, den aktuellen objektiven Kenntnisstand zur Wirkweise von Strophanthin zusammenzufassen.

Die wichtigsten Resultate: Strophanthin hat eine zweiphasige Dosis-Wirkung Beziehung. Im hohen Dosisbereich wird die Natrium-Pumpe gehemmt, im Niedrigdosisbereich stimuliert Strophanthin die Natrium-Pumpe. Low-dose-Strophanthin steigert die kardiale Vagusaktivität mit konsekutiver Sympathikolyse. In hoher Dosis resultiert eine sympathische Überstimulation. Low-dose-Strophanthin steigert die endotheliale NO Bioverfügbarkeit. Low-dose-Strophanthin aktiviert multiple zelluläre Signalkaskaden mit protektiven Effekten für den Herzmuskel speziell bei Ischämie und Kalzium-Über-

ladung. Die ausgewiesenen Serumspiegel von perlingual bzw. oral verabreichtem Strophanthin sind für die genannten Effekte ausreichend.

Strophanthin hemmt die nachteilige neurohumorale Aktivierung von Sympathikus und RAAS bei Herzinsuffizienz. Das mit Kalzium überladene insuffiziente Myokard wird durch niedrig dosiertes Strophanthin in seiner kontraktile Leistung gestärkt. Low-dose-Strophanthin hemmt die Entwicklung einer Azidose im ischämischen Myokard und hat über Signalaktivierung eine protektive Wirkung bei Ischämie und Reperfusion.

Dieses Wirkprofil qualifiziert low-dose-Strophanthin für die Behandlung von Herzinsuffizienz und ischämischer Herzkrankheit.

Keywords

Ouabain, digitalis glycosides, sodium pump, heart failure, ischemic heart disease

Summary

There is a discrepancy between the successful application of ouabain given orally for

ischemic heart disease and heart failure and a doctrine which contradicts these positive results. This review intends to outline the current objective knowledge of the effects of ouabain.

The main results: Ouabain has a two-phase dose-effect relationship. In high doses ouabain inhibits the sodium pump, low-dose-ouabain stimulates the sodium pump. Low dose ouabain increases cardiac vagal activity in connection with withdrawal of cardiac sympathetic activity. In high dosage, sympathetic overstimulation is resulting. Low-dose-ouabain increases the bioavailability of NO. Low-dose-ouabain activates multiple signal transductions with cardio-protective effects, especially in case of ischemia and calcium overload. The known serum concentrations of ouabain by oral application are sufficient for these effects.

Ouabain inhibits the neurohumoral activation which is detrimental in heart failure. Ouabain increases the contractile force in the insufficient myocardium overloaded with calcium. Ouabain inhibits the development of myocardial acidosis during ischemia. Low-dose-ouabain has shown protective effects to myocytes by signal transduction in case of ischemia and reperfusion.

These effects qualify ouabain for the treatment of heart failure and ischemic heart disease.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Knut Sroka
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hamburg
E-Mail: dr.sroka@gmx.de

Ouabain: a re-evaluation

Med Welt 2015; 66: 275–280

Einleitung

Von der Praxis für die Praxis

Dieser Artikel ist die Konsequenz praktischer ärztlicher Tätigkeit. Der Autor ist Allgemeinarzt und führt seit einigen Jahren eine spezielle Sprechstunde für Herzpatienten durch, in der er häufig, weil erfolgreich Strophanthin einsetzt. Es handelt sich im wesentlichen um Patienten

mit Herzinsuffizienz, NYHA II-IV sowie um Patienten mit Angina pectoris und/oder Zustand nach Herzinfarkt. Das Feedback dieser Patienten auf die vorzugsweise perlinguale Applikation einer Strophanthin-Lösung ist überwiegend positiv. Häufig ist zu hören: ich fühle mich wohler, ruhiger und kräftiger, ich komme die Treppen besser hoch oder – bei NYHA IV – ich komme besser über den Tag. Angi-

na-pectoris-Anfälle gehen spürbar zurück, thorakale Beklemmung weicht einem freieren Gefühl im Brustkorb. Der Schlaf ist häufig verbessert, gelegentlich wird von aufgelockerter Stimmung berichtet.

Wenn diese Patienten sich mit ihrem Hausarzt oder Kardiologen über Strophanthin unterhalten, wird ihnen in der Regel dringlich abgeraten, dieses Medika-

ment zu nehmen. Aus herrschender Sicht mit Recht. Bei diesen Patienten besteht praktisch immer eine KHK. Strophanthin als Herzglykosid hemmt bekanntlich die Natrium-Pumpe und steigert darüber den intrazellulären Kalziumgehalt, wodurch Kontraktilität und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels ansteigen. Also ist Strophanthin bei diesen Patienten kontraindiziert und sollte ihren Zustand und ihr Befinden verschlechtern.

Diese Diskrepanz zwischen meinem subjektiven Eindruck und der offiziellen Lehrmeinung hat mich veranlasst, den aktuellen objektiv belegbaren Kenntnisstand zur Wirkweise von Strophanthin zusammenzufassen. Dabei gilt es zunächst, zwei fest verankerte Irrtümer auszuräumen, die bisher jede Bemühung um eine Neubewertung von Strophanthin im Ansatz blockiert haben.

Irrtum 1: Strophanthin hemmt die Natrium-Pumpe

Diese Aussage ist in ihrer Allgemeingültigkeit falsch. Im hohen Dosisbereich hemmen Herzglykoside charakteristischerweise die Na^+/K^+ -ATPase (NKA) der Zellmembran, kurz Natrium-Pumpe genannt. Seit den Siebzigerjahren ist belegt, dass Strophanthin im hohen Dosisbereich die Natrium-Pumpe hemmt und dass niedrig dosiertes (low dose) Strophanthin die Natrium-Pumpe in ihrer Aktivität stimuliert (1–3). Diese zweiphasige Dosis-Wirkung Beziehung beschränkt sich nicht auf Strophanthin, sondern ist eine generelle Eigenschaft der Herzglykoside (4).

Der Umschlag von überwiegender Stimulierung zu überwiegender Hemmung liegt für Strophanthin in Abhängigkeit vom Elektrolytmilieu etwa bei 10 ng/ml Serumkonzentration oder noch darüber (5). Nach 6 mg perlingual appliziertem Strophanthin (ehemals 2 Kapseln Strodival) liegen die Serumwerte zwischen 0,2 und 0,3 ng/ml (6). Bei täglicher i.v.-Gabe von 0,5 mg Strophanthin wurden an gesunden menschlichen Probanden Steady-state-Serumkonzentrationen von 0,5 ng/ml gemessen (7).

Die Ansicht, das Strophanthin durchweg die Natrium-Pumpe hemmt, resultiert aus den zahlreichen In-vitro-Versuchen, in

denen bis zu 1000fach höhere Dosierungen durchweg eine Hemmung der Natrium-Pumpe induzieren. Die therapeutischen Serumspiegel führen hingegen zu einer Stimulierung der Natrium-Pumpe.

Die zweiphasige Dosis-Wirkung-Beziehung wird therapeutisch genutzt, indem Digitalis-Intoxikationen erfolgreich mit niedrig dosiertem Strophanthin behandelt werden. Diese im deutschen Raum in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gängige Praxis (8) ist kürzlich in einer Studie aus Israel bestätigt worden (9). Low-dose-Strophanthin konnte in dieser In-vitro- und In-vivo-Studie an Meerschweinchen erfolgreich die durch Digoxin verursachte Kardiotoxizität verhindern. Dieser Effekt wird nur bei niedrig dosiertem Strophanthin beobachtet, bei höherer Dosis tritt diese Schutzwirkung nicht auf (9).

Irrtum 2: Strophanthin verursacht Hypertonie

1991 wurde erstmals im menschlichen Plasma g-Strophanthin (englisch „Ouabain“) isoliert (10). Dieser Befund wurde in der Folgezeit verschiedentlich bestätigt. Als Produktionsstätte wurde die Nebennierenrinde identifiziert. Die Serumspiegel liegen bei Gesunden zwischen 0,09–0,15 ng/ml und steigen bei essenzieller Hypertonie und Herzinsuffizienz auf 0,2–0,3 ng/ml (11). Jüngste Arbeiten zeigen, dass es sich beim „endogenen Ouabain“ nicht exakt um g-Strophanthin handelt, sondern um eine von der Struktur her fast, jedoch nicht ganz identische Substanz (12, 13).

Erhöhte „endogene“ Strophanthin-Werte wurden mit verschiedenen Krankheiten in Verbindung gebracht, vor allem mit essenzieller Hypertonie. Es wurde sogar ein „Ouabain-Antagonist“, der an Ratten antihypertensive Effekte zeigte, klinisch getestet. In einer umfangreichen Studie erwies sich dieser Strophanthin-Antagonist am Menschen als wirkungslos. In unterschiedlichster Dosierung fand sich kein blutdrucksenkender Effekt (14).

Unphysiologisch hohe Strophanthindosen hatten tierexperimentell wiederholt einen hypertensiven Effekt gezeigt. Zur Frage, welche Auswirkungen eine chronische niedrig dosierte Strophanthingabe auf den Blutdruck hat, ist aktuell durch eine

umfangreiche Arbeit aus Kuwait ein klares Signal gesetzt worden (15). Die kontinuierliche Gabe von Low-dose-Strophanthin über drei Monate an Ratten hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf den Blutdruck. Neben zahlreichen anderen Parametern wurden mittels Radiotelemetrie, Puls, Blutdruck, Herzfrequenz-Variabilität und Barorezeptoren-Reflexsensitivität bestimmt. Es zeigte sich, dass die sympathische Nervenaktivität nicht erhöht wurde, der Katecholamingehalt im Urin blieb unbeeinflusst. Hingegen wurde die kardiale Vagusaktivität durch die kontinuierliche Gabe von niedrig dosiertem Strophanthin signifikant gesteigert.

Damit sollte das Thema, dass Strophanthin in physiologisch niedriger Dosierung Hypertonie verursacht, vom Tisch sein. Die in der Praxis am Patienten fast ausnahmslos zu beobachtende leichte blutdrucksenkende Wirkung durch kontinuierliche perlinguale oder orale Einnahme von Strophanthin findet in dieser Studie an Ratten keine Bestätigung. Eine vergleichbare Studie am Menschen wäre wünschenswert.

Wirkprofil

Was ist gesichert? Die wichtigsten Effekte von Strophanthin auf Herz und Kreislauf werden abschnittsweise behandelt:

- Strophanthin und Natrium-Pumpe,
- Strophanthin und autonomes Nervensystem,
- Strophanthin und NO, Sauerstoffradikale und ANP,
- Strophanthin und intrazelluläre Signalkaskaden,
- Strophanthin vs. Digitalis,
- Bioverfügbarkeit von oralem Strophanthin.

Strophanthin und Natrium-Pumpe

Im Low-dose-Bereich binden Strophanthin-Moleküle an hochaffine Rezeptoren der Natrium-Pumpe, der Na^+/K^+ -ATPase (NKA), um darüber einen stimulierenden Effekt auf die NKA auszuüben. Bei höherer Anflutung von Strophanthin-Molekülen binden diese an niedrig-affine Rezeptoren, wodurch eine Hemmung der Pumpenakti-

vität vermittelt wird. Diese Zusammenhänge sind von der Arbeitsgruppe um T. Godfraind (Brüssel) in den 1970er-Jahren umfassend herausgearbeitet worden (1–3) und sind dann wohl in Vergessenheit geraten.

Strophanthin und autonomes Nervensystem

Der Einfluss von Strophanthin auf die kardiale Vagustätigkeit ist seit langem Gegenstand der Forschung. Herzglykoside steigern die Barorezeptoren-Sensitivität (16). Im niedrigen Dosisbereich wird die afferente vagale Nervenaktivität in den Carotis-Sinus-Fasern gesteigert. Konsekutiv resultiert eine gesteigerte efferente kardiale Vagusaktivität bei gleichzeitiger Abnahme des sympathischen Tonus (17, 18). Auch an den Barorezeptoren ist die zweiphasige Dosis-Wirkung Beziehung dieser Substanzgruppe zu beobachten. Bei gesteigerter Dosis bis hin in den toxischen Bereich schwächt sich zunächst der Vaguseffekt ab, um schließlich einer sympathischen Überstimulation zu weichen (19).

Strophanthin beeinflusst umfassend die parasympathische Nervenaktivität, indem es aus Synaptosomen Acetylcholin (ACh) in den synaptischen Spalt freisetzt. Die Freisetzung von ACh durch Strophanthin gilt sowohl für cerebrale Synaptosomen (20) als auch für Synaptosomen in den postganglionären Nervenendungen im linksventrikulären Myokard (21, 22).

Im ZNS stimuliert Strophanthin parasympathische Zentren (23). Damit korrespondiert der Eindruck in der Praxis, dass Low-dose-Strophanthin ein Potenzial zur Beruhigung und Schlafförderung, zur Anxiolyse und Stimmungsaufhellung besitzt. Die komplexen Zusammenhänge zwischen niedrig oder auch höher dosierten Herzglykosiden und den unterschiedlichsten Bereichen und Funktionen des ZNS sind bisher kaum erforscht.

Über die Freisetzung von ACh aus den postganglionären Vagusfasern im Myokard hat Strophanthin einen direkten und sehr schnellen Zugang zum Geschehen in der Myokardzelle. Am Herz-Lungen-Präparat hatte Gremels 1937 gezeigt, dass Strophanthin und Digitoxin in geringen Dosen die Stoffwechselwirkung des Acetylcholins am Herzmuskel akut bis zu 1000fach(!)

steigern. Aus diesen Versuchen ergab sich weiterhin, dass selbst kleinste Mengen an Strophanthin hinsichtlich der Wirkungssteigerung des Acetylcholins einen vollen Effekt auslösen (24).

Man kann heute davon ausgehen, dass Low-dose-Strophanthin einen gesicherten vagomimetischen Effekt ausübt. Dieser ist mit einem sympathikolytischen Effekt verbunden. In einer Studie an Meerschweinchen wurde gezeigt, dass Strophanthin in minimaler Konzentration das „Re-uptake“ des Noradrenalins im synaptischen Spalt des Meerschweinchen-Herzens stimuliert, also sympathikolytisch wirkt (25). Im höheren Dosisbereich schwächte sich dieser Effekt deutlich ab. In einer weiteren In-vitro-Untersuchung wurde gezeigt, dass niedrige Strophanthin-Konzentrationen die Katecholamin-Freisetzung aus dem Nebennierenmark hemmt (26).

Die kardialen Vaguseffekte: Am Sinusknoten negativ chronotrop, am Reizleitungssystem negativ dromotrop und negativ bathmotrop, das ist Allgemeingut. Die Wirkungen auf die ventrikuläre Myokardzelle sind weniger geläufig. Lange Zeit hielt sich die universitäre Lehrmeinung, dass das ventrikuläre Säugetier-Myokard nur sympathisch, nicht parasympathisch innerviert sei. Diese Meinung ist erst in den letzten 30 Jahren revidiert worden. Das ventrikuläre Myokard ist durchgehend vagal innerviert. Efferente postganglionäre vagale Fasern treten über den AV-Knoten in die Ventrikel ein und breiten sich subendokardial aus, um von dort in die intramuralen Schichten einzudringen. (27, 28). Das an den efferenten Nervenendungen ventrikulär freigesetzte Acetylcholin (ACh) erreicht alle Myokardzellen (29).

Der second messenger cholinergischer Aktivität in der Myokardzelle ist cGMP, das mit cAMP, dem second messenger adrenerger Aktivität in komplexer Form interagiert. Sympathikusaktivität steigert cAMP, wodurch der intrazelluläre Kalzium Gehalt erhöht und ein positiv inotroper Effekt ausgelöst wird. Vagusaktivität steigert cGMP und senkt den Kalzium Spiegel, worüber ein leichter negativ inotroper Effekt vermittelt wird. Injektionen von Strophanthin in die Arteria carotis ergab mittels vagaler Stimulierung eine leichte Abnahme der

myokardialen Kontraktilität im Tierversuch (16).

Der Einfluss der kardialen Vagusaktivität auf metabolische Prozesse im ventrikulären Myokard wird außerhalb der Wissenschaft kaum wahrgenommen. Sympathikus und cAMP steigern die katabole Stoffwechsellaktivität wie die Glykolyse, Vagus und cGMP stimulieren anabole Prozesse wie die Glykogensynthese. Die kardiale Vagusaktivität hat einen ökonomisierenden Effekt durch Senkung der metabolischen Aktivität bei gleicher Arbeitsleistung. Im Herz-Lungen Präparat von Hunden führten geringe Konzentrationen an Strophanthin zu einer Abnahme (!) des Sauerstoffverbrauchs. Höhere Konzentrationen steigerten den Sauerstoffverbrauch (30).

Die im ischämischen Myokard hochgradig gesteigerte Glykolyse wird durch cGMP gebremst (31). Damit kann die Entwicklung der deletären Azidose im ischämischen Areal durch Vaguseinfluss abgeschwächt bzw. verhindert werden. Dies wird durch Vagusnerven-Stimulation (VNS) anschaulich demonstriert. Die in alten Zeiten übliche Carotis-Sinus-Massage hatte ausgeprägte antianginöse Effekte (32, 33). Auch elektrische Vagusnerven-Stimulation ist effektiv, Anfälle von Angina pectoris zu kupieren (34). Die perlinguale Applikation von Strophanthin hat gesicherte antianginöse Wirkungen (35–37).

Als Strophanthin noch für die Klinik präsent war, wurde gezeigt, dass die i.v.-Applikation ventrikuläre(!) Arrhythmien in einem erheblichen Umfang reduzieren kann. Dieser anti-arrhythmische Effekt des Strophanthins wurde auf eine Stimulierung der kardialen Vagusaktivität bezogen (38, 39).

Strophanthin und NO, Sauerstoffradikale und ANP

Der Signalstoff NO wird unter anderem in den Endothelzellen gebildet und bewegt sich schnell und ungehindert durch die Zellwände. In der glatten Gefäßmuskulatur wird durch NO die cGMP-Bildung stimuliert, wodurch die glatten Muskelzellen im Tonus nachgeben und eine Vasodilatation ausgelöst wird. In den Thrombozyten induziert NO via cGMP eine verringerte Aggregationsneigung. Scherstress ist die ent-

scheidende Determinante der NO-Produktion in den Endothelzellen. Der NO Gehalt passt die Gefäßwände mit jeder Pulsquelle dem jeweiligen Scherstress an und übt damit eine protektive Wirkung auf die Gefäße aus. NO hemmt die Blutgerinnung. NO Mangel ist die entscheidende Größe zur Entwicklung der endothelialen Dysfunktion. NO Mangel ist von Anbeginn in den Prozess der Arteriosklerose involviert.

Niedrig dosiertes Strophanthin stimuliert über eine aktivierte Signalkaskade die NO Produktion in arteriellen Endothelzellen (40, 41). Mehr noch, Strophanthin steigert die NO Verfügbarkeit in arteriellen Gefäßen, weil es gleichzeitig die Produktion von Sauerstoff-Radikalen (Superoxyd-Anionen) vermindert (41). Sauerstoff-Radikale reagieren mit NO unter Bildung des zytotoxischen Peroxynitrits. Oxidativer Stress als wohl wichtigste Quelle der Radikalenbildung senkt die NO Bioverfügbarkeit. Strophanthin kann hier wirksam gegensteuern und die gefäßprotektiven und gerinnungshemmenden Effekte von NO zur Geltung bringen.

Endothelial gebildetes NO agiert nicht nur am Gefäßsystem. Es penetriert von den koronaren Endothelzellen auch in die Myokardzellen. Hier stimuliert NO über einen löslichen Rezeptor im Cytosol, (Guanylat-Cyclase), die cGMP-Bildung. NO und kardiale Vagusaktivität agieren synergistisch. cGMP ist der gemeinsame Messenger. Strophanthin senkt in der Herzmuskelzelle den Gehalt an oxidiertem NAD(P)H als Gradmesser oxidativer Zellaktivität (42). Strophanthin sollte dadurch die NO Bioverfügbarkeit auch in der Myokardzelle erhöhen.

Strophanthin stimuliert die Sekretion von ANP, dem atrialen natriuretischen Peptid (43). Dieses reagiert in den verschiedensten Zellen und Organen mit einem membrangebundenen Guanylat-Cyclase-Rezeptor, wodurch die cGMP-Produktion gefördert wird. Diese Rezeptoren befinden sich auch an Endothelzellen und Thrombozyten (44). Auch hierüber kann ein gefäßprotektiver und Thrombozytenaggregations-hemmender Einfluss von Strophanthin vermittelt werden.

Strophanthin und zelluläre Signalkaskaden

Die Entdeckung von „endogenem“ Ouabain/Strophanthin Anfang der Neunziger hat der Strophanthin-Forschung einen erheblichen Schub gegeben. Dabei stieß man auf einen bisher nicht bekannten Pfad, die Aktivierung zellulärer Signalwege.

Die Natrium-Pumpe, genauer die Na^+/K^+ -ATPase (NKA) ist integraler Bestandteil aller Säugetierzellen. In der Zellmembran befinden sich Caveolae (Bläschen), die einen Pool an Signalstoffen enthalten. Die NKA steht in Kontakt zu den Caveolae. Wenn Strophanthin-Moleküle an die NKA binden, kann eine Vielzahl unterschiedlicher Signalkaskaden aktiviert werden. Die Auswirkungen betreffen Wachstum und Motilität der Zellen, den Zellkontakt untereinander, Apoptose und vieles andere mehr (45, 46).

Für den Herz-Kreislaufbereich ist besonders die Aktivierung der Src-Kaskade von Bedeutung, weil hierüber kardioprotektive Effekte getriggert werden (47, 48). Die Aktivierung des Na^+/K^+ -ATPase/c-Src Rezeptor-Komplexes durch Strophanthin dichtet die Mitochondrien ab. Rattenherzen erfuhren einen deutlichen Schutz gegenüber Ischämie und Reperfusion, wenn ihnen kurz zuvor Strophanthin appliziert wurde (47, 48).

Signaleffekte werden stets durch wenige Moleküle ausgelöst. Es bedarf also nur minimaler Strophanthin-Konzentrationen, um diese Schutzeffekte auszulösen. Es zeigte sich, dass der durch Signalaktivierung ausgelöste kardioprotektive Effekt des Strophanthins gegenüber Ischämie und Reperfusion im niedrigsten getesteten Dosisbereich am stärksten war (47).

Strophanthin vs. Digitalis

Strophanthin ist hydrophil und agiert nur an der Zelloberfläche. Digoxin ist lipophil und penetriert die Zellmembran (49, 50). Strophanthin hat einen schnellen Wirkungseintritt, Digoxin wirkt verzögert. g-Strophanthin hat eine Halbwertszeit von 12 Stunden und kumuliert nicht. Digoxin besitzt bei einer Halbwertszeit von 40 Stunden eine hohe Kumulationsneigung. Entsprechend groß ist beim Digoxin die Gefahr der Intoxikation. Wichtiger: Bei gängi-

ger Dosierung verlässt die Digoxin Applikation nach relativ kurzer Zeit den Niedrigdosisbereich, um zunehmend in den Hochdosisbereich mit seinem differenten Wirkprofil einzutreten.

Daraus resultiert, dass Low-dose-Strophanthin die Natrium-Pumpe aktiviert, vagomimetisch und sympathikolytisch wirkt. Wohingegen diese Effekte nur am Beginn einer Digitalisbehandlung anzutreffen sind, um relativ bald ins Gegenteil umzuschlagen: Die Natrium-Pumpe wird gehemmt, der vagomimetische Effekt weicht einer Stimulierung sympathischer Aktivität.

Low-dose-Strophanthin triggert über Signalaktivierung Kalziumoszillationen (45). Diese Oszillationen sind mit einer kontrollierten Freisetzung von Kalzium aus den Speichern im Sarkoplasmatischen Retikulum verbunden. Die komplexen Zusammenhänge, in denen Strophanthin über Signalaktivierung die myokardiale Kontraktilität unabhängig von einer Hemmung der Natrium-Pumpe steigert, sind Gegenstand aktueller Forschung (51).

Auch Digoxin steigert die myokardiale Kontraktilität keineswegs nur über eine Hemmung der NKA mit konsekutivem intrazellulärem Kalzium-Anstieg. Digoxin penetriert die Zellmembran und bindet an den Ryanodin Rezeptor (RyR2) auf der Oberfläche des Sarkoplasmatischen Retikulums, wodurch die Kalzium Kanäle geöffnet werden und die Kontraktilität der Herzmuskelzelle gesteigert wird (52). Auch hier besteht Forschungsbedarf. In jedem Fall unterscheiden sich die positiv inotropen Effekte von Strophanthin und Digoxin fundamental. Hinsichtlich des für Low-dose-Strophanthin gegebenen Schutzes gegen Ischämie und Reperfusion per Aktivierung der Src-Kaskade ist für Digoxin nichts Vergleichbares bekannt.

Die herrschende Lehrmeinung wirft Strophanthin und Digitalis in einen Topf. Diesen Irrtum gilt es zu beenden. Im Vergleich zwischen Strophanthin und Digitalis Präparaten ragt das Wirkprofil von Low-dose-Strophanthin positiv heraus.

Bioverfügbarkeit von oralem Strophanthin

Oral appliziertes Strophanthin hat nur eine geringe enterale Resorptionsrate im einstel-

ligen Prozentbereich. Daraus entspannt sich eine über Jahrzehnte hinziehende heftige Diskussion, ob mit der oralen Verabreichung von Strophanthin überhaupt zuverlässige Effekte erzielt werden können. Diese Auseinandersetzung soll an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Viel wichtiger als eine niedrige Resorptionsquote ist die Frage, ob eine ausreichende Serumkonzentration für einen bestimmten Zeitraum erzielt werden kann. Diese Frage kann für oral bzw. perlingual verabreichtes Strophanthin positiv beantwortet werden.

Für oral/perlingual verabreichte Strophanthin Präparate sind Serumkonzentrationen zwischen 0,3 ng/ml und 1 ng/ml gemessen worden (6, 53). Die Low-dose-Effekte zur Signal Transduktion, zur Steigerung von NO und kardialer Vagusaktivität und zur Stimulation der Natrium-Pumpe sind damit zweifelsfrei gegeben. In einer aktuellen Neubewertung von Digoxin werden auch hier niedrige Serum-Konzentrationen von unter 1 ng/ml für eine wirksame und schonende Digoxin-Applikation empfohlen (54).

Klinik

Strophanthin bei Herzinsuffizienz

Strophanthin war lange Zeit das führende Medikament in Europa, speziell in Deutschland, zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Das therapeutische Profil von Strophanthin ist in mehreren Monografien, wie der von Edens aus dem Jahr 1948 (8) ausführlich beschrieben worden. In den zurückliegenden Jahrzehnten geriet Strophanthin ins Abseits.

1991 erschien noch einmal eine klinische Studie zur Wirksamkeit von Strophanthin bei Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) im Doppel-Blind-Vergleich mit Digoxin. Beide Substanzen erhöhten nach zwei Wochen und nach drei Monaten die kontraktile Herzleistung in Ruhe, jedoch nur durch Strophanthin wurde diese unter körperlicher Belastung gesteigert. Im Gegensatz zu Digoxin induzierte Strophanthin eine hochgradige Absenkung des Noradrenalin-gehaltes im Plasma (55).

Herzinsuffizienz hat sich zu einer führenden Ursache von Morbidität und Mortalität in den westlichen Ländern entwickelt. Die Einführung von „ACE-Hem-

mern“, „AT1-Antagonisten“, „Beta-Blockern“ und Aldosteron-Antagonisten hat zu deutlichen Fortschritten in der Behandlung herzinsuffizienter Patienten geführt. Doch Krankheits- und Todesrate sind weiterhin hoch und drängen nach einer Ausweitung des therapeutischen Spektrums.

Die „Wiederentdeckung“ des Strophanthins könnte sich als nützlich erweisen. Die neurohumorale Aktivierung von Sympathikus und RAAS ist integraler Bestandteil einer chronischen systolischen Herzschwäche. Alle modernen therapeutischen Ansätze versuchen, diese neurohumorale Aktivierung zu hemmen. Ein solcher Ansatz trifft auch auf niedrige Serumspiegel von Strophanthin zu.

Die neurohumorale Aktivierung zugunsten der sympatho-exzitatorischen Seite induziert eine Kalzium-Überladung in der Myokardzelle. „Calcium Overload“ schädigt die Mitochondrien (56), fördert die Produktion von Sauerstoff-Radikalen (57) und hemmt die NKA (58, 59). Als Konsequenz dieser schädlichen Auswirkungen beeinträchtigt Kalzium Überladung den Kontraktionsvorgang und senkt die myokardiale Kontraktilität (60, 61).

Im Experiment an ventrikulären Purkinje Fasern führte Low-dose-Strophanthin unter Basisbedingungen zu einer leichten Abschwächung der Kontraktilität (61). Unter der Bedingung eines „Calcium Overloads“ steigerte(!) Strophanthin die geschwächte Kontraktionskraft (59, 61). Diese Resultate legen nahe, dass das durch Kalziumüberladung insuffiziente Myokard durch Strophanthin in seiner kontraktilen Leistung gestärkt wird.

Die geschilderten Effekte von Low-dose-Strophanthin erklären diese Wirkung: Wenige Moleküle Strophanthin dichten die Mitochondrien gegen Kalzium-Überladung mittels Signaltransduktion ab (47, 48). Dadurch bleibt die Energieversorgung des geschwächten Myokards gesichert. Low-dose-Strophanthin aktiviert die Natrium-Pumpe und gibt der autonomen Herzsteuerung eine gegenteilige Richtung: Sympathikolyse und Stimulierung kardialer Vagusaktivität. Hierdurch wird die Kalzium-Überladung der Myokardzelle abgebaut, die metabolische Aktivität der Myokardzelle wird ökonomisiert und die Glykogenspeicher werden aufgefüllt. Es resultiert eine Erholung und Steigerung geschwächter Kontraktilität. Dieses Wirk-

Fazit für die Praxis

Zunächst einmal gilt es, die verbreitete Annahme, Strophanthin und Digoxin seien wirkungsgleiche Substanzen zu revidieren. Der aktuelle Kenntnisstand, der neue Blickwinkel auf die Wirkweise und das therapeutische Potenzial von Strophanthin eröffnet, lädt zur praktischen Anwendung bei KHK und Herzschwäche ein. Eingesetzt werden gegenwärtig standardisierte Extrakte von Strophanthus-Samen, wässrig-alkoholische Lösungen des Wirkstoffs und in Kapseln abgefüllter fester Wirkstoff. Keine dieser Zubereitungen ist galenisch optimiert. Leider gibt es zur Zeit nichts Besseres.

Die therapeutische Dosis richtet sich ganz nach dem individuellen Bedarf. Edens hat diese Erfahrung in den Satz gekleidet: „Jedes Herz braucht seine eigene Strophanthindosis“ (8). Eine detaillierte Anleitung zur Strophanthin Einnahme und Dosierung ist meiner Website (69) zu entnehmen.

Ich begleite jede Strophanthin-Therapie mit Analysen zur Herzfrequenz-Variabilität

(HRV), die ich vor Beginn und grobmaschig im Verlauf durchführe. Mit Hilfe der HRV-Analyse komme ich zu einer Einschätzung der aktuellen autonomen Balance. Je stärker die kardiale Vagusaktivität eingeschränkt ist, desto schwerer in der Regel das Krankheitsbild bei KHK und Herzinsuffizienz und desto höher die endgültige Dosis. Bei Patienten mit nur gering reduzierter Vagus- und gleichzeitig lebhafter Sympathikusaktivität empfehlen sich niedrige Dosierungen. Diese Patienten mit einem „lebhaften vegetativen Nervenkostüm“ klagen bei höherer Dosis schnell über Schwindel, Herzklopfen, Hitze- und Kältesensationen und anderes mehr.

Low-dose-Strophanthin kann gut mit üblichen Herzmedikamenten kombiniert werden. Schleimhautreizungen sind die einzigen gravierenden Nebenwirkungen, die zur Dosisreduzierung und eventuell zum Absetzen zwingen. Bei sich einstellendem therapeutischem Erfolg kann versucht werden, die häufig sehr umfangreiche Medikation dieser Patienten zu reduzieren, in aller Behutsamkeit.

profil qualifiziert Low-dose-Strophanthin als modernes Therapeutikum der chronisch systolischen Herzinsuffizienz.

Strophanthin und myokardiale Ischämie

Auch bei Angina pectoris und Zustand nach Myokardinfarkt wurde Strophanthin in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts erfolgreich eingesetzt (8). In Studien aus den achtziger Jahren konnten antianginöse Eigenschaften von perlingual appliziertem Strophanthin objektiviert werden (35–37). In einem Bergwerk an der Ruhr kam 1974 ein Betriebsarzt auf die geniale Idee, die Kumpel unter Tage mit Strophanthin Kapseln zu versorgen. Weil die Ausfahrt aus dem Schacht beträchtliche Zeit in Anspruch nahm, wurden die Bergleute angehalten, bei „Herzattacken“ diese Kapseln zu zerbeißen. Von 1972–74 ereigneten sich über drei Jahre zehn tödliche Herzinfarkte unter Tage. Von 1975–83 waren es über neun Jahre nur noch zwei Todesfälle, wobei einer dieser Bergleute situationsbedingt keinen Zugang zu den Kapseln hatte (62). Das sind keine harten Daten, aber es ist ein drastischer Mortalitätsrückgang im Zusammenhang mit einer perlingualen Strophanthinapplikation.

Strophanthin hat einen antiazidotischen Effekt im ischämischen Myokard. Bei experimentell an Ratten durch Ligatur einer Koronararterie ausgelöstem Myokardinfarkt resultierte ein signifikanter pH Abfall im ischämischen Gewebe (von 7,4 auf 6,7). Durch i.v.-Applikation von Strophanthin wurde der pH Wert innerhalb kurzer Zeit auf 7,2 angehoben. Digoxin war ohne entsprechenden Effekt (63). Die Azidose verursacht den anginösen Schmerz und ist der entscheidende Trigger von Apoptose und Zelltod.

Die perlinguale Strophanthin Applikation eignet sich gleichermaßen wie ein Nitrospray zur Kupierung eines akuten Angina pectoris Anfalls. Strophanthin setzt ACh aus den postganglionären Synaptosomen und NO aus dem koronar-arteriellen Endothel

frei. Nitroglyzerin setzt ebenfalls NO frei. Beide Effekte münden in einem Anstieg von cGMP, führen zu Vasodilatation und haben über eine Blockierung des azidotischen Prozesses im Myokard einen direkten kardioprotektiven Effekt bei Ischämie.

Im Tierversuch erbrachte die vorausgehende Gabe von Strophanthin durch Aktivierung multipler Signalkaskaden eine beträchtliche Schutzwirkung gegenüber Ischämie und Reperfusion (48, 64). Dieser Effekt im Sinn einer Präkonditionierung sollte Veranlassung geben zu überlegen, ob es nicht sinnvoll ist, vor jeder koronaren Intervention, sei es per Katheter oder Operation, zuvor Strophanthin zu applizieren.

In der Behandlung der Angina pectoris und in der Herzinfarkt-Prophylaxe sollte Low-dose-Strophanthin seinen festen Platz finden.

Notwendigkeit weiterer Studien

„Harte Daten“ dafür, dass Strophanthin die Herzinfarktrate senkt und das Leben verlängert, liegen bisher nicht vor. Das sollte jedoch kein Grund sein, Strophanthin auch in Zukunft nicht weiter zu beachten, sondern Ansporn, eine suffiziente kontrollierte klinische Studie auf den Weg zu bringen, um diese Zusammenhänge abzuklären.

Die folgenden gesicherten Effekte von Low-dose-Strophanthin qualifizieren diese Substanz für eine Studie zur Gewinnung harter Daten:

1. Low-dose-Strophanthin stimuliert die Natrium-Pumpe.
2. Es stimuliert die Freisetzung von ACh aus Synaptosomen im zentralen und peripheren Nervensystem, nachweislich auch im Myokard.
3. Es steigert die Barorezeptoren-Reflexsensitivität.
4. Es stimuliert die Produktion von NO im arteriellen Endothel und steigert die NO-Bioverfügbarkeit durch Senkung oxidativer Stressaktivität.
5. Es stimuliert die ANP Produktion.

6. Es aktiviert verschiedene Signalkaskaden in kardialen Myozyten, worüber diese durch Abdichtung der Mitochondrien einen Schutz gegen Ischämie und Reperfusion erfahren.
7. Es steigert die Kontraktionskraft des insuffizienten Myokards.

Weitere abzuklärende Einsatzgebiete: Da bei Alzheimer Demenz die Degeneration ACh-haltiger Fasern im Vordergrund steht und Strophanthin ACh aus Synaptosomen freisetzt, sollte die Applikation von Strophanthin bei dieser Erkrankung eine Untersuchung wert sein.

Wer viel mit Low-dose-Strophanthin umgeht, dem entgehen nicht die psychotropen Effekte dieser Substanz: Anxiolyse, Stimmungsaufhellung und ein allgemeines „Wohligkeitsgefühl“. Auf diesem Feld sollte die klinische Forschung eingreifen.

Substanziell Belegbares kann für die verschiedenen psychotropen Effekte gegenwärtig nicht angeführt werden. Das im Hypothalamus produzierte „Wohlfühl-Hormon“ Oxytocin stimuliert den Vagus in der Medulla (65) und besitzt kardioprotektive Eigenschaften (66). Die Oxytocin-Rezeptoren sind Magnesium und Cholesterin abhängig (67). Strophanthin stimuliert in kardialen Myozyten die Cholesterin-Synthese und den Efflux des Cholesterins an die Zelloberfläche bei gleichzeitiger Steigerung der Ubiquinon-Produktion und damit der Zellatmung und ATP-Produktion (68). Diese angeführten Zusammenhänge beweisen nichts. Sie sollen lediglich einen Eindruck von den vielfältigen ungelösten, spannenden Fragen vermitteln, die Low-dose-Strophanthin der Forschung aufgibt.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur unter:

www.die-medizinische-welt.de

Literatur

1. Ghysel-Burton J, Godfraind T. Stimulation and inhibition of the sodium pump by cardioactive steroids in relation to their binding sites and their inotropic effect on guinea-pig isolated atria. *Br J Pharmacol* 1979; 66: 175–184.
2. De Pover A, Godfraind T. Interaction of ouabain with (Na⁺/K⁺)ATPase from human heart and from guinea-pig heart. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 3051–3058.
3. Godfraind T. Stimulation and inhibition of the Na⁺/K⁺-pump by cardiac glycosides. In: Greeff K (ed.): *Cardiac Glycosides, Handbook of Experimental Pharmacology*, Band 56/I. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1981; 381–393.
4. Oselkin M et al. Low-dose cardiotoxic steroids increase sodium-potassium ATPase activity that protects hippocampal slice cultures from experimental ischemia. *Neurosci Lett* 2010; 67: 67–71.
5. Von Lewinski D et al. Mechanistic insight into the functional and toxic effects of strophanthidin in the failing human myocardium. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1086–1094.
6. Greeff K et al. Zur Pharmakokinetik des g-Strophanthin, *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 1974; 40: 301–305.
7. Selden R et al. Ouabain pharmacokinetics in dog and man. *Circulation* 1972; 45: 1176–1182.
8. Edens E. *Die Digitalisbehandlung*. 3. Auflage. Berlin, München: Urban&Schwarzenberg, 1948.
9. Neshor M et al. Ouabain attenuates other cardiac steroid-induced cardiotoxicity. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 346–354.
10. Hamlyn JM et al. Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6259–6263.
11. Manunta P et al. Endogenous ouabain in cardiovascular function and disease. *J Hypertens* 2009; 27: 9–18.
12. Baecher S et al. No endogenous ouabain is detectable in human plasma by ultra-sensitive UPLC-MS/MS. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 87–92.
13. Lewis LK et al. Endogenous ouabain is not ouabain. *Hypertension* 2014; 64: 680–683.
14. Staessen JA et al. Main results of the ouabain and aducrin for specific intervention on sodium in hypertension trial (OASIS-HT): a randomized placebo-controlled phase-2 dose-finding study of rofustafuroxin. *Trials* 2011; 12: 13.
15. Ghadhanfar E et al. Wistar rats resistant to the hypertensive effects of ouabain exhibit enhanced cardiac vagal activity and elevated plasma levels of calcitonin gene-related peptide. *PLOS ONE* 2014; 9: e108909.
16. Quest JA, Gillis RA. Carotid sinus reflex changes produced by digitalis. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 177: 650–653.
17. Pace DG. The neuroexcitatory effects of digitalis in the cat. Ph. D. Thesis, Georgetown University School of Medicine and Dentistry, 1975.
18. Gillis RA. Cardiac sympathetic nerve activity: changes induced by ouabain and propranolol. *Science* 1969; 166: 508–512.
19. Gillis RA et al. Digitalis: a neuroexcitatory drug. *Circulation* 1975; 52: 739–742.
20. Satoh E, Nakazato Y. On the mechanism of ouabain-induced release of acetylcholine from synaptosomes. *J Neurochem* 1992; 58: 1038–1044.
21. Kawada T et al. In vivo assessment of acetylcholine-releasing function at cardiac vagal nerve terminals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H139–145.
22. Yamazaki T et al. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 191: 275–284.
23. Gillis RA, Quest JA. The role of the nervous system in the cardiovascular effects of digitalis. *Pharmacol Rev* 1979; 31: 19–97.
24. Gremels H. Über den Einfluß von Digitaliskörpern auf die energetischen Vorgänge im Säugetierherzen. *Arch Exp Path Pharm* 1937; 186: 625–660.
25. Sharma VK et al. Ouabain stimulation of noradrenaline transport in guinea pig heart. *Nature* 1980; 286: 817–819.
26. Gutman Y, Boonyaviroj P. Mechanism of inhibition of catecholamine release from adrenal medulla by diphenylhydantoin and by low concentrations of ouabain (10⁻¹⁰–10⁻¹⁰M). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 296: 293–296.
27. Blomquist TM et al. Source of intrinsic innervation of canine ventricle: a functional study. *Am J Physiol* 1987; 252: H638–H644.
28. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 82: 1095–1105.
29. Löffelholz K, Pappano AJ. The parasympathetic neuroeffector junction of the heart. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 1–24.
30. Gremels H. Die vegetativ-hormonale Stoffwechselsteuerung und ihre Bedeutung für die Pharmakologie. *Klin Wochenschr* 1947; 24/25: 449–453.
31. Lei B et al. Exogenous nitric oxide reduces glucose transporters translocation and lactate production in ischemic myocardium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6966–6971.
32. Levine SA. Carotid sinus massage. A new diagnostic test for angina pectoris. *JAMA* 1962; 182: 1332–1334.
33. Lown B. *Die verlorene Kunst des Heilens*. Stuttgart: Schattauer 2007.
34. Braunwald E et al. Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid sinus nerves. *N Engl J Med* 1967; 277: 1278–1283.
35. Dohrmann RE et al. Klinisch-poliklinische Studie über die Wirksamkeit von g-Strophanthin bei Angina pectoris und Myokardinfarkt. *Cardiol Bull* 1977; 14/15: 183–187.
36. Dohrmann RE, Dohrmann M. Neue Therapie der instabilen Angina pectoris bei koronarer Herzerkrankung. *Erfahrungsheilkunde* 1984; 33: 183–190.
37. Salz H, Schneider B. Perlinguales Strophanthin bei stabiler Angina pectoris. *Z Allg Med* 1985; 61: 1223–1228.
38. Lown B et al. Effect of a digitalis drug on ventricular premature beats. *N Engl J Med* 1977; 296: 301–306.
39. Podrid P et al. Effects of acetyl-strophanthidin on left ventricular function and ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1984; 107: 882–887.
40. Scheiner-Bobis G et al. Signaling pathways involving sodium pump stimulate endothelin-1 secretion and nitric oxide production in endothelial cells. *Cell Moll Biol (Noisy-le-grand)* 2006; 30: 58–63.
41. Hernandez R et al. Ouabain treatment increases nitric oxide bioavailability and decreases superoxide anion production in cerebral vessels. *J Hypertens* 2008; 26: 1944–1954.
42. Chorvatova A et al. Effect of ouabain on metabolic state in living cardiomyocytes evaluated by time-resolved spectroscopy of endogenous NAD(P)H fluorescence. *J Biomed Opt* 2012; 17: 101505.
43. Liu LP et al. Ouabain stimulates atrial natriuretic peptide secretion via the endothelin-1/ET(B) receptor-mediated pathway in beating rabbit atria. *Life Sci* 2012; 90: 793–798.
44. Schlossmann J, Schimer E. cGMP becomes a drug target. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012; 385: 243–252.
45. Aperia A. New roles for an old enzyme: Na₂K-ATPase emerges as an interesting drug target. *J Intern Med* 2007; 261: 44–52.
46. Garlid KD et al. Cardioprotective signaling to mitochondria. *J Moll Cell Cardiol* 2009; 46: 858–866.
47. Pasdois P et al. Ouabain protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via pathway involving src kinase, mitoKATP, and ROS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1470–H1478.
48. Pierre SV et al. Ouabain triggers preconditioning through activation of the Na⁺/K⁺-ATPase signaling cascade in rat hearts. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 488–496.
49. Löhr E et al. Beitrag zur Membranpermeabilität von Cardiaca (g-Strophanthin, Digoxin und Oxyfedrin) auf Grund von Mikro-Autoradiographien am Meerschweinchenherzen. *Arzneimittelforschung* 1971; 21: 921–927.
50. Nunez-Duran H, Fernandez P. Evidence for an intracellular site of action in the heart for two hydrophobic cardiac steroids. *Life Sci* 2004; 74: 1337–44.
51. Tian J, Xie XJ. The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 205–211.
52. Sagawa T et al. Activation of cardiac ryanodine receptors by cardiac glycosides. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1118–H1126.
53. Erdle HP et al. Resorption und Ausscheidung von g-Strophanthin nach intravenöser und perlingualer Gabe. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 976–979.
54. Adams KF Jr et al. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 483–493.
55. Agostini PG et al. Long-term use of k-strophanthin in advanced congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy: a double-blind crossover evaluation versus digoxin. *Clin Cardiol* 1994; 17: 536–554.
56. Ban K et al. On the mechanism of the failure of mitochondrial function in isolated guinea-pig myocytes subjected to a Ca²⁺ overload. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 556–567.
57. Obata T et al. Evidence of hydroxyl free radical generation by calcium overload in rat myocardium. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 787–90.
58. Schatzmann HJ. Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erythrozytenmembran. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1953; 11: 346–354.
59. Vassalle M, Lin CI. Calcium overload and cardiac function. *J Biomed Sci* 2004; 11: 542–565.
60. Li T, Vassalle M. The negative inotropic effect of calcium overload in cardiac purkinje fibers. *J Moll Cell Cardiol* 1984; 16: 65–77.
61. Aceto E, Vassalle M. On the mechanism of the positive inotropy of low concentrations of strophanthidin. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 182–189.

62. Brembach H. Infarktvorbeugung in der Arbeitsmedizin. *Notabene medici* 1984; 7: 613–616.
63. Von Ardenne M. Research on the mechanism of myocardial infarction and on counteracting measures, a new galenic form of the fast acting g-strophanthin. *Agressologie* 1978; 19: 13–22.
64. Morgan EE et al. Preconditioning by subinotropic doses of ouabain in the Langendorff perfused rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55: 234–239.
65. Dreifuss JJ et al. Electrophysiology of oxytocin actions on central neurons. *Ann NY Acad Sci* 1992; 652: 46–57.
66. Houshmand F et al. Role of Natriuretic Peptide in Oxitocin induced Cardioprotection. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 86–93.
67. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629–683.
68. Campia I et al. Digoxin and ouabain induce the efflux of cholesterol via liver X receptor signalling and the synthesis of ATP in cardiomyocytes. *Biochem J* 2012; 447: 301–311.
69. www.herzinfarkt-alternativen.de