

***Digitalis* L. -Fingerhut (Scrophulariaceae) - eine wichtige Arzneipflanzengattung**

MAX WICHTL

Abstract

Foxgloves (*Digitalis* L., *Scrophulariaceae*) - an important medicinal plant

The history, botany, chemistry and medicinal use of foxgloves (*Digitalis* spp.) are reviewed. From 19 known species only two, *Digitalis lanata* and *Digitalis purpurea*, are commercially used for the production of two to four cardiac glycosides (more than 100 are known). Despite recent advances in medical science in the treatment of heart disease (beta-blockers, inhibitors of angiotensin-converting enzyme), pharmaceuticals derived from *Digitalis* like digitoxin, acetyl-digoxin, and others still play an important role in modern therapy.

Key words

Digitalis spp., taxonomy of *Digitalis*, digitalis glycosides, cardenolides, digitoxin, acetyldigoxin, lanatoside C.

Einleitung

Es gibt nur wenige Arzneipflanzenarten, die über mehr als 200 Jahre hin bis zur Gegenwart einer derart intensiven botanischen, chemischen und medizinischen Forschung unterzogen wurden wie *Digitalis purpurea* L. und *Digitalis lanata* EHRH., zwei der insgesamt 19 bekannten *Digitalis*-Arten. Die folgende Übersicht gibt Einblicke in die Geschichte, Botanik, Chemie der herzwirksamen Inhaltsstoffe der *Digitalis*-Arten und deren therapeutischer Anwendung.

Geschichte

In den meisten Lehr- und Handbüchern wird der schottische Arzt WILLIAM WITHERING (1741-1799) als Begründer der Digitalis-Therapie der Herzinsuffizienz vorgestellt. In der Tat hat er als erster den Wert von *Digitalis purpurea* (Röter Fingerhut) bei der Behandlung von Ödemen, die als Folge einer mangelhaften Herzleistung auftreten, erkannt und in sorgfältigen klinischen Studien beschrieben (WITHERING 1785). Was weniger bekannt ist, ist die Tatsache, dass *Digitalis purpurea* schon im 6. Jahrhundert in England (Wales) äußerlich gegen Schwellungen und Abszesse verwendet wurde. In Mitteleuropa wurde der Rote Fingerhut schon im Mittelalter, ebenfalls äußerlich, angewendet (OVERHAMM 1976).

Der Name Fingerhut war für die Pflanze schon lange vor der Latinisierung zu *Digitalis* bekannt. Die später von CARL VON LINNÉ übernommene Bezeichnung *Digitalis* stammt von LEONHART FUCHS (1505-1566), einem der Väter der Botanik, sie war zunächst provisorisch gedacht [”....Nennen wir sie deshalb *Digitalis*, wobei wir auf den deutschen Namen Fingerhut anspielen - dies möge als Benennung gelten, bis uns oder anderen eine bessere einfällt...”] (FUCHS 1542).

Die von WILLIAM WITHERING in den Jahren 1775-1785 durchgeführten Untersuchun-

gen an Patienten mit Ödemen, Ascites oder Hydrops fanden rasch Beachtung in Europa, jedoch kam es wegen der schwierigen Dosierung (die therapeutische Breite der herzwirksamen Inhaltsstoffe ist, wie wir heute wissen, sehr gering) häufig zu Misserfolgen und die Digitalis-Therapie kam in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts praktisch zum Stillstand. Erst nachdem eine Reihe deutscher Physiologen und Pathologen (L. TRAUBE, R. BÖHM, O. LANGENDORFF, W. STRAUB) zwischen 1860 und 1916 in Tierversuchen die Digitaliswirkung am Herz genau untersucht hatten, setzte sich die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Digitalispräparaten allmählich durch. Parallel zu den Untersuchungen der Mediziner wurden in Frankreich im Rahmen von Preisausschreiben, die für die Isolierung des wirksamen Prinzips aus Digitalisblättern ausgeschrieben waren, die ersten annähernd reinen Glykosidpräparate (*”Digitaline cristallisée”*) hergestellt. Die Aufklärung der chemischen Struktur zog sich dann auch noch von etwa 1896 bis 1935 hin, sie stand in engem Zusammenhang mit der Strukturaufklärung des Cholesterins und der Gallensäuren. Aber selbst 1991 wurden noch bisher unbekannte Digitalisglykoside in einer marokkanischen *Digitalis*-Art entdeckt (LICHIOUS, EL KHYARI & WICHTL 1991).

Botanik

Innerhalb der etwa 3000 Arten umfassenden Familie der Scrophulariaceae (ca 300 Gattungen) gehört *Digitalis* L. zur Unterfamilie der Rhinanthoideae, die sich durch eine besondere Knospenlage von den beiden anderen Unterfamilien (Verbascoideae und Scrophularoideae) unterscheidet: die beiden hinteren Kronzipfel werden in der Knospe von einem der beiden seitlichen Kronzipfel überdeckt. Von manchen Botanikern wird diese Gattung mit der von *Isoplexis* (LINDL.) LONDON (4 Arten) zu einer einzigen Gattung

zusammengezogen, doch bestehen zwischen *Digitalis* und *Isoplexis* deutliche morphologische und phytochemische Unterschiede.

Die Gattung *Digitalis* L. ist mediterran-mitteleuropäisch und umfasst 19 Arten (WERNER 1960, 1965); eine Gliederung in 36 Arten, wie sie von der russischen Autorin IVANINA (1955) vorgenommen wurde, hat sich international nicht durchgesetzt. Die Gattung umfasst gleichmäßig beblätterte Kräuter (meist zweijährige oder mehrjährige Rosettenstauden) und niedere Sträucher, die nur an den Zweigenden beblättert sind. Der gewöhnlich erst im zweiten Jahr ausgebildete, lange Blütenstand ist eine allseitswendige oder einseitswendige Traube mit nickenden, fingerhutförmigen Blüten. Die Oberlippe ist bedeutend kürzer als die halbe Kronröhre (Unterschied zu *Isoplexis*), meist unter 5 mm lang, sehr selten bis 8 mm, die Unterseite der Blüte ist konvex (Unterschied zu *Isoplexis*), der Mittelzipfel der Unterlippe ist fast stets länger als die Oberlippe, nie kürzer als diese (Unterschied zu *Isoplexis*).

Die Gattung wird in 5 Sectiones aufgeteilt:

- Sect. Frutescentes enthält nur eine species, *Digitalis obscura* L. emend. PAU (Abb. 1a), als eine recht ursprüngliche Art strauchförmig und im unteren Teil verholzend, man kennt zwei Unterarten, ssp. *laciniata* im Rif-Atlas von Marokko und die ssp. *obscura* im östlichen und südöstlichen Spanien.
- Sect. *Digitalis* umfasst fünf species, mehrjährige krautige Arten mit einseitswendiger Traube und glockiger Krone: *Digitalis thapsi* L. (Abb. 1b), *Digitalis dubia* RODR., *Digitalis heywoodii* P. et M. SILVA (Abb. 1c), *Digitalis mariana* BOISS. und *Digitalis purpurea* L. (Abb. 1d, 1e und 1f).
- Sect. Grandiflorae enthält vier krautige Arten mit kurzgestielten Blüten in einseitswendiger Traube, mit glockiger, ockergelber Krone: *Digitalis ciliata* TRAUTV., *Digitalis davisiana* HEYW., *Digitalis atlantica*

POMEL und *Digitalis grandiflora* MILL. (Abb. 2a und 2b).

- Sect. Tubiflorae mit vier species umfasst krautige Vertreter, deren kurzgestielte Blüten röhrig bzw. nur wenig bauchig ausgebildet sind; der Blütenstand ist eine einseits- oder allseitswendige Traube: *Digitalis subalpina* BR.-BL., *Digitalis lutea* L. (Abb. 2c), *Digitalis viridiflora* LINDL. und *Digitalis parviflora* JACQ. (Abb. 2d).
- Sect. Globiflorae umfasst fünf species, Vertreter mehrjähriger krautiger Pflanzen mit allseitswendiger Traube, sehr kurz gestielten Blüten mit kugelig aufgeblasener Krone und langer Unterlippe: *Digitalis laevigata* WALDST. et KIT. (Abb. 3a und 3b), *Digitalis nervosa* STEUD. et HOCHST. ex BENTH., *Digitalis ferruginea* L. (Abb. 3c), *Digitalis cariensis* BOISS. ex JAUB. et SPACH emend. WERNER und *Digitalis lanata* EHRH. (Abb. 3d).

Die Gattung *Digitalis* L. besitzt zwei Verbreitungsschwerpunkte, nämlich die iberische Halbinsel und den Nordwesten Afrikas einerseits (9 Arten) und die Balkanhalbinsel und Kleinasien (7 Arten) andererseits. Das dazwischen liegende Gebiet von Mitteleuropa ist relativ arm an *Digitalis*-Arten (2 bzw. 3 Arten).

Was das Areal betrifft, das die einzelnen Arten besiedeln, so gibt es hier sehr große Unterschiede; neben endemisch vorkommenden Arten, die oft nur wenige km² Siedlungsgebiet beanspruchen, gibt es Arten wie z.B. *Digitalis purpurea*, die über West- und Mitteleuropa hinaus auch in Island, in Nordamerika (USA, Canada, selbst an der Pazifikküste), anzutreffen ist und, vermutlich durch Verschleppung, in Chile und auch im Südosten Australiens und in Neuseeland wildwachsend vorkommt.

Ausgesprochene Endemiten Westeuropas und Nordafrikas sind:

Digitalis atlantica, die jahrzehntelang nicht gefunden wurde und erst 1989 bei einer

Exkursion des Instituts für Pharmazeutische Biologie der Universität Marburg/Lahn in Algerien auf dem C. de Kéfrida in nur wenigen Exemplaren vorkommend wiederentdeckt wurde, die Art scheint infolge Überweidung vom Aussterben bedroht.

Digitalis heywoodii ist ein Endemit, der ein kleines Areal im portugiesisch-spanischen Grenzgebiet (Granitflächen von Reguengos de Monsaraz und Jerez de los Caballeros) besiedelt.

Digitalis dubia ist ein Endemit der Balearen; man trifft diese Art auf ganz Menorca und Cabrera sowie im Norden von Mallorca an.

Digitalis mariana gehört ebenfalls zu den endemisch vorkommenden Vertretern; man findet sie in Südspanien, im Umkreis der Sierra Morena.

Digitalis subalpina kommt mit vier Varietäten in räumlich getrennten Gebieten Marokkos vor.

Von den osteuropäischen *Digitalis*-Arten sind die folgenden Endemiten:

Digitalis davisiana, ein Relikt-Endemit; die Art wurde nur in einigen eng begrenzten Gebieten Südanatoliens gefunden, sie ist vermutlich auch vom Aussterben bedroht.

Digitalis cariensis kommt mit drei Unterarten in Kleinasien vor, darunter die ssp. *trojana* endemisch im Golf von Edremit; die beiden anderen ssp. *cariensis* (Südanatolien) und ssp. *lamarckii* (Nord- und Mittelanatolien) bedecken größere Areale.

Digitalis ciliata kommt im westlichen Kaukasus in Höhenlagen bis 2400 m vor, es ist dies eine sehr kleine species.

Große Verbreitungsräume sind bekannt von *Digitalis purpurea* (bereits erwähnt), weiters von

— *Digitalis grandiflora*, diese Art kommt von Mitteleuropa bis weit nach Osteuropa (bis

vor Moskau) in einem zusammenhängenden Areal vor, darüber hinaus findet man noch kleinerflächige Gebiete am Südrand des Urals, im Nordwestkaukasus und in den nordwestlichen Vorbergen des Altai-gebirges.

- *Digitalis thapsi* kommt in Portugal und in West- bis Zentralspanien verbreitet vor.
- *Digitalis parviflora* ist zwar eine seltene Art, die aber auf größeren Gebieten Nordspaniens anzutreffen ist, besonders im Kantabrischen Gebirge und am Oberlauf des Ebro.
- *Digitalis lutea* besiedelt ebenfalls ein großes Gebiet und zwar mit zwei Unterarten, von denen die ssp. *lutea* mit Schwerpunkt Pyrenäen sich von Belgien und dem östlichen Frankreich über die Westalpen bis zum Bodensee und weiter bis in die Toskana erstreckt. Die ssp. *australis* reicht von der Toscana bis Kalabrien, bedeckt also praktisch den ganzen Apennin.
- *Digitalis lanata* ist mit der ssp. *lanata* in großen Teilen der Balkanhalbinsel vertreten, kleine Bestände findet man südöstlich von Wien und im Raum um Budapest (sie gelten allerdings nicht als ursprünglich); die ssp. *leucophaea* hingegen besiedelt nur kleine Gebiete um den Berg Athos und auf der Insel Thasos.
- *Digitalis viridiflora* kommt ebenfalls auf dem Balkan vor und zwar von Südost-Albanien bis zum westlichen Serbien.
- Ebenfalls ein großes Areal, das von Bosnien und Südungarn bis zum kleinen Kaukasus reicht, nimmt *Digitalis ferruginea* mit der ssp. *ferruginea* ein, während die ssp. *schischkinii* nur kleine Gebiete entlang der Schwarzmeerküste und in Mittelgeorgien besiedelt.
- *Digitalis laevigata* findet man mit zwei Unterarten (ssp. *laevigata* und ssp. *graeca*) auf der Balkanhalbinsel von Slowenien bis Nordgriechenland und dem Peloponnes. *Digitalis nervosa* besitzt Verbreitungsräume westlich und südlich vom Kaspischen Meer sowie im Nord-Iran.

Abb. 1:
a) *Digitalis obscura*, b) *D. thapsi*, c) *D. heywoodii*, d), e), f) *D. purpurea*.



Abb. 2:

a), b) *Digitalis grandiflora*, c) *D. lutea*,
d) *D. parviflora*





Abb. 3

a), b) *Digitalis laevigata*,
c) *D. ferruginea*, d) *D. lanata*



In der Natur kommen einige wenige Bastarde vor, die z.T. mit eigenen Namen belegt wurden, weil ihre Hybridnatur erst später entdeckt wurde. Genannt seien:

- *D. grandiflora* x *D. purpurea* (= *D. mertonensis* BUXTON et DARK),
- *D. grandiflora* x *D. lutea* (= *D. media* ROTH),
- *D. laevigata* ssp. *graeca* x *D. viridiflora* (= *D. macedonica* HEYW.),
- *D. lutea* x *D. purpurea* (= *D. purpurascens* ROTH),
- *D. purpurea* x *D. thapsi* (= *D. coutinhi* SAMP. ex ROZEIRA, syn. *D. minor* COUT.) und
- *D. graeca* x *D. grandiflora* (= *D. pelia* ZERBST et BOCQUET).

Von den genannten Arten haben *Digitalis lanata* EHRH. und mit einigem Abstand auch *Digitalis purpurea* L. große medizinische Bedeutung, weil aus ihnen herzwirksame Glykoside in reiner Form hergestellt werden.

Die bereits erwähnten *Isoplexis*-Arten (*I. sceptrum* (L. fil) LOUDON, *I. canariensis* (L.) LOUDON, *I. isabelliana* (L.) LOUDON und *I. chalcantha* SVENT. et O'SHAN.) sind Zwergbäume oder Sträucher der Kanarischen Inseln bzw. Madeiras. Sie enthalten zwar auch Cardenolidglykoside, jedoch solche, die sich von denen der *Digitalis*-Arten deutlich unterscheiden (verschiedene Genine, verschiedene Zucker); sie spielen für die Therapie der Herzinsuffizienz keine Rolle.

Chemie

Die bedeutendsten Inhaltsstoffe der *Digitalis*-Arten sind herzwirksame Glykoside, das sind Naturstoffe (oder partialsynthetische Abwandlungsprodukte derselben), die beim Menschen in subtoxischen Dosen die Kontraktionskraft des Herzmuskels deutlich stei-

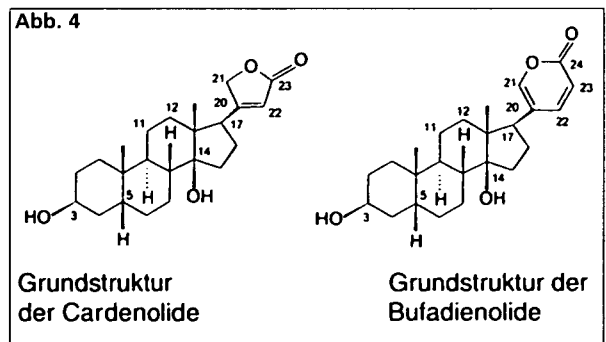
gern (positiv inotrope Wirkung). Die herzwirksamen Glykoside gehören zur Gruppe der Steroide und zeichnen sich durch eine spezielle Verknüpfung der Ringe C/D und durch einen β -ständigen Lactonring an C-17 aus; je nach Größe dieses Lactonringes werden zwei Gruppen unterschieden (Abb. 4):

Cardenolide, (C_{23} -Steroide) mit einem einfach ungesättigten fünfgliedrigen γ -Lactonring (Butenolidring) und

Bufadienolide (C_{24} -Steroide) mit einem zweifach ungesättigten, sechsgliedrigen δ -Lactonring (Pentadienolid- oder Cumalinring).

Von diesen beiden Gruppen finden sich in *Digitalis*-Arten ausschließlich Cardenolide (ursprünglich verstand man darunter nur die Genine, heute wird der Ausdruck auch für Cardenolidglykoside gebraucht).

Bei den Cardenoliden sind folgende Strukturmerkmale charakteristisch (Abb. 5): die Ringe A/B sind cis verknüpft (Ausnahmen sind extrem selten), die Ringe B/C sind, wie bei allen natürlich vorkommenden Steroiden, trans verknüpft, die Ringe C/D sind cis ver-

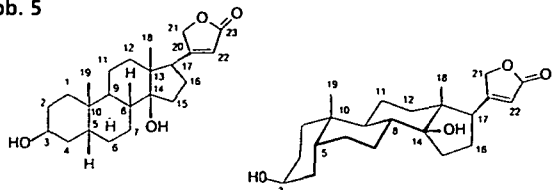


knüpft. Durch diese besondere Anordnung der vier Ringe erhält das Molekül eine stark gekrümmte Form, mit einer Voraussetzung für die Anlagerung an Rezeptoren und damit für ihre Wirksamkeit. Als weiteres Charakteristikum enthalten Cardenolide an C-17, β -ständig gebunden, einen einfach ungesättigten fünfgliedrigen Lactonring (But-2-en-4-olid-Ring oder kurz Butenolidring). Das Aglykon (oder auch Genin) enthält mindestens zwei Hydroxylgruppen, beide β -ständig, an C-3

(diese OH-Gruppe ist mit einer Zuckerkette verknüpft) und an C-14, dieses einfachste Aglykon heißt Digitoxygenin. Es können weitere OH-Gruppen vorkommen: an C-16 (Gitoxigenin), an C-12 (Digoxigenin), an C-12 und C-16 (Diginatigenin), schließlich kann die 16-OH-Gruppe mit Ameisensäure verestert (formyliert) sein (16-Formylgitoxi-

genin oder Gitaloxigenin); bei einigen seltenen Glykosiden ist das Gitoxigenin acetyliert (16-Acetylgitoxigenin oder Oleandrigenin). Wir haben es also mit fünf bzw. sechs Geninen zu tun, die davon abgeleiteten Glykoside, von denen in *Digitalis*-Arten bisher über 100 bekannt sind, tragen alle an der OH-Gruppe an C-3 unterschiedliche Zuckerketten, beste-

Abb. 5



Substituenten in verschiedenen Positionen (wenn nicht anders angegeben β -ständig)

Trivialname	1	5	10	11	12	16
Digitoxigenin	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
Gitoxigenin	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-OH
Digoxigenin	-H	-H	-CH ₃	-H	-OH	-H
Diginatigenin	-H	-H	-CH ₃	-H	-OH	-OH
Gitaloxigenin	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	O-formyl
Oleandrigenin	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	O-acetyl
Uzariogenin	-H	-H α	-CH ₃	-H	-H	-H
Canarigenin	-H	$\Delta 4,5$	-CH ₃	-H	-H	-H
Xysmalogenin	-H	$\Delta 5,6$	-CH ₃	-H	-H	-H

Abb. 7

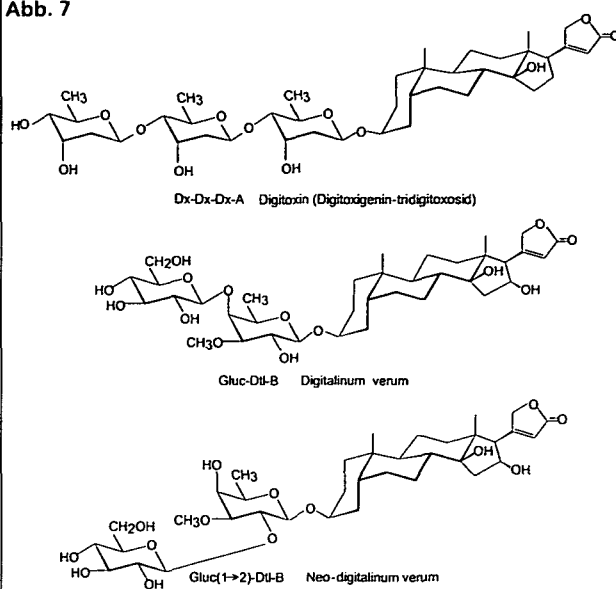
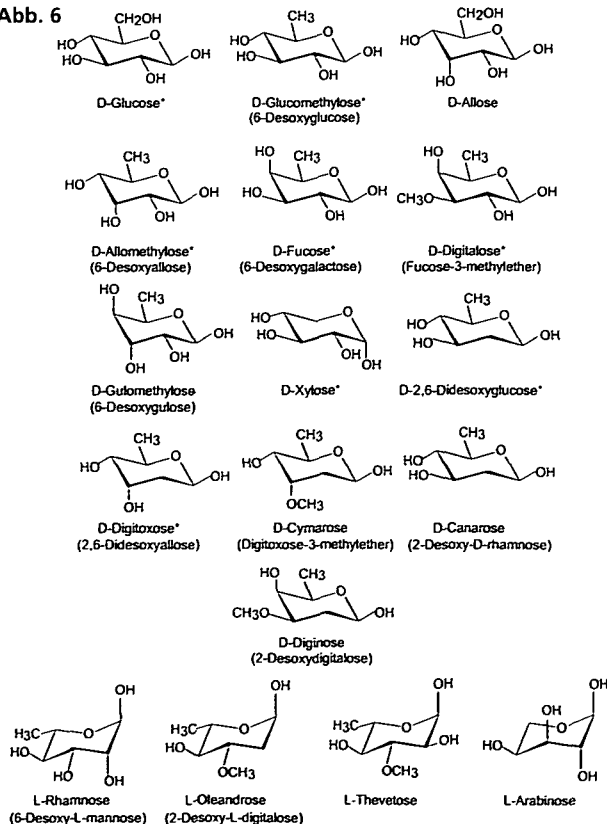


Abb. 6



hend aus einem bis fünf Zuckern (meist Hexosen; Abb. 6). Wir kennen heute ca. 40 Monosaccharide (Glucoside, 6-Desoxyglucoside, 6-Desoxyalloside, 6-Desoxygalaktoside = Fucoside, Digitaloside, 2,6-Didesoxyglucoside und Digitoxoside = 2,6-Didesoxyalloside) und zahlreiche Di-, Tri- Tetra- und Pentasaccharide (Abb. 7). Es sei hervorgehoben, dass die 2,6-Didesoxyzucker in der Natur sehr selten vorkommen, nahezu ausschließlich in herzwirksamen Glykosiden und vereinzelt in Antibiotika.

Im Zuge der Biosynthese dieser Glykoside (die in Einzelheiten noch nicht völlig

geklärt ist) entstehen Tetrasaccharide mit der Zuckerkette Glucose-Digitoxose-Digitoxose-Digitoxose- (Purpureaglykoside) bzw. Glucose-Acetyldigitoxose-Digitoxose-Digitoxose- (Lanatoside); diese als Primärglykoside bezeichneten, genuinen Glykoside können durch pflanzeigene Enzyme in sog. Sekundärglykoside (Tridigitoxoside) und Glucose gespalten werden. Das meiste pharmazeutische und medizinische Interesse beanspruchen dabei das Digitoxin (das Tridigitoxosid des Digitoxigenins), Acetyldigoxin (Acetyldigitoxose-Digitoxose-Digitoxose-Digoxigenin) und Lanatosid C (Primärglykosid des Digoxigenins).

Da die synthetische Herstellung der genannten herzwirksamen Glykoside zwar prinzipiell möglich, aber völlig unwirtschaftlich ist, werden sie auch heute noch großtechnisch aus den Blättern von *Digitalis lanata*, seltener von *Digitalis purpurea* (meist Rosettenblättern der ersten Vegetationsperiode, kultiviert in Holland, Deutschland, der Schweiz und in Südamerika) gewonnen. Dabei werden die getrockneten, zerkleinerten Blätter zunächst mit einer Methanol-Wassermischung verrührt, wobei die herzwirksamen Glykoside, aber auch viele Begleitstoffe in Lösung gehen. Aus dem Filtrat wird ein größerer Anteil an Ballaststoffen mit Adsorbentien entfernt, die herzwirksamen Glykoside werden mit Chloroform oder anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen aus dem wässrig-methanolischen, geklärten Filtrat extrahiert. Nach dem Einengen der gewonnenen Extraktlösung werden schließlich durch Gegenstromverteilung und Säulenchromatographie die gewünschten reinen, gut kristallisierbaren Glykoside gewonnen. Dabei wird eine 100%ige Reinheit nicht angestrebt, sie wäre außerordentlich kostspielig; die in Arzneimitteln enthaltenen Substanzen weisen meist eine Reinheit von 96-98% auf. Dies ist sogar günstig, weil absolut reine Glykoside extrem schwer löslich sind, Begleitsubstanzen erhöhen aber die Löslichkeit der Reinsubstanzen

beträchtlich. (LUCKNER und WICHTL 2000).

Die einzelnen Pflanzenorgane enthalten herzwirksame Glykoside in recht unterschiedlicher Menge und unterschiedlicher Zusammensetzung. Die Tetra- und Trisaccharide (Lanatoside, Purpureaglykoside, Digitoxin, Digoxin, Acetyldigoxin u.a.) kommen vorwiegend in den Blättern vor, aber auch hier nicht gleichmäßig im Mesophyll verteilt: ihre Konzentration nimmt vom Blattrand gegen den Mittelnerv hin ab, und von der Blattspitze gegen die Basis hin zu. Rosettenblätter sind glykosidreicher im Vergleich mit den stengelständigen Blättern (30-50% höherer Glykosidgehalt). Auch die Blüten enthalten ähnliche Glykoside wie die Blätter, wobei der Gehalt vom Knospenstadium bis zur geöffneten Blüte ansteigt (etwa um den Faktor 100); der höchste Gehalt findet sich in den Kelchblättern, hohe Gehalte sind im Blütenstiel und den Staubblättern, sehr geringe Gehalte sind in den Kronblättern anzutreffen. Auch die Samen enthalten Cardenolidglykoside, allerdings vorwiegend Disaccharide (*Digitalinum verum*, Glucoverodoxin, Glucoevatro-monosid u.a.), wobei in auffallender Weise ca 80% der herzwirksamen Glykoside in der Samenschale lokalisiert sind. Diese recht charakteristische Verteilung der Cardenolide innerhalb der Pflanze hat sicher auch eine ökologische Bedeutung (Schutz gegen Mikroorganismen und Schädlinge) (VOGEL und LUCKNER 1981, PROKSCH 1991).

Therapeutische Anwendung

Die Digitalis-Glykoside haben einen festen Platz in der Therapie der Herzinsuffizienz. Darunter versteht man die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer kardialen Funktionsstörung. Bei einer Herzinsuffizienz können die peripheren Bereiche des Organismus nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Am Beginn einer Herzinsuffizienz versucht der Organismus eine

Kompensation: das verringerte Auswurfvolumen bei einer Herzmuskelkontraktion wird durch Erhöhung der Herzfrequenz ausgeglichen; dies ist zunächst sinnvoll, aber es wirkt sich später negativ aus. Die herzwirksamen Glykoside aus Digitalis-Arten (Digitoxin, Acetyldigoxin, Digoxin u.a.) wirken positiv inotrop, d.h. die Kontraktionskraft des Herzmuskels wird erhöht. Als Folge dieser Wirkung wird die Herzfrequenz wieder abgesenkt (negativ chronotrope Wirkung), auch kommt es zu einer Erschwerung der Erregungsleitung (negativ dromotrope Wirkung). Insgesamt kommt es zu einer Ökonomisierung der Herzarbeit. Als Nachteil der Digitalis-Glykoside ist ihre geringe therapeutische Breite zu nennen (geringer Abstand zwischen therapeutischer und toxischer Dosis), die man leider auch durch partialsynthetische Abwandlungen nicht verbessern konnte. (HAUSTEIN 1996).

Die Wirkung der Digitalisglykoside beruht auf einer Hemmung des Enzyms Na^+/K^+ -ATPase, das für die Regulation des Ionentransportes (hohe intrazelluläre Konzentration an Kaliumionen, niedrige intrazelluläre Konzentration an Natriumionen) von großer Bedeutung ist. Eine Hemmung dieses Enzyms bedeutet eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration an Na^+ -Ionen und in der Folge an Ca^{++} -Ionen, was zu einer stärkeren Kontraktion der kontraktilen Proteine Actin und Myosin führt, es kommt zur Systole (Kontraktion des Herzmuskels). Zugleich kommt es unter dem Einfluss der Cardenolidglykoside zu einer Verbesserung der elektromechanischen Koppelung des kontraktilen Systems der Herzmuskelzellen (REPKE und PORTIUS 1963, MOSER 1999).

Die einzelnen, in der Therapie verwendeten Digitalisglykoside unterscheiden sich in ihrer (pharmakodynamischen) Wirkung kaum, wohl aber in ihrer Resorption, dem Wirkungseintritt und ihrer Ausscheidung (Pharmakokinetik). So wird Digitoxin sehr gut resorbiert, aber nur langsam ausgeschie-

den, es wird ein über Tage hin wirksamer Plasmaspiegel erreicht; Acetyldigoxin wird ebenfalls gut resorbiert (allerdings weniger gut als Digitoxin), aber relativ rasch wieder ausgeschieden. Andere Glykoside liegen in ihrem Verhalten dazwischen. Die einzelnen Glykoside unterliegen im Organismus einer Vielzahl von chemischen (enzymatischen) Umsetzungen; die Ausscheidung erfolgt z.T. über die Niere (Digoxin, Acetyldigoxin u.a.), z.T. werden sie im Darm reabsorbiert und allmählich mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden (Digitoxin u.a.). In ersterem Fall muss bei älteren Patienten mit verschlechterter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erfolgen. Wegen der geringen therapeutischen Breite müssen alle Substanzen exakt dosiert werden, auch scheint eine Kontrolle des kardialen Status in regelmäßigen Abständen angezeigt.

Literatur

- FUCHS L. (1542): De historia stirpium Commentarii insignes. Basel.
- HAUSTEIN K.-O. (1996): Digitoxin und Digoxin. Eine Darstellung des aktuellen Wissenstandes. Johann Ambrosius Barth, Heidelberg-Leipzig.
- IVANINA L.I. (1955): Die Gattung *Digitalis* und ihre praktische Verwendung. Acta Inst. Bot. Acad. Sci. URSS, Ser. 1, Band 11, Moskau, pp.198-302 (russ.).
- LICHNIUS J.J., EL KHYARI D. & WICHTL M. (1991): Planta medica 57, 159-161.
- LUCKNER M. & WICHTL M. (2000): *Digitalis*. Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler. Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 352 pp.
- MOSER U. (1999): in Kommentar zum DAB 10, Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart.
- OVERHAMM A. (1976): Zur Geschichte der *Digitalis* unter besonderer Berücksichtigung ihrer äußerlichen Anwendung. Quellen und Studien zur Geschichte der Pharmazie (Hrsg. SCHMITZ R.), Band 13, jal-Verlag Würzburg.
- PROKSCH P. (1991): Pflanzliche Sekundärstoffe als chemischer Fraßschutz gegen herbivore Insekten. Pharmazie in unserer Zeit 20, 217-224.
- REPKE K.R.H. & PORTIUS H.J. (1963): Über die Identität der Ionenpumpen-ATPase in der Zellmembran des Herzmuskels mit einem *Digitalis*-Rezeptorenzym. Experientia 19, 452-458.
- VOGEL E. & LUCKNER M. (1981): Distribution of cardenolides in *Digitalis lanata*. Planta medica 41, 161-165.
- WERNER K. (1960): Zur Nomenklatur und Taxonomie von *Digitalis* L. Bot. Jahrb. 79, 218-254.
- WERNER K. (1965): Taxonomie und Phylogenie der Gattungen *Isoplexis* (LINDL.) BENTH. und *Digitalis* L. Rep. spec. Nov. 70, 109-135.
- WITHERING W. (1785): An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. Printed by M.S. Swinney, Birmingham.

Anschrift des Verfassers:

emer. Univ. Prof. Dr. Max WICHTL
Südtiroler Str. 10
A-2340 Mödling

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Stapfia](#)

Jahr/Year: 2001

Band/Volume: [0075](#)

Autor(en)/Author(s): Wichtl Max

Artikel/Article: [Digitalis L. - Fingerhut \(Scrophulariaceae\) - eine wichtige Arzneipflanzengattung 89-100](#)