© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Katalog Oberösterr. Landesmuseums 105, zugleich Linzer Biol. Beiträge 12/1, 181 — 192, 9. 5. 1980

Herzwirksame Glykoside — eine Übersicht

von Brigitte Kopp, Wien

Herzwirksame Glykoside sind — wie ihr Name andeuten will — Pflanzeninhaltsstoffe, die sowohl hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Herzmuskel und ihrer therapeutischen Anwendung als auch ihrer chemischen Struktur eine einheitliche, scharf umgrenzte Arzneistoffgruppe darstellen.
Obwohl heute synthetisch hergestellte Wirkstoffe den biologisch produzierten zahlenmäßig überlegen sind, haben sich viele Arzneimittel pflanzlichen Ursprungs behauptet, selbst dann, wenn eine Totalsynthese gelungen ist.
Gerade bei den herzwirksamen Glykosiden lassen die derzeitigen Ausbeuten der Synthesen die Isolierung der Wirkstoffe aus Pflanzen noch für lange Zeit weitaus wirtschaftlicher erscheinen.

Geschichtliche Entwicklung

Bereits im Altertum ist der Gebrauch herzaktiver Drogen nachweisbar: *Urginea maritima L.*, die Meerzwiebel, schon 1500 v. Chr. als ein Bestandteil einer ärztlichen Verordnung im Papyrus Ebers erwähnt, dürfte eine der ältesten Drogen überhaupt darstellen. Ebenso war lange vor Christi Geburt das getrocknete Sekret der Haut- und Ohrspeicheldrüsen von Kröten — eine tierische Droge mit typischen herzwirksamen Stoffen allerdings nicht glykosidischer Natur — ein wichtiges Herzmittel der chinesischen Medizin.
Zur Zeit des Hippokrates (460-377 v. Chr.) ist Helleborus — die Schneerose oder auch Nieswurz genannt — das bekannteste Arzneimittel und wird als Vomitiv, gegen Wahnsinn, starke Diarrhoeen und Hämorrhoiden verwendet.
Der Fingerhut *(Digitalis purpurea L.)* ist hingegen erstmals im 10. — 13. Jhdt. in der walisischen Handschrift Meddygon Myddfai als „foxes glofa" erwähnt. Die arzneiliche Mitteilung in diesem Werk handelt von der äußerlichen Behandlung von Schwellungen: „Nimm die Blätter des Fingerhutes, Schöpsnierenfett, Hafermehl und Milch, lege es als Pflaster auf die Schwellung, und es wird heilen."

Ab dem 15. Jhdt. beginnt sich die Medizin von der antiken Tradition zu lösen, und zahlreiche Pflanzen mit herzaktiven Glykosiden, die bereits in der Volksmedizin vieler Länder Verwendung fanden, scheinen nun auch in den Kräuterbüchern auf: *Convallaria majalis L.* — das Maiglöckchen — treffen wir als „Lilium convallium" und als „Meyblomen" im „Hortus sanitatis" (1485) sowie in Leonhart Fuchs Kräuterbuch „De historia stirpium" (1542), wo auch die erste Beschreibung des Fingerhutes mit einer Abbildung und dem lateinischen Namen „Digitalis" aufscheint. Bei Hieronymus Tragus (genannt Bock, 1544) findet ein altes Volksheilmittel, das Frühlingsadonisröschen *(Adonis vernalis L.)*, Eingang in den Heilpflanzenschatz.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

1684 wird von Spielmann berichtet, daß die Eingeborenen auf Malakka und den Sunda Inseln aus dem Upas- oder Ipo-Baum *(Antiaris toxicaria* LESCH, javanischer Giftbaum) ein Pfeilgift bereiten, dessen Herzglykosidwirkung 1857 Kölliker erkannte.

Der Leibarzt von Maria Theresia, van Swieten, bemühte sich, 1764 die Meerzwiebel — *Urginea maritima L.* — als Diureticum wieder in den Arzneischatz einzuführen, 1780 stellt Home deren Herzwirkung fest. Trotzdem kann sie sich in der Folgezeit gegenüber der aufkommenden *Digitalis purpurea L.* nicht durchsetzen.

Richtungsweisend für die „Digitalistherapie" waren die Beobachtungen des in Birmingham tätigen Arztes William Withering (1741-1799), der in einem von einer Kräuterfrau gemischten wassertreibenden Tee die Blätter des roten Fingerhutes als wesentlichen Bestandteil erkannte. Er beschäftigte sich dann fast 10 Jahre lang mit dieser Droge in therapeutischer Hinsicht und faßte seine Beobachtungen in seiner berühmt gewordenen Veröffentlichung „An Account of the Foxglove, and Some of its Medical Uses" zusammen (1785). Withering hatte, und das war eine wesentliche Erkenntnis, eine gewisse „herzberuhigende" Wirkung festgestellt. Seine Erfahrungen wurden kurz danach verschiedentlich (auch von deutschen Ärzten) aufgegriffen, und die eigentliche Wirkung wurde voll anerkannt.

Aber in der Folgezeit verstand man es nicht, die Therapie weiter auszubauen; im Gegenteil, man verwendete die Droge — natürlich ohne Aussicht auf Erfolg — zu allerlei anderen Indikationen.

Erst nachdem man mehr oder weniger reine Wirkstoffe aus *Digitalis purpurea L.* isoliert (Homolle und Quevenne 1845, Nativelle 1860) und biologische Wertbestimmungsmethoden ausgearbeitet hatte, kam die eigentliche Digitalistherapie wieder in Fluß.

Parallel dazu wurden andere Arzneipflanzen als herzwirksam im Sinne von *Digitalis* erkannt: So wird, um nur einige von vielen Beispielen anzuführen, die Herzwirkung des *Strophanthus*-Pfeilgiftes Kombi, das von der Livingstone-Expidition nach Europa gebracht worden war, von Sharpey und von Fogge und Stevenson 1865 entdeckt; 1866 beschreibt Pelikan ein Herzgift im Oleander *(Nerium odorum* SOL.); Schlagdenhauffen und Reeb isolieren 1897 aus *Coronieea glauca L.* (Kronwicke) ein herzwirksames Glykosidgemisch.

Seit Nativelle entwickelt sich folgerichtig die Therapie immer mehr von der Droge zu den Reinsubstanzen hin; denn eine Vertiefung der medizinischen Kenntnisse war nur durch die Aufklärung der Chemie der Wirkstoffe möglich.

Es folgte eine lange Kette von Irrungen, da sich die zahlreich isolierten und als „rein" bezeichneten Wirkstoffe später als Glykosidgemische erwiesen. Cloetta und Windaus (1928) gebührt das Verdienst, mit der Reindarstellung von Digitoxin und Gitoxin (aus *Digitalis purpurea L.*) den Anstoß zur neuen Aera gegeben zu haben.

1929 gelingt Karrer die Darstellung des ersten kristallinen Reinglykosides aus *Convallaria majalis L.*, des Convallatoxins; zur selben Zeit isoliert Stoll aus frischer *Urginea maritima L.* Scillaren A in kristallisierter Form. 1930-1933 erfolgt die Darstellung der genuinen Cardenolide aus *Digitalis lanata* EHRHARDT durch Mannich und Stoll, zwei Jahre später werden in *Digitalis purpurea L.* von Stoll und Kreis die genuinen Purpureaglykoside A und B entdeckt. Diese schwer kristallisierenden,

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

zunächst noch amorphen Verbindungen werden von beiden Forschern aber erst 1954 kristallin erhalten. Bereits 1943 hingegen gelingt Elderfield die Darstellung der ersten halbsynthetischen Herzglykoside aus Geninen und Tetraacetyl-bromglucose Einige Jahre später (1947/48) werden aus den USA die Erfahrungen der Digitalisierung mit Sättigungsbehandlung und anschließenden Gaben von Erhaltungsdosen bei Herzinsuffizienz bekannt; 1948 erfolgt die Einführung der Digitoxintherapie in Deutschland durch v. Hoeßlin, Spang und Obrecht.

Zur gleichen Zeit beginnt Reichstein mit der intensiven chemischen Durchforschung der Gattung *Strophanthus* und auch anderer Herzglykosidpflanzen. Zahlreiche Cardenolide werden in der Folgezeit dargestellt, ihre Konstitution geklärt und Konstellationsfragen in Angriff genommen.

In den Jahren 1954-1960 klären Wright, Brown und Repke weitgehend das Schicksal der Herzglykoside im Organismus: Haak und Kaiser gelingt durch die Entwicklung gut brauchbarer papierchromatographischer Methoden die Aufklärung neuer Digitalisglykoside. In der Folgezeit wird — vor allem durch die Verbesserung der Analysenmethoden — eine kaum mehr überschaubare Anzahl herzaktiver Glykoside isoliert und strukturell aufgeklärt.

Auch in Österreich — unter anderem am Institut für Pharmakognosie der Universität Wien — sind Herzglykoside einer der Forschungsschwerpunkte.

G. Baumgarten, Die herzwirksamen Glykoside, Verlag Georg Thieme, Leipzig 1963

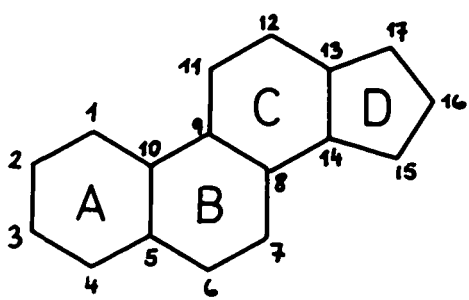
A. Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie, Verlag Chr. Herm. Tauchnitz. Leipzig 1910

M. Wichtl, Digitalis: Vom Foxglove zum ß-Methyldigoxin, Pharmazie in unserer Zeit 7, 33 (1978)

Zur Chemie der herzwirksamen Glykoside

Herzglykoside sind Steroidderivate, bestehend aus einem Aglykon (Genin) und einem oder mehreren Zuckern.

Das Aglykon der herzwirksamen Glykoside enthält im Grundgerüst den Kern des Cyclopentanoperhydrophenanthrens (Formel 1); in ihrem Aufbau sind die Herzgly-

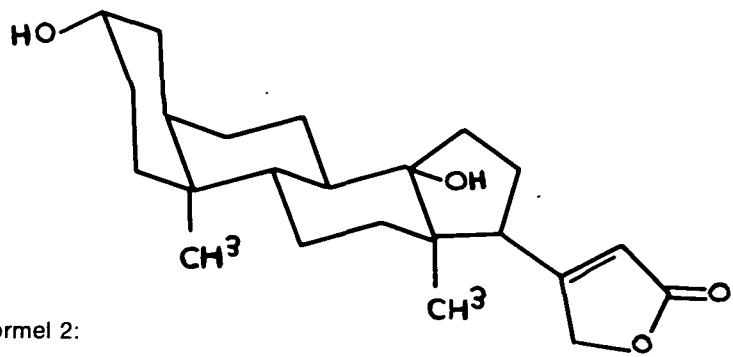


Formel 1:

Cyclopentanoperhydrophenanthren

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

koside daher eng verwandt mit den Sterinen, den Gallensäuren, den Steroidsaponinen und den Geschlechts- und Nebennierenhormonen. Von diesen Naturstoffen unterscheiden sie sich zum Teil in der Art der Ringverknüpfung, vor allem aber dadurch, daß sie als Seitenkette am C-Atom 17 einen einfach ungesättigten fünf- (= Cardenolide) oder doppelt ungesättigten sechsgliedrigen Laktonring (= Bufadienolide) ß-ständig tragen. Gemeinsam sind allen die Verknüpfung der Ringe A/B in cis- (sehr selten trans-), B/C in trans- und C/D in cis-Stellung sowie die ß-ständigen Hydroxylgruppen am C-Atom 14 und C-Atom 3 (Formel 2).



Formel 2:

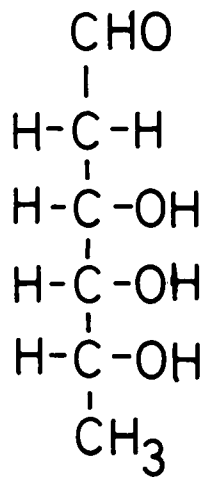
Digitoxigenin

Über die letzte OH-Gruppe sind in den Glykosiden die Zucker gebunden. Entgegen früheren Annahmen ist weder die OH-Funktion an C-14 noch jene an C-3 für das Zustandekommen einer Herzwirkung unbedingt nötig, sondern Voraussetzung hiefür ist die cis-Verknüpfung der Ringe C und D und die ß-Orientierung des ungesättigten Laktonringes an C-17. Das Aglykon kann zusätzlich OH-Gruppen aufweisen, die die Stärke der Herzwirkung beeinflussen. Wenn neben den OH-Funktionen an C-3 und C-14 eine dritte Hydroxylgruppe am C-16 vorhanden ist, so sinkt die Toxizität auf ein Viertel; sitzt diese dritte OH-Funktion aber am C-Atom 12, so wird die Toxizität verdoppelt.

Neben den verschiedenen Aglykonen, die sich im Laktonring oder durch bestimmte funktionelle Gruppen (Zahl und Stellung der OH-Gruppen), seltener durch sterische Unterschiede (Ring A/B trans-ständig) oder durch das Vorhandensein einer Doppelbindung im Grundgerüst des Moleküles unterscheiden, ist eine Vielzahl von Variationsmöglichkeiten durch die verschiedenen Zuckerreste gegeben. Denn in den herzwirksamen Glykosiden kommen neben der ubiquitären Glucose und Rhamnose auch seltene Zucker vor, die erstmals hier entdeckt worden sind: es handelt sich hiebei um Methylpentosen, die in einer Reihe von Fällen eine weitere

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

OH-Gruppe in der Position 2 verloren haben (Formel 3), wie Digitoxose oder Boivinose. Darüber hinaus können sie Methoxygruppen enthalten (Z. B. Diginose, Digitalose, Cymarose, Oleandrose, Sarmentose). In der Regel sind die Zucker der D-Reihe ß-glykosidisch, jene der L-Reihe oc-glykosidisch gebunden. Die Anzahl der Zucker, die an ein Aglykon über die Hydroxylgruppe an C-3 gebunden sind, schwankt zwischen 1 (z. B. Convallatoxin mit 1 Mol Rhamnose) und 5 (Gitoxincellobiosid mit 3 Mol Digitoxose und 2 Mol Glucose).



Formel 3:

Digitoxose

Die spezifische Herzwirkung ist zwar an die Struktur des Aglykons gebunden, die Zucker aber modifizieren diese Wirkung in bezug auf Dauer und Intensität.

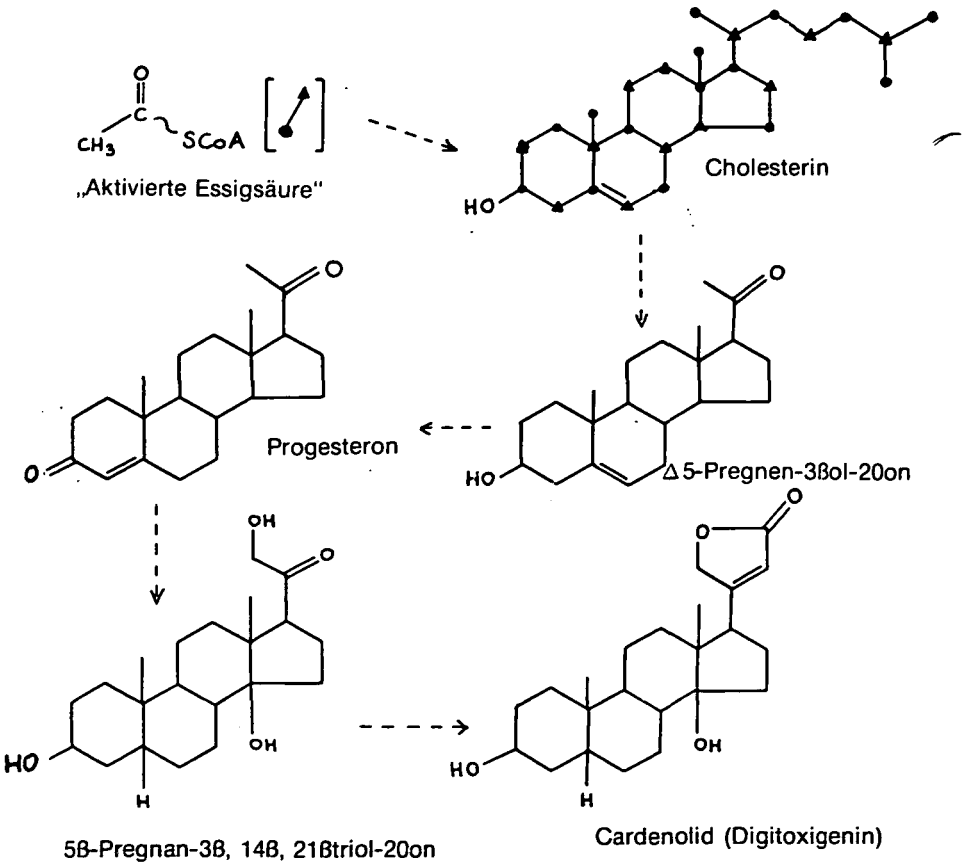
B. Singh und R. P. Rastogi, Cardenolides — Glycosides and Genins, Phytochemistry **9**, 315 (1970)

Biosynthese der Herzglykoside

Die Synthese der strukturell relativ komplizierten Herzglykoside stellt für den Steroidchemiker eine äußerst schwierige Aufgabe dar; die pflanzliche Zelle löst dieses Problem auf einfache und umso erstaunlichere Weise, indem sie aus Bausteinen, die nur zwei Kohlenstoff-Atome aufweisen, das Steroidgerüst zu synthetisieren vermag: aus „aktivierten Essigsäure-Einheiten" (= Acetyl-Coenzym A) erfolgt in zahlreichen Zwischenschritten, die durch Enzyme gesteuert werden, die Bildung von Cholesterin, einer Schlüsselsubstanz in der Steroidbiosynthese sowohl im pflanzlichen als auch tierischen Organismus. Ein wesentlicher Schritt ist die Verkür-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

zung der Seitenkette des Cholesterins und Bildung von 5-Pregnenolon, das nun im Progesteron umgewandelt wird, woraus in weiterer Folge 5 ß-Pregnan-20-on entsteht, das bereits die für Herzglykoside charakteristische cis-Verknüpfung der Ringe A und B aufweist. Von Bedeutung ist nun die Hydroxylierung in Position 14 sowie die Ausbildung der cis-Verknüpfung der Ringe C und D; wahrscheinlich sind die Umlagerung der beiden Ringe und die Hydroxylierung miteinander gekoppelt. Die Bildung des Laktonringes erfolgt über die C 21-hydroxylierte Pregnan-Verbindung, die entweder mit einem C-2-Baustein reagiert (Bildung des Cardenolides) oder mit einer C-3- Einheit (Bildung des Bufadienolidringes).



Die hierdurch entstandene Grundstruktur kann durch weitere Veränderungen modifiziert werden: hierzu zählen Hydroxylierungen an den C-Atomen 5, 11, 12 oder 16. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß auch Hydroxylierung an C-19 sowie anschließende Oxidation auf der Herzglykosidstufe erfolgen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Die Bildung der cardenolidspezifischen Zucker und ihre Verknüpfung mit dem Steroidanteil spielt bei der Fertigstellung der Glykoside eine wesentliche Rolle. Diesbezüglich sind unsere Kenntnisse über die Biogenese der Herzglykoside immer noch gering, vor allem, was den Aufbau der Zuckerkette betrifft. Bekannt ist einzig, daß die Zucker in „aktivierter Form" (z. B. als UDP-Glucose) übertragen werden.

Wenig Information haben wir über den Biosyntheseort der herzwirksamen Glykoside. In der Pflanzenzelle wird zwar die Hauptmenge der Wirkstoffe in der Zellvakuole gespeichert, die Biosynthese dürfte aber in anderen Zellorganellen stattfinden.

Wahrscheinlich können synthetisierte Herzglykoside in der Pflanze auch wieder abgebaut werden, sodaß der nachweisbare Glykosidgehalt eher eine Momentaufnahme des Ergebnisses von Synthese und Abbau darstellt.

Ch. Auinger, Biosynthese der Herzglykoside, Diplomarbeit, Univ. Wien (1977)

E. Heftmann, Recent Progress in the Biochemistry of Plant Steroids Other than Sterols, Lipids **9,** 626 (1973)

R. Tschesche, Biosynthesis of Cardenolides, Bufadienolides and Steroid Sapogenins, Proc. R. Soc. Lond. B **180,** 187 (1972)

G. Willuhn, Einige Aspekte der Biosynthese und des Stoffwechsels von Steroiden in Pflanzen, Pharm. Ztg. **121,** 1491 (1976)

Vorkommen der herzwirksamen Glykoside

Aufgrund der bereits angeführten Variabilitätsmöglichkeiten in der Struktur der Herzglykoside sind bisher weit über hundert verschiedene Verbindungen aus Pflanzen isoliert worden.

Nachstehende Tabelle gibt eine Auswahl von herzglykosidführenden Pflanzen; von dieser Vielzahl sind für die Medizin heute nur wenige von Bedeutung. Im mitteleuropäischen Raum sind dies *Digitalis lanata* (in geringerem Umfange auch *Digitalis purpurea)* und verschiedene *Strophanthus-* Arten; wesentlich geringere Wichtigkeit besitzen *Urginea maritima, Convallaria majalis* sowie *Adonis vernalis.*

Neben der Verbreitung von herzwirksamen Glykosiden im Pflanzenreich sind herzaktive Verbindungen auch in Tieren gefunden worden:

Kröten *(Bufo bufo)* synthetisieren und speichern in bestimmten Drüsen ihrer Haut Bufadienolide. Von einigen Käfern werden Xyloside und Arabinoside des Digitoxigenins gebildet. Eine Reihe von Insekten (insbesonders Schmetterlinge) kann, wenn Herzgylkoside mit der Nahrung aufgenommen werden, diese Verbindungen biochemisch umwandeln und im Organismus speichern. In allen Fällen scheint die Akkumulation der herzwirksamen Verbindungen einen ökologischen Schutzfaktor darzustellen, der zur Abwehr von tierischen Feinden dient. Dies wird u. a. dadurch deutlich, daß bestimmte Insekten, die zur Speicherung der Herzglykoside nicht in der Lage sind, Farb- und Formmuster entwickelt haben, die denen giftiger Tiere gleichen. Diese Mimikry gewährt auch den nicht-glykosidhaltigen Tieren Schutz.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tabelle 1: Auswahl von herzglykosidführenden Pflanzen

SCROPHULARIACEAE:	
Digitalis lanata EHRHARDT (Wolliger Fingerhut)	Osteuropa
Digitalis purpurea L. (Roter Fingerhut)	Westeuropa
Isoplexis-Arten +	Kanarische Inseln
LILIACEAE:	
Convallaria majalis L. (Maiglöckchen)	Europa, Asien
Ornithogalum-Arten (Milchstern)	N-Amerika
Urginea-Arten	
u. a. *Urginea maritima L.* (Meerzwiebel)	Mittelmeergebiet
Bowiea volubilis Harv. ex Hook. f. +	Südafrika
Rhodea japonica ROTH. +	Ostasien
MORACEAE:	
Antiaris toxicaria LESCH. (javanischer Giftbaum)	Tropisches Asien
RANUNCULACEAE:	
Adonis vernalis L. (Frühlingsadonisröschen)	Europa
Helleborus-Arten (Nieswurz, Schneerose, Christrose)	Europa
CRUCIFERAE:	
Erysimum-Arten	Mittel-, Osteuropa
u. a. *Erysimum cheiri* CRANTZ (Goldlack)	Asien
FABACEAE:	
Coronilla-Arten	Mittelmeergebiet
u. a. *Coronilla varia L.* (Giftwicke)	Kleinasien
CELASTRACEAE:	
Euonymus-Arten	Europa bis Japan
u. a. *Euonymus europaeus L.* (Pfaffenhütlein)	N-Amerika
TILIACEAE:	
Corchorus capsularis L. (Rundkapseljute)	Südasien
STERCULIACEAE:	
Mansonia altissima A. CHEV. +	Westafrika
APOCYNACEAE:	
Acokanthera-Arten +	Ostafrika
Adenium-Arten +	Afrika

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Apocynum cannabinum L. +	N-Amerika
Nerium-Arten (Oleander)	Mittelmeergebiet, Zentralindien
Strophanthus-Arten +	Mittelafrika, Westafrika
Thevetia neriifolia Juss. (gelber Oleander)	Tropengebiete, Indien, S-Amerika, Afrika

ASCLEPIADACEAE:

Asclepias-Arten („Seidenpflanze", Schwalbenkraut)	USA, Mexiko, S-Afrika
Gomphocarpus-Arten +	Kapland, Asien
Xysmalobium undulatum R. BR. +	Südwestafrika
Calotropis procera R. BR. +	Indien, Afrika (Tropen)
Cryptostegia grandiflora R. BR. +	Madagaskar
Pachycarpus schinzianus N. E. BR. +	S-Afrika
Periploca graeca L. („Griechische Schlinge")	Mittelmeergebiet, Zentralasien

+ deutscher Name nicht gebräuchlich

Standartisierung

Das eigentliche Problem bei der Anwendung der herzwirksamen Glykoside liegt in ihrer geringen therapeutischen Breite, d. h., die optimale Wirkdosis und die toxische Dosis liegen sehr nahe beisammen. Eine genaue Beurteilung der Drogen hinsichtlich Gehalt und Zusammensetzung des Glykosidgemisches schien daher besonders wichtig.

Drogen enthalten in der Regel nicht einen einzigen Wirkstoff allein, vielmehr einen ganzen Wirkstoffkomplex. Wenn auch sämtlichen herzwirksamen Glykosiden — qualitativ gesehen — dieselbe spezifische Herzmuskelwirkung zukommt, so bestehen doch je nach Konstitution jeweils beträchtliche quantitative Unterschiede. Als erschwerender Umstand kommt noch dazu, daß die Zusammensetzung des Wirkstoffgemisches nicht konstant ist, sondern von vielen Faktoren abhängig ist wie Erntezeitpunkt, Trocknung der Droge, Standort der Pflanzen, Auftreten von chemischen Rassen und vieles mehr. Insgesamt ergibt sich die Wirkung der Gesamtdroge als eine Summe von ziemlich unübersichtlichen Einzelwirkungen. Damit sind gleichzeitig die Schwierigkeiten der Wertbestimmung aufgezeigt. Eine Standardisierung kann nun mit biologischen Methoden oder auf chemischem Weg ausgeführt werden:

Die biologische Wertbestimmungsmethode, vornehmlich die Ermittlung der Dosis letalis am Meerschweinchen, auch an der Katze, bildete über mehrere Jahrzehnte das Fundament der Herzglykosid-Analytik; selbst in modernen Arzneibüchern findet sie als offizinelle Methode noch Anwendung. Die jedoch begrenzte Aussagefähigkeit der biologischen Wertbestimmungsmethoden besteht darin, daß sie auf Ermittlung von Grenzdosen beruhen, die den Tod durch Herzstillstand bei Versuchstieren hervorrufen. Ein weiterer Mangel der biologischen Methoden liegt in der unterschiedlichen Reaktion der verschiedenen Arten von Versuchstieren sowie im unterschiedlichen Verhalten von krankem Mensch und Versuchstier.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Die größten Differenzen sind jedoch bei oraler Anwendung gegeben, wo die Wirkung zweier im Tierversuch gleichwertiger Präparate je nach Zusammensetzung des Wirkstoffgemisches ganz verschieden sein kann: So ist eine Probe von *Digitalis*-Blättern mit hohem Digitoxingehalt, das fast vollständig vom Magen-Darm-Trakt aus resorbiert wird, oral wesentlich stärker wirksam als ein Drogenmuster, das bevorzugt Stoffe der Gitoxingruppe enthält.

Eine Lösung dieses Problemes hat sich erst ergeben, als der Übergang von der Droge zum exakt dosierbaren Reinglykosid vollzogen war. Nun bestand vor allem für den Hersteller solcher Präparate die Notwendigkeit, genaueren Einblick nicht nur in den Glykosidgehalt, sondern auch in die Zusammensetzung des Wirkstoffgemisches, wie es in der Droge vorliegt, zu gewinnen, sodaß nun auch die Entwicklung der chemischen Wertbestimmung der Drogen einsetzte. Die Erfassung des Herzglykosidgehaltes basiert meist auf Farbreaktionen, die entweder das Aglykon oder die Zuckerkomponente erfassen.

So wie bei der biologischen Wertbestimmung kann sich die chemische Wertbestimmung nicht nur damit begnügen, den Gesamtgehalt (die Summe) der Glykoside zu erfassen, da weder Toxizität noch therapeutischer Effekt von der absoluten Gesamtkonzentration allein abhängen.

Die Entwicklung verschiedener Analysenmethoden (Papierchromatographie. Dünnschichtchromatographie, Säulenchromatographie sowie Photometrie) gestattet es heute, die mengenmäßig wichtigsten Glykoside einer Droge einzeln und genau zu bestimmen; dadurch ist auch eine Aussage über den zu erwartenden therapeutischen Effekt bzw. die zu erwartende Toxizität möglich.

Der Einsatz einer der jüngst entwickelten Analysenmethoden — der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) — erlaubt bereits eine Drogen-Gesamtanalyse in einem einzigen Arbeitsgang und stellt damit eine große Bereicherung der Herzglykosidanalytik dar. So kann mittels einer am Institut für Pharmakognosie der Universität Wien ausgearbeiteten HPLC-Methode von nur 1,5 g Maiglöckchenkraut in drei Stunden sowohl die Glykosidkonzentration wie auch die Zusammensetzung des Wirkstoffkomplexes bestimmt werden.

Hinsichtlich der Erfassung der Blutspiegelwerte als den in der Klinik und Pharmakologie interessantensten Größen bedarf es aber noch wesentlich empfindlicherer Verfahren, als man sie in der Drogenanalytik verwendet. Als höchstempfindliche Analysenmethoden mit realtiv guter Spezifität seien hier der Radioimmunoassay (RIA) und der Enzymimmunoassay (EIA) genannt. Mit diesen Methoden lassen sich Herzglykoside in einem Bereich von 100 pg (= 0,0000000001 g) noch nachweisen. Der RIA und EIA sind nicht nur äußerst empfindlich, sondern auch für Serienanalysen geeignet: bei Automatisierung kann ein Analytiker 2000 Analysen pro Woche durchführen, sodaß diese Methode in zunehmendem Maße auch in der klinischen Prüfung eine Rolle spielt.

G. Baumgarten, Die herzwirksamen Glykoside, Verlag Georg Thieme, Leipzig 1963

L. Rosenthaler, Farbreaktionen der Aglykone (und ihrer Glykoside) aus herzwirksamen Pflanzen, Pharmazie **15**, 405 (1960)

F. Kaiser, Chromatographische Analyse von Digitalis-Arten, Arch. Pharm. **299**, 263 (1966)

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

E. Verspohl, Radioimmunologische Bestimmung von herzwirksamen Glykosiden, Dissertation, Universität Düsseldorf (1973)

J. F. van der Vijgh, Analysis of Digoxin in Body Fluid, Pharm. Weekblad **113**, 585 (1978)

V. Ya. Davydov, A. V. Kiselev, I. V. Mironowa und Yu. M. Sapojnikov, Liquid Chromatography of Cardiac Glycodides, Chromatographie **11**, 591 (1978)

Ausblick

Trotz der Fülle neuer Ergebnisse und Erkenntnisse, die die Untersuchungen der Herzglykoside in den letzten Jahrzehnten brachten, hat die Herzglykosidforschung noch keinen Abschluß erreicht; gerade weil sie so intensiv betrieben wurde, sind stets neue Fragen und Probleme aufgetaucht, sodaß die herzwirksamen Glykoside ein Interessen- und Forschungsgebiet darstellen, das sowohl den Arzneipflanzenzüchter, den Biochemiker, Phytochemiker, Pharmazeuten, Pharmakologen und Toxikologen sowie den Kliniker und praktischen Arzt beschäftigt.

Für die Gewinnung der Wirkstoffe spielt die Qualität der Drogen eine entscheidende Rolle; ein Forschungsschwerpunkt liegt daher in der Selektion und Kultivierung von Pflanzen mit möglichst hohem Gehalt an den gewünschten Glykosiden.

Durch die stete Verbesserung der Herzglykosidanalytik werden neben den in der Hauptmenge vorliegenden Verbindungen immer neue Nebenglykoside aufgefunden, und es ist immer wieder überraschend, welche Vielfalt von strukturell unterschiedlichen Herzglykosiden in einer Pflanze vorkommen können.

Ein besonderes Gewicht der Herzglykosidforschung wird heute auch darauf gelegt, Einblick in die Biogenese der Wirkstoffe zu gewinnen, indem man nach und nach die an der Biosynthese beteiligten Enzyme kennen lernt.

Daneben wird aber auch die Chemie weiterhin alle Anstrengungen unternehmen, um durch Synthese und vor allem Partialsynthesen zu noch besseren Herzmitteln zu gelangen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Anschrift der Verfasserin:

Dr. B. Kopp
Pharmakognostisches Institut
der Universität

Währingerstraße 25
A-1090 Wien

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Kataloge des OÖ. Landesmuseums

Jahr/Year: 1980

Band/Volume: 0105

Autor(en)/Author(s): Kopp Brigitte

Artikel/Article: Herzwirksame Glykoside 181-192