

Zur Pharmakologie von Convallatoxol, zugleich ein Beitrag zur pharmakologischen Strukturanalyse von g-Strophanthin

Versucht man die gute klinische Wirksamkeit von g-Strophanthin auf Besonderheiten seiner chemischen Struktur zurückzuführen, kommen drei Faktoren in Frage: das zugrundeliegende Ouabagenin hat als einziges Genin fünf Hydroxylgruppen; in C₁₀-Stellung besitzt g-Strophanthin eine Carbinolgruppe, und als Zucker ist die L-Rhamnose substituiert. Mit der von uns ausgearbeiteten neuen Methode zum Nachweis qualitativer Wirkungsunterschiede von Digitaliskörpern¹⁻³ untersuchten wir zunächst den Einfluss der L-Rhamnose; wir prüften verschiedene Monoside desselben Genins: Cymarin mit der Cymarose, Helveticosid mit der Digitoxose und Convallatoxin mit der L-Rhamnose als Zucker⁴. Alle drei Glykoside besitzen als Genin das Strophanthidin. Bestimmt man am ungeschädigten Vorhof-Aurikelpräparat des Meerschweinchens äquieffektive Konzentrationen und mit diesen den positiv inotropen Effekt nach Schädigung der Herzen mit Chinin oder Ca-armer Tyrodelösung, so zeigt das Glykosid mit der L-Rhamnose (Convallatoxin) den stärksten positiv inotropen Effekt.

In einer zweiten Versuchsreihe prüften wir den Einfluss der unterschiedlichen Substitution an C₁₀. Wir verglichen den positiv inotropen Effekt von Periplogenin, Strophanthidin und Strophanthidol. Periplogenin hat eine Methyl-, Strophanthidin eine Aldehyd- und Strophanthidol eine Carbinolgruppe substituiert. Die übrige Konstitution der drei Genine ist identisch, es sind Trihydroxygenine mit Hydroxylgruppen in 3-, 5- und 14-Stellung. Wieder wurde eine gleich starke Schädigung mit Chinin und Ca-armen Tyrodelösung herbeigeführt. Das Genin mit der Carbinolgruppe an C₁₀, das Strophanthidol, war deutlich stärker positiv inotrop wirksam als Strophanthidin und Periplogenin.

In einer dritten Versuchsreihe war noch der Einfluss der Hydroxylgruppen zu untersuchen. Ouabagenin besitzt in 1-, 3-, 5-, 11α- und 14-Stellung je eine Hydroxylgruppe. Davon sind drei an den gleichen C-Atomen substituiert wie bei den Geninen der zweiten Versuchs-

Zunahme der Herzleistung (in %) nach Schädigung der Herzpräparate mit Chinin und Ca-armen Tyrodelösung (Abnahme der Herzleistung um etwa 75%)

	Convalla-toxin 1 · 10 ⁻⁷ g/ml	Convalla-toxol 8 · 10 ⁻⁸ g/ml	g-Strophanthin 2 · 10 ⁻⁷ g/ml
Schädigung mit Chinin	14%	27%	23%
Zahl der Versuche	18	10	19
Schädigung mit Ca-armen Tyrodelösung	41%	72%	51%
Zahl der Versuche	20	12	20

reihe (Periplogenin, Strophanthidin und Strophanthidol). Strukturell dem Ouabagenin am nächsten verwandt ist das Strophanthidol. Dem g-Strophanthin am nächsten steht das Strophanthidol-L-rhamnosid, das Convallatoxol, das sich vom g-Strophanthin nur durch das Fehlen der Hydroxylgruppen in 1- und 11α-Stellung unterscheidet. Überraschenderweise wurde dieses Glykosid – abgesehen von der Bestimmung der Infusionstoxizität – pharmakologisch noch nicht näher untersucht. Wir verglichen daher in einer vierten Versuchsreihe den positiv inotropen Effekt äquieffektiver Konzentrationen von Convallatoxin, Convallatoxol und g-Strophanthin nach Schädigung mit Chinin und Ca-armen Tyrodelösung. Die Ergebnisse sind in der Tabelle gegenübergestellt.

Ähnlich wie bei den Geninen war Convallatoxol mit einer Carbinolgruppe an C₁₀ deutlich stärker positiv inotrop wirksam als Convallatoxin mit einer Aldehydgruppe. Convallatoxol war in beiden Versuchsanordnungen, speziell nach Schädigung mit Ca-armen Tyrodelösung, aber auch dem g-Strophanthin deutlich überlegen, sodass aus diesen Befunden gefolgert werden darf, dass die beiden zusätzlichen Hydroxylgruppen des g-Strophanthins keinen wesentlichen Einfluss besitzen dürften. Diese Vermutung findet eine Parallele in den äquieffektiven Konzentrationen beider Glykoside an unserem isolierten Vorhofpräparat (Convallatoxol ist mehr als doppelt so stark wirksam wie g-Strophanthin) und in den Toxizitätswerten.

Durch die vorgelegten Ergebnisse lässt sich die klinische Sonderstellung des g-Strophanthins pharmakologisch begründen. Anderseits kann auf Grund des zum Teil noch günstigeren positiv inotropen Effektes von Convallatoxol eine starke klinische Wirkung dieses Glykosides erwartet werden⁵.

Summary. A report is given of the positive inotropic effects of genins and glycosides with one methyl or aldehyde or carbinol group in the C₁₀ atom of the steroid stage, and of the influence of the L-rhamnose compared with D-digitoxose and D-cymarose. A structure analysis of the ouabain and convallatoxin is derived from the differences in the degree of abolition of the acute cardiac damage in the experiments.

W. FÖRSTER

Pharmakologisches Institut der Medizinischen Akademie Magdeburg (DDR), 4. Januar 1963.

¹ W. FÖRSTER, Habilitationsschrift, Medizinische Akademie Magdeburg (1961).

² W. FÖRSTER, Exper. 17, 220, 308 (1961).

³ W. FÖRSTER, Acta biol. med. germ. 9, 341, 359 (1962).

⁴ W. FÖRSTER, Vortrag auf den Pharmakologischen Tagen in Hradec Kralové (1962), Acta biol. med. germ., im Druck.

⁵ Ich danke Herrn Prof. K. MEYER (Basel), Herrn Dr. F. SELECKÝ (Bratislava), Herrn Dr. G. BAUMGARTEN (Wernigerode) und Herrn Dr. K. H. SEGEL (Berlin-Buch) für die zur Verfügung gestellten Genine und Glykoside und Frau REIS, Fr. BRÜSHAFFER und Fr. WINTZER für ihre verständnisvolle Mitarbeit. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse erfolgt in der Acta biol. med. germ.

Blood Flow through the Parotid Gland of the Cat

The parotid gland of the cat shows a secretory activity, 'degeneration secretion', one to three days after post-ganglionic parasympathetic denervation¹. This secretion occurs in bursts and it is assumed to be due to an inter-

mittent release of acetylcholine from the degenerating nerve-endings. It is known that stimulation of the para-sympathetic nerve to the submaxillary gland² or the

¹ N. EMMELIN and B. C. R. STRÖMLAD, J. Physiol. 143, 506 (1958).

² R. HEIDENHAIN, Arch. ges. Physiol. 5, 309 (1872).