

stärker ansteigende Genuß von reinstem Zucker. Auch bei einer sonst ausreichenden Kost kann bei Tieren Beriberi erzeugt werden, wenn man diese Kost anreichert durch große Mengen von reinem Zucker. Daß solche Zusammenhänge auch für den Menschen Geltung haben, davon haben wir uns überzeugen können durch die Beobachtung eines Kranken, der durch Zufuhr ungewöhnlich großer Mengen von Zucker das typische Krankheitsbild der Beriberi bei sich erzeugte.

Vitaminmangel ist aber nicht nur eine Gefahr für diejenigen, die sich unzureichend ernähren, es muß vielmehr auch mit der Möglichkeit einer Genschädigung gerechnet werden. Es ist festgestellt worden, daß in der Descendenz solcher Tiere, die ungenügend B₁ bekommen hatten, Mutationen auftreten. Besonders häufig ist kongenitaler Pylorusverschluß gefunden worden. Ich glaube, diese Warnungen müssen unter allen Umständen beachtet werden. Dann die Frage des zunehmenden Gebißverfalles! Im Hinblick auf die wichtige Rolle, die dem Vitamin D für die Knochenbildung zukommt, bringt man dieses Vitamin mit der Zahnentwicklung in Zusammenhang; das schlechte Gebiß der rachitischen Kinder ist ja schon seit langer Zeit etwas Geläufiges. Von dem Zahnkliniker Euler in Breslau konnte aber gezeigt werden, daß auch das Vitamin C eine wichtige Rolle bei der Gesunderhaltung der Zähne spielt, und neuerdings wurde das Auftreten von Caries als Vitamin-B₁-Mangelercheinung erkannt. Auf Grund dieser neuen Einblicke in die engen Beziehungen der Vitamine zum Stoffwechsel der Zähne, zu ihrem Aufbau und zu ihrer Erhaltung, habe ich mir die Vorstellung gebildet, daß die Zähne ein ungeheuer feines Reagens auf Vitaminschäden aller Art sind. Selbstverständlich darf man gerade bei der Zahnentwicklung die Erbfaktoren nicht vernachlässigen: eine Mutter, die den Ehrgeiz hat, recht gesunde Kinder zu bekommen, wird schon während der Gravidität darauf bedacht sein, sich

ganz besonders vitaminreich zu ernähren. Setzt bei einem an sich guten Gebiß ganz plötzlich ein rascher Gebißverfall ein, wird man in der Regel Fehler in der Ernährung als die Ursache aufdecken können. Nicht selten gestaltet sich gerade bei Kranken die Ernährung äußerst einseitig, während sie doch bei dem gesteigerten Verbrauch besonders vitaminreich sein sollte.

Man hat gerade in den letzten Monaten in der angelsächsischen Literatur die Forderung ausgesprochen, daß es an der Zeit wäre, nun endlich die praktische Konsequenz aus den Erkenntnissen der wissenschaftlichen Forschung zu ziehen und zu erwägen, in welcher Weise die Ernährung praktisch und doch wirksam umgestellt werden könnte.

In den letzten hundert Jahren haben sich tatsächlich in unserer Ernährung große Wandlungen vollzogen. Die Notwendigkeit, Lebensmittel in gut haltbarem Zustande zur Verfügung des Verbrauchers zu halten, führte dazu, daß vielfach die Nahrungsmittel aus ihrem natürlichen Zusammenhänge gerissen wurden, so daß man dem Menschen statt Nahrungsmittel Nahrungsstoffe anbot, während doch die ursprüngliche natürliche Nahrung aus pflanzlichen und tierischen Geweben besteht. Dies alles geschah, ohne daß man sich Rechenschaft darüber gab, daß man die Erfordernisse einer ausreichenden Ernährung gar nicht genügend kannte.

Hier zeigte die Wissenschaft, daß es nicht ausreicht, eine Nahrung lediglich nach ihrem Calorienwert zu beurteilen, daß vielmehr in dem Ruf „Zurück zur Natur“ ein richtiger Kern steckt. Die Wichtigkeit einer richtigen Ernährung für die Gesunderhaltung eines Volkes ist heute ganz unbestritten. Wenn die glückliche Zusammenarbeit zwischen klinischer Medizin und Chemie, die auf dem Vitamingebiet bisher zu so erfreulichen Erfolgen geführt hat, weiter bestehen bleibt, so brauchen wir uns um die Lösung dieser Frage keine Sorgen zu machen.

[A. 137.]

Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Mutterkornforschung*)

Von Dr. W. KÜSSNER, Darmstadt

Eingeg. 9. Juli 1936

Das Mutterkorn hat die pharmazeutische Forschung länger und eindringlicher beschäftigt als die meisten anderen Drogen. Seit Anfang des vorigen Jahrhunderts wird in den Laboratorien der Apotheken und später der pharmazeutisch-chemischen Fabriken an der Isolierung der medizinisch wertvollen Inhaltsstoffe des Mutterkorns gearbeitet, ohne bisher zu einem Abschluß gelangt zu sein. Die Ergebnisse der letzten Jahre haben jedoch die Mutterkornforschung ein gutes Stück vorwärtsgebracht, so daß es jetzt angebracht erscheint, hierüber einen zusammenfassenden Bericht zu geben.

Die botanische Entdeckung der Stammpflanze des Mutterkorns, des Mutterkornpilzes, fand 1853 durch Tulasne (1) statt. Das Mutterkorn ist die Dauerform des auf dem Roggen lebenden Pilzes *Claviceps purpurea*. In dieser Form fällt der Pilz zur Reifezeit vom Roggen ab, bleibt den Winter über auf dem Erdboden liegen und überdauert so die Zeit von einer Vegetationsperiode seiner Wirtspflanze zur anderen. Im Frühsommer wachsen aus

dieser Dauerform Pilzfruchtkörper hervor. Die in den Fruchtkörpern erzeugten Askosporen werden durch Luftbewegung verbreitet und infizieren die Roggenblüten. Nach einer Periode der weiteren Vermehrung durch Conidien, welche von Insekten übertragen werden, wächst der Pilz in der Roggenähre wieder zu diesen zapfenförmigen, schwärzlichen Gebilden aus, welche wegen ihrer arzneilichen Verwendung in der Geburtshilfe Mutterkorn genannt werden. In Deutschland ist der Mutterkornpilz durch die hochentwickelte Landwirtschaft stark zurückgedrängt worden, so daß wir unseren Bedarf an dieser Droge aus Spanien und Portugal oder aus dem Südosten Europas, Ungarn, Polen und Rußland, decken müssen.

Die arzneiliche Verwendung des Mutterkorns ist auf seinen volkstümlichen Gebrauch durch die Hebammen zurückzuführen, welche das Mutterkorn seit altersher als Mittel zur Beschleunigung der Geburt und zur Blutstillung nach der Geburt benutzten. Allerdings ging dem Mutterkorn ein schlechter Ruf voraus. Die durch mutterkornhaltiges Getreide verursachten Massenvergiftungen des Mittelalters, denen Zehntausende von Menschen zum Opfer fielen, ließen es als gefährliches Gift erscheinen, und die Ungleichmäßigkeit seiner Wirkungsstärke hinderte die

*) Vorgetragen in der Fachgruppe für Medizinische und Pharmazeutische Chemie auf der 49. Hauptversammlung des V. D. Ch. in München am 9. Juli 1936.

sichere und unschädliche arzneiliche Anwendung. Die Ärzte haben sich daher anfangs sehr gesträubt, Mutterkorn zu verwenden. Erst um 1800 vollzog sich die Einführung des Mutterkorns in den offiziellen Arzneischatz.

Damit begann auch seine chemische Erforschung. Die erste wissenschaftliche Arbeit hierüber wurde 1816 von *Vauquelin* (2) veröffentlicht (sie hieß: „Untersuchung des Mutterkorns vom Bois de Boulogne“). Jedoch wurde weder bei dieser Untersuchung noch bei den zahlreichen Untersuchungen der 6 folgenden Jahrzehnte ein chemisch einheitlicher Wirkstoff des Mutterkorns aufgefunden. Die Zeit, in der die überwiegende Mehrzahl der pharmazeutisch wichtigen Alkaloide entdeckt wurde, brachte auf dem Gebiete der Mutterkornforschung keine Erfolge. Im Jahre 1875 wurde das erste kristallisierte Mutterkornalkaloid, das Ergotin, von dem französischen Apotheker *Charles Tanret* (3) isoliert. Die praktische Bedeutung dieser Entdeckung blieb in weiteren Kreisen merkwürdigerweise lange Zeit unerkannt. Um die Jahrhundertwende war man sich noch nicht einmal im klaren darüber, ob die Wirkstoffe des Mutterkorns Säuren- oder Basennatur haben, und die damaligen Fachgenossen standen vor der schwierigen Entscheidung zwischen der Sklerotinsäure, der Sphacelinsäure, dem Sphacelotoxin und den Basen Ecobolin, Cornutin und ähnlichen chemisch uneinheitlichen Substanzen. Erst 1906, 90 Jahre nach der ersten Untersuchung des Mutterkorns durch *Vauquelin*, begann ein neuer erfolgreicher Abschnitt der Mutterkornforschung. In diesem Jahre isolierten *Barger* und *Carr* (4) das Ergotoxin, *Kraft* (5) wandelte Ergotin in Hydroergotin um, welches mit Ergotoxin identisch ist, und *Dale* machte seine grundlegenden pharmakologischen Untersuchungen. Das Mutterkorn wurde in die Reihe der Alkaloiddrogen gerückt und der Begriff des „Spezifischen Mutterkornalkaloids“ wurde chemisch und pharmakologisch geprägt. Die Entdeckung eines weiteren gleichartigen Alkaloidpaares durch *Stoll* (6) im Jahre 1918, des Ergotamins und des Ergotaminins, war der nächste wichtige Fortschritt in dieser Richtung. Das Ergotamin fand in seiner Handelsform, dem Gynergen, auch in medizinischer Hinsicht Anerkennung und Verbreitung. Diese Entwicklung führte zu der mehr oder weniger ausgeprägten Einstellung, daß den „spezifischen Alkaloiden“ gegenüber die evtl. sonst vorhandenen Wirkstoffe unwesentlich seien. Der Wert des Mutterkorns und seiner Präparate wurde nach dem Gehalt an „spezifischen Alkaloiden“ beurteilt. Es entstanden diesbezgl. Analysenmethoden, welche ihren Einzug in die amtlichen Arzneibücher hielten. Die Auffindung von weiteren zu dieser Gruppe gehörigen Alkaloiden, Pseudoergotin 1931 durch *Smith* und *Timmis* (7), Sensibamin 1931 durch die Firma *Chinoin* und *Wolf* (8) und Ergoclain 1934 durch *Küssner* (9) konnte diese Einstellung nur fördern. Jedoch ergaben sich aus den gründlichen medizinischen Durchprüfungen dieser Alkaloide Fragestellungen, welche im vorigen Jahre zur Entdeckung eines neuartigen wichtigen Alkaloids, des Ergometrins, durch *Dudley* und *Moir* (10) führten. Durch die Entdeckung des Ergometrins ist eine Revision der bisherigen Einstellung notwendig geworden.

Die uteruswirksamen Inhaltsstoffe des Mutterkorns lassen sich nach dem jetzigen Stande der Forschung in 3 Gruppen einreihen:

1. die Alkaloide der Ergotoxingruppe oder sympathicolytischen Alkaloide,
2. die biogenen Amine,
3. die Alkaloide der Ergometringruppe oder oxytocischen Alkaloide.

Die **Ergotoxingruppe** umfaßte Anfang 1936 die 7 bereits genannten Alkaloide:

Ergotin — $C_{36}H_{39}N_5O_5$	1875	<i>Tanret</i>
Ergotoxin — $C_{36}H_{41}N_5O_6$	1906	<i>Barger</i> u. <i>Carr</i>
Ergotamin — $C_{33}H_{35}N_5O_5$	1918	<i>Stoll</i>
Ergotaminin — $C_{33}H_{35}N_5O_6$	1920	<i>Stoll</i>
Pseudo-Ergotin — $C_{36}H_{41}N_5O_6$..	1931	<i>Smith</i> u. <i>Timmis</i>
Sensibamin	1931	<i>Chinoin A. G.</i> u. <i>Wolf</i>
Ergoclain — $C_{31}H_{39}N_5O_6$	1934	<i>Küssner</i>

Ergotin, Ergotoxin und Ergotamin, Ergotaminin gehören bereits zu den bekannten Alkaloiden. Ergotin und Ergotamin drehen die Ebene des polarisierten Lichtes in chloroformischer Lösung stark rechts, sie bilden keine Salze, sie sind in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich und sind an sich physiologisch nur schwach wirksam, wohl infolge ihrer vollkommenen Wasserunlöslichkeit. Die Alkaloide Ergotoxin und Ergotamin drehen in chloroformischer Lösung links, sie sind in vielen Lösungsmitteln leicht löslich und bilden Salze, welche physiologisch stark wirksam sind. Die physiologisch schwach wirksamen Alkaloide Ergotin und Ergotaminin können leicht in die stark wirksamen Alkaloide Ergotoxin und Ergotamin übergeführt werden, z. B. durch Behandlung mit alkoholischer Phosphorsäure oder mit Milchsäure. Wie diese Umwandlung, auch in umgekehrter Richtung, bewirkt werden kann, hat der schweizerische Apotheker *Kraft* für das Paar Ergotin—Ergotoxin bereits vor 30 Jahren beschrieben. Die chemischen Zusammenhänge dieser Umwandlung sind bis heute leider ungeklärt geblieben.

Das Pseudo-Ergotin ist 1931 von *Smith* und *Timmis* im Handelsergotin aufgefunden worden. Es ist, wie schon durch den Namen ausgedrückt wird, in seinen chemischen Eigenschaften dem Ergotin sehr ähnlich und kann durch Behandlung mit alkoholischer Phosphorsäure ebenfalls in Ergotoxinphosphat übergeführt werden. Die beiden physiologisch stark wirksamen Alkaloide Sensibamin und Ergoclain sind noch weniger bekannt, und ihre chemischen Untersuchungen sind noch nicht völlig abgeschlossen.

Ende 1931 wurde von der ungarischen Firma *Chinoin A.-G.* ein Verfahren zur Herstellung eines neuen Mutterkornalkaloids, des Sensibamins, patentamtlich angemeldet; zunächst in Ungarn, später auch in anderen Ländern. Das Verfahren ist darauf begründet, daß die Extraktion und die Umlösung dieses Alkaloids unter Ausschluß von nicht indifferenten, organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aceton und Äther, unter Verwendung von indifferenten organischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Chloroform und Dichloräthylen stattfindet. Eine charakteristische Eigenschaft des neuen Alkaloids soll seine große Empfindlichkeit gegen manche organische Lösungsmittel sein, durch welche es sehr bald nach seiner Lösung in einen in dem betr. Lösungsmittel unlöslichen Stoff umgewandelt werden soll. Leider haben die Erfinder m. W. nichts über dieses Umwandlungsprodukt berichtet und haben auch keine Elementaranalyse des Sensibamins mitgeteilt. Von anderer Seite, von Prof. *Stoll* (11), ist das Sensibamin später untersucht worden. *Stoll* hat festgestellt, daß ihm die Formel $C_{33}H_{35}O_6N_5$, also die des Ergotamins und des Ergotaminins zukommt: „und zwar aus dem Grunde, weil es eine Molekülverbindung der beiden Alkaloide darstellt“. Nach Angaben von *Stoll* genügt schon das Auflösen des Sensibamins in Aceton oder Alkohol, um es in seine beiden Komponenten Ergotamin und Ergotaminin zu spalten. Demnach wäre Sensibamin eine leicht zerlegbare Verbindung von Ergotamin mit Ergotaminin. Da die im

Sensibamin-Patent angegebene Arbeitsweise tatsächlich sehr schonend ist, so ist anzunehmen, daß die Alkaloide Ergotamin und Ergotaminin in Form dieser Molekülverbindung ursprünglich in der Droge vorhanden sind.

1933 fiel mir bei den Versuchen zur Entwicklung eines technisch gut durchführbaren Verfahrens zur Herstellung von Mutterkornalkaloiden, welche dann zum D. R. P. 606778 geführt haben, ein Alkaloid in die Hände, welches bezl. Drehung und Schmelzpunkt dem Sensibamin ähnlich ist, welches jedoch aus jenen Lösungsmitteln, durch die eine Zersetzung des Sensibamins stattfindet, öfters umkristallisiert werden kann, ohne seine Eigenschaften, wie Löslichkeit, Schmelzpunkt und Drehung, zu ändern. Als Mittel zum Umlösen eignet sich besonders Äthanol, woraus es sich in großen charakteristischen Kristallen abscheidet. Über die Darstellungsmethode und die Eigenschaften dieses Alkaloides, welches Ergoclovin genannt wurde, ist 1934 ausführlich berichtet worden; auf Grund der Analysenergebnisse wurde die Formel $C_{31}H_{39}O_6N_5$ vorgeschlagen. Aus sauren, wäßrigen Lösungen scheidet sich das Ergoclovin auf Zusatz von Carbonatalkalien wieder unverändert ab. Eine Bildung von kristallisierten Salzen findet jedoch beim Ergoclovin nicht statt. Nach meinen Untersuchungen liegt die Erklärung hierfür darin, daß das Ergoclovin eine Verbindung von 2 Alkaloiden ist. Durch mehrmalige Anwendung eines Trennungsvorgangs, welches ich im Merckschen Jahresbericht von 1933 beschrieben habe, oder durch wiederholte Anwendung der von Stoll auf diesem Gebiet zuerst benutzten chromatographischen Adsorptionsanalyse läßt sich das Ergoclovin allmählich aufspalten. Die beiden Komponenten sind 2 bisher unbekannte Alkaloide, welche in gleichem Verhältnis zueinander zu stehen scheinen, wie Ergotin in Ergotoxin bzw. wie Ergotamin in Ergotaminin. Das ergotinähnliche Alkaloid, für welches ich den Namen Ergoclovin vorschlagen möchte, hat in chloroformischer Lösung die optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +410^\circ$, es schmilzt bei 196° und hat die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Ergoclovin, die Formel $C_{31}H_{41}O_6N_5$ paßt allerdings noch besser zu den Analysenergebnissen als $C_{31}H_{39}O_6N_5$ ¹⁾. Das Ergoclovinin läßt sich durch Kochen mit alkoholischen Säuren in die 2. ergotoxinähnliche Komponente überführen. Diese konnte bisher nur in Form des Phosphates kristallisiert erhalten werden. Die dazugehörige amorphe Base hat die optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -149^\circ$ in $CHCl_3$. Über die Isolation eines weiteren Alkaloidpaares, des Ergosins und des Ergosinins, haben Smith und Timmis (12) vor etwa einem Monat berichtet. Beide Alkaloide

haben die phenolischen Eigenschaften, den Schmelzpunkt 228° und die Zusammensetzung $C_{30}H_{38}O_6N_5$ gemeinsam, sie unterscheiden sich lediglich in ihrer optischen Drehung. Ergosinin dreht in chloroformischer Lösung stark rechts, Ergosin dagegen links. Die Forschung ist auf diesem Gebiete noch nicht abgeschlossen.

Der Gehalt des Mutterkorns an sympathicolytischen Alkaloiden ist außerordentlich schwankend. Sie chemisch-analytisch zu erfassen, gelingt leicht infolge der großen Wasserunlöslichkeit ihrer Basen. Ich fand nach einem Untersuchungsverfahren (13) in russischem Mutterkorn 0,005—0,048%, im Durchschnitt von 16 Drogen verschiedener Herkunft 0,023%; spanisches Mutterkorn enthielt 0,058—0,108%, im Durchschnitt von 16 Drogen verschiedener Herkunft 0,081% sympathicolytische Gesamtalkaloide. Die Zusammensetzung der sympathicolytischen Gesamtalkaloide hinsichtlich ihres Gehaltes an den einzelnen Alkaloiden ist auch wieder nach Standort, Witterungsverhältnissen und Pilzrasse verschieden, so daß Mutterkorn für den Alkaloidchemiker ein besonders schwieriger Rohstoff ist.

Für den Pharmakologen und Kliniker ist diese schwankende Zusammensetzung der sympathicolytischen Gesamtalkaloide von geringerer Bedeutung. Die 4 wirksamen Alkaloide Ergotoxin, Ergotamin, Sensibamin und Ergoclovin sind nach zahlreichen pharmakologischen und klinischen Untersuchungen in ihrer physiologischen Wirksamkeit kaum zu unterscheiden, und auch die beiden sog. „unwirksamen“ Alkaloide, Ergotin und Ergotaminin, können durch eine einfache Säurebehandlung aktiviert werden. Zum pharmakologischen Nachweis der sympathicolytischen Alkaloide wird überwiegend die Methode von Broom und Clark benutzt, welche auf der von Dale entdeckten vasomotorischen Umkehrreaktion beruht. Ein mit sympathicolytischen Mutterkornalkaloiden vorbehandelter, isolierter Kaninchenuterus reagiert auf Adrenalin nicht mehr wie normalerweise mit einer Kontraktion, sondern mit einer Erschlaffung. Mit Hilfe geeigneter Registriervorrichtungen läßt sich diese Reaktion quantitativ auswerten. Eine andere, besonders in U. S. A. angewandte Methode zum Nachweis der sympathicolytischen Mutterkornalkaloide ist der Hahnenkammtest. Infolge von Gefäßkontraktionen treten bei Verabfolgung dieser Alkaloide Ernährungsstörungen in gewissen Gewebeteilen auf, welche bis zum völligen Absterben gehen können. Diese als Gangrän bekannte Wirkung läßt sich an dem blutgefäßreichen Hahnenkamm besonders deutlich feststellen.

Der klinische Wert der sympathicolytischen Alkaloide liegt hauptsächlich in ihrer Wirkung auf den Uterus, die sich in einer starken und langanhaltenden Tonussteigerung äußert, ferner in ihren sympathicusdämpfenden Eigenschaften. Sie sind ein wertvolles Mittel des Arztes in der Geburtshilfe, um in der Nachgeburtsperiode die Blutung aus dem atonischen Uterus zu verhindern, ebenso bei künstlichem Abortus oder bei Kaiserschnitt, in der Gynäkologie, um Blutungen verschiedener Art zu stillen. Die sympathicusdämpfende Wirkung dieser Alkaloide wird zur Herabsetzung eines krankhaft gesteigerten Sympathicotonus benutzt, z. B. bei Basedowscher Krankheit. Der Anwendung in dieser Richtung sind allerdings durch die damit verbundene Gangränwirkung Grenzen gesetzt. Die Alkaloide der Ergotoxingruppe haben nur eine geringe therapeutische Breite, die medizinische Gabe beträgt im Durchschnitt 0,5 mg.

Die 2. Gruppe der Mutterkornwirkstoffe umfaßt die **biogenen Amine**, Stoffe, die als Produkte der Eiweiß-

¹⁾ Um die Vermutung, daß Ergoclovin mit Sensibamin identisch sei und sich in Ergotamin und Ergotaminin zerlegen ließe, zu zerstreuen, möchte ich hier noch die Analysenwerte für Ergoclovin und Ergoclovinin hinzufügen:

Ergoclovin (Ausgangsmaterial für die Spaltung)			Ergoclovinin		
C	H	N	C	H	N
Gef. 64,42	6,88	12,14	Gef. 64,01	7,23	11,93
64,50	7,14		64,09	7,08	12,15
Ber. 64,47	6,76	12,13	64,14	7,21	11,97
			64,07	7,29	
für $C_{31}H_{39}O_6N_5$			Ber. 64,25	7,08	12,09
			für $C_{31}H_{41}O_6N_5$		
Ergotamin bzw. Ergotaminin hat die Zusammensetzung $C_{33}H_{35}N_5O_6$, wofür sich berechnet					
C	H	N			
68,16	6,02	12,05			

spaltung bekannt und weitverbreitet sind:

Histidin	Histamin	Cholin
Tyrosin	Tyramin	Acetylcholin
	Isoamylamin	
	Trimethylamin	
	Putrescin	
	Cadaverin	
	Agmatin	

Ob diese Stoffe schon ursprünglich im Mutterkorn vorhanden sind, oder ob sie erst während der Lagerung durch bakterielle Zersetzung der eiweißreichen Droge entstehen, ist fraglich. (Tyramin und Histamin, die beiden wichtigsten Vertreter dieser Gruppe, wurden 1907 bzw. 1910 von *Barger* und *Dale* (18) im Mutterkorn festgestellt.) In chemisch-analytischer Hinsicht bleiben diese Amine bei den vorliegenden Verdünnungen praktisch unkontrollierbar. Pharmakologisch sind sie durch ihre starke Kontraktionswirkung auf den isolierten Uterus oder Dünndarm, welche im Gegensatz zu derjenigen der sympathicolytischen Alkaloide sehr flüchtig ist, nachweisbar.

Der medizinische Wert der biogenen Amine als Mutterkornwirkstoffe ist fraglich. Bei peroraler Verabreichung sind Tyramin, Histamin und Tyrosin wirkungslos, wie *Moir* (14) durch eingehende Versuche erneut bestätigen konnte, nur bei parenteraler Anwendung zeigen sie eine starke, aber flüchtige Wirkung auf den puerperalen Uterus, mit welcher jedoch eine bedenkliche Nebenwirkung auf den Blutdruck verbunden ist. Vermutlich ist früher bei der pharmakologischen und klinischen Auswertung mancher Mutterkornpräparate den biogenen Aminen irrtümlicherweise eine Wirkung zugeschrieben worden, die von den damals noch unbekannten oxytoxischen Alkaloiden ausging.

Mit diesen beiden Wirkstoffgruppen, der Ergotoxingruppe und den biogenen Aminen, glaubte man bis vor garnicht langer Zeit die gesamte Mutterkornwirkung erklären zu können. Die Standardisierungskommission des Völkerbundes faßte 1928 auf ihrer 3. Konferenz zu Frankfurt a. M. folgende Entschliebung: „Die neuesten klinischen Erfahrungen haben gezeigt, daß die spezifischen Alkaloide (Ergotoxin, Ergotamin) die wirksamen Prinzipien des Mutterkorns in seiner Wirkung auf den Uterus sind, und daß das Histamin die Wirkung derselben beschleunigen kann. Die Kommission wiederholt daher nochmals die Vorschläge, die sie auf der Edinburgher Konferenz gemacht hat, wonach zur Eichung von Mutterkornpräparaten eine Methode verwendet werden soll, welche den Gehalt an diesen spezifischen Alkaloiden bestimmt. Hierzu eignet sich die Methode von *Broom* und *Clark*, welche sich des isolierten Kaninchenuterus bedienen.“

Es erregte daher großes Aufsehen, als der englische Gynäkologe *Chassar Moir* (14) von einer Mutterkornwirkung berichtete, welche weder durch die Alkaloide der Ergotoxingruppe noch durch die biogenen Amine hervorgerufen werden konnte. (Die diesbezgl. im Brit. med. J. 1932 veröffentlichte Arbeit trug den Titel: „Die Wirkung von Mutterkornpräparaten auf den puerperalen Uterus. Eine klinische Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung eines bis jetzt noch nicht identifizierten Bestandteiles des Mutterkorns.“) *Moir* prüfte verschiedene Fraktionen von Mutterkornextrakten an seinen Wöchnerinnen, indem er am 7. Tage des Puerperiums in den Uterus einen Gummiballon führte, welcher mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung stand, dessen Schwimmer die Veränderung des intrauterinen Druckes auf einem Kymographion verzeichnete. Nach seinen Untersuchungen ist im Mutterkorn ein Stoff vorhanden, welcher bei peroraler Verabreichung sehr schnell starke Kontraktionen des puerperalen Uterus erzeugt. Dieser Stoff hielt zunächst als *Moirscher* Stoff

seinen Einzug in die Mutterkornliteratur. Die Arbeiten zur Isolierung dieses Stoffes wurden an verschiedenen Stellen aufgenommen und führten zur Entdeckung von 4 Alkaloiden: Ergometrin (10), Ergotocin (15), Ergobasin (16) und Ergostetrin (17), den Alkaloiden der **Ergometringruppe**. Die zeitliche Reihenfolge der diesbezgl. Veröffentlichungen, soweit sie sich auf chemisch definierte, kristallinisch vorliegende Stoffe beziehen, ist folgende:

Ergometrin	<i>Dudley u. Moir</i>	16. März 1935
Ergotocin	<i>Karash u. Legault</i>	19. April 1935
Ergobasin	<i>Stoll u. Burckhardt</i>	13. Mai 1935
Ergostetrin	<i>Thompson</i>	28. Juni 1935

Um einer drohenden Verwirrung vorzubeugen, traten die betr. Autoren auf Veranlassung von *Sir Henry Dale* in einen Austausch und Vergleich ihrer Substanzen. Diese Untersuchungen wurden von *Karash*, *King*, *Stoll* und *Thompson* (19) durchgeführt, wobei *King* an Stelle des verstorbenen *H. W. Dudley* mitwirkte, und ergaben die Identität dieser 4 Alkaloide. Die Entscheidung über die Priorität der Entdeckung wurde von den Autoren der Fachwelt überlassen.

Diese Entscheidung ist nicht ganz leicht. *Thompson* hat die Alkaloidnatur des *Moirschen* Stoffes schon ein Jahr vor der Entdeckung des Ergometrins erkannt (20), er hat damals bereits oxytocisch hochwirksame Konzentrate in der Hand gehabt, aber anscheinend nur in amorpher Form. Diejenigen, die als erste die Beschreibung eines kristallinen Stoffes mit *Moirscher* Wirkung gegeben haben, sind *Dudley* u. *Moir* gewesen. Leider haben sie in ihrer ersten Veröffentlichung, ebenso wie *Karash* u. *Legault*, irrtümliche Angaben über die optische Drehung und die Zusammensetzung des Alkaloides gemacht. Die Veröffentlichung von *Stoll* u. *Burckhardt* zeichnet sich dadurch aus, daß in ihr das Alkaloid gründlich beschrieben ist, und daß sie als erste die bisher gültig gebliebene Formel dieses Alkaloids enthält. Ohne dem Urteil der Fachwelt vorgreifen zu wollen, möchte ich hierzu sagen, daß nach meiner Ansicht der erwähnte Irrtum in der vorläufigen Veröffentlichung von *Dudley* u. *Moir* zu entschuldigen ist und diesen Autoren die Priorität zuzuerkennen ist, zumal wir *Moir* die Anregung zu dieser Entdeckung überhaupt verdanken.

Dem Ergometrin kommt die Formel $C_{19}H_{23}O_2N_3$ zu (sein Mol.-Gew. beträgt also nur 325 gegenüber dem Mol.-Gew. des Ergotoxins von 611). Gegenüber den Alkaloiden der Ergotoxingruppe zeichnet sich das Ergometrin durch seine größere Löslichkeit in Wasser und seine geringere Löslichkeit in Chloroform aus. Ergometrin bildet leicht kristalline, wasserlösliche Salze und gibt die für alle Mutterkornalkaloide charakteristischen Farbreaktionen nach *Keller-Fromme* und nach *van Urk-Smith*.

Die Herstellung des Ergometrins stößt auf keine besonderen Schwierigkeiten. (Die große Oxydationsempfindlichkeit des sympathicolytischen Alkaloids besitzt das Ergometrin zwar ebenfalls, dafür aber eine ausgesprochene Kristallisationsfreudigkeit. *Moir* und *Dudley* haben das Mutterkorn mit ammoniakalischem Alkohol extrahiert und aus der sauren wäßrigen Lösung dieses Extraktes das Ergometrin nach Abtrennung der Ergotoxingruppe mit Chloroform extrahiert, woraus es sich beim Einengen kristallinisch abscheidet.) Der Gehalt des Mutterkorns an Ergometrin ist allerdings gering, er beträgt ungefähr $\frac{1}{10}$ des Gehaltes an sympathicolytischen Alkaloiden, also 5–10 mg in 100 g Mutterkorn. Es gibt aber auch Mutterkornsorten, welche überhaupt kein Ergometrin enthalten.

Smith und *Timmis* (21) haben bei Herstellung des Ergometrins ein weiteres neues Alkaloid isoliert, das Ergometrinin, welches ein Isomeres des Ergometrins ist und in dasselbe übergeführt werden kann. Die physiologische

Wirksamkeit ist nach Untersuchung von *Raymond-Hamet* (22) wesentlich geringer als diejenige des Ergometrins.

Zum pharmakologischen Nachweis des Ergometrins ist die vorher erwähnte Methode von *Broom* und *Clark* ungeeignet, da das Ergometrin die kontraktionsanregende Wirkung des Adrenalins nicht im hemmenden Sinne beeinflusst. Geeignet hierzu ist der puerperale Uterus in situ. Im pharmakologischen Laboratorium der Firma E. Merck (23) wurden Versuche an puerperalen Hunden, Katzen und Meerschweinchen mit Hilfe der Ballonsondenmethode angestellt, welche die gleichen Versuchsbedingungen schafft, unter denen auch *Moir* an Menschen gearbeitet hat. Z. B. wird in den puerperalen Uterus einer narkotisierten Katze, die vor 2 Tagen geworfen hat, eine mit einem Gummiballon versehene Sonde von außen eingeführt. Die Sonde ist durch ein Wassermanometer mit dem Schreibhebel verbunden, welcher die Bewegung der Gebärmutter am Kymographion aufzeichnet. Die Beobachtung *Moirs* bezgl. der Dauer des Wirkungseintrittes wurde hierbei auch für Tiere gültig befunden. Fast unmittelbar nach Einverleibung von Ergometrin in den Dünndarm treten die charakteristischen wehenartigen Zusammenziehungen des Uterus ohne Dauerkontraktionen auf. Das Ergometrin besitzt gegenüber den Alkaloiden der Ergotoxingruppe eine wesentlich geringere Giftigkeit bei doppelter Wirksamkeit und damit eine größere therapeutische Breite.

Die bisher erschienenen Berichte über die klinische Verwendung lauten sehr günstig: „Ergometrin verbindet die in der Geburtshilfe wichtigen, wertvollen Eigenschaften der früher bekannten Mutterkornalkaloide mit anderen wertvollen Eigenschaften, an denen es den letzteren fehlt, nämlich rasche Wirkung bei peroraler Verabreichung oder Injektion, vollständige Abwesenheit von augenblicklichen Vergiftungserscheinungen, wie Kopfschmerzen, Depressionen und Übelkeit und fast vollständige Abwesenheit von gangrän-erzeugenden Eigenschaften.“ In medizinischer Hinsicht kommt also dem Ergometrin in der Geburtshilfe und in der Gynäkologie die gleiche Verwendung zu wie den Alkaloiden der Ergotoxingruppe, allerdings mit dem sehr wesentlichen Unterschied, daß es weniger giftig ist als diese, daß es wohl wegen seiner geringeren Molekülgröße wesentlich rascher resorbiert wird, und daß es keine Gangrängefahr in sich birgt. (Die sympathicusdämpfenden Eigenschaften der Ergotoxinalkaloide fehlen dem Ergometrin, so daß es in dieser Hinsicht keine Verwendung finden kann.) Die medizinische Gabe des Ergometrins beträgt durchschnittlich $\frac{1}{4}$ mg. Wieweit das Ergometrin als wehenförderndes Mittel die Hypophysenhinterlappenpräparate zu ersetzen vermag, muß durch weitere klinische Beobachtungen noch geklärt werden. Diese Versuche knüpfen an die alte Verwendung des Mutterkorns als „pulvis parturiens“ an. Das Ergometrin ist in Deutschland seit April d. J. im Handel (Ergometrin „Merck“).

Mit der Entdeckung der oxytocischen Alkaloide ist manche Unklarheit beseitigt und der Blick über die gesamte Mutterkornforschung wesentlich erweitert worden. Die Befunde des amerikanischen Arztes *Stearns* (24), der bereits 1808 das klinische Wirkungsbild der oxytocischen Alkaloide beschrieb, oder die des Pharmakologen *Jacoby* (25), der in seinem Chrysotoxin ein ergometrinhaltiges Präparat in Händen hatte und die Ergometrinwirkung bereits 1897 pharmakologisch schilderte, und vor allem die praktischen Befunde vieler Ärzte, welche die durch Wasserextraktion bereiteten Mutterkornpräparate seit jeher mit Erfolg verwendet haben, obgleich sie fast frei von sympathicolytischen Alkaloiden sind, alle diese Befunde lassen sich nun einordnen zu einem geschlossenen Bild.

In mehr als 100jähriger Forschungsarbeit von Ärzten, Pharmakologen und Chemikern ist es gelungen, die hauptsächlichsten Wirkstoffe des Mutterkorns zu isolieren und kennenzulernen. Die praktische Auswirkung dieser Forschungsarbeit besteht in der Möglichkeit einer chemischen und pharmakologischen Kontrolle der arzneilich gebrauchten Mutterkornpräparate. Diese Kontrolle hat das Mutterkorn nötiger als jede andere Droge, weil es im Gehalt und in der Zusammensetzung seiner Wirkstoffe so außerordentlich schwankend ist. Erst mit der Möglichkeit der exakten Dosierung seiner stark wirksamen Inhaltsstoffe ist im Mutterkorn an Stelle des verdächtigen Volksheilmittels, gegen dessen Einführung in den Arzneischatz sich die alten Ärzte so sehr gesträubt haben, ein wertvolles und zuverlässiges Heilmittel getreten.

Die letzte Phase der chemischen Erforschung einer Droge ist die Konstitutionsaufklärung ihrer Wirkstoffe. In dieser Hinsicht stehen wir auf dem Gebiete der Mutterkornalkaloide noch ganz am Anfang.

Das erste Abbauprodukt von Mutterkornalkaloiden wurde bereits 1910 von *Barger* und *Ewins* (26) bei der trocknen Destillation von Ergotin erhalten, es wurde als Isobutyrylformamid erkannt. 1932 haben *Smith* und *Timmis* (27) durch Behandlung von Ergotin mit alkoholischer Kalilauge ein größeres Spaltstück, die Base Ergin, $C_{17}H_{21}ON_3$ erhalten. In ähnlicher Weise haben *Jacobs* und *Craig* in neuerer Zeit den Abbau von Mutterkornalkaloiden studiert und haben als wesentlichstes Spaltstück eine N-haltige Säure, die Lyserginsäure, $C_{18}H_{16}O_2N_3$, isoliert. Sie fanden (28), daß das Ergometrin das Oxyisopropylanilid der Lyserginsäure sei. Daraus geht hervor, daß die Lyserginsäure der pharmakodynamisch wirksame Bestandteil der Mutterkornalkaloide ist. An der Konstitutionsaufklärung der Lyserginsäure wird zurzeit gearbeitet. Die auf gewisse Eigenschaften dieser Substanz gestützte Annahme, daß Lyserginsäure ein Tryptophanderivat sei und in Verwandtschaft zu den Harmala-Alkaloiden stände, haben *Jacobs* und *Craig* (29) nach weiteren Versuchen in dieser Richtung verwerfen müssen. [A. 127.]

Schrifttum.

- (1) *Tulasne*, Annales d. sci. nat. Botanique **20**, 5 [1853].
- (2) *Vauquelin*, Ann. Chim. Phys. **3**, 337 [1816].
- (3) *Tanret*, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **81**, 896 [1875].
- (4) *Barger* u. *Carr*, Chem. News **94**, 89 [1906].
- (5) *Kraft*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **244**, 336 [1906].
- (6) *Stoll*, D. R. P. 257 572 u. Schweiz. Apoth.-Ztg. 1922.
- (7) *Smith* u. *Timmis*, J. chem. Soc. London **1931**, 1888.
- (8) *Chinoin* A. G. u. *Wolf*, Brit. Pat. 388 529.
- (9) *Küssner*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **274**, 503 [1934].
- (10) *Dudley* u. *Moir*, Brit. med. J. **1935**, 520, 798.
- (11) *Stoll*, Schweiz. med. Wschr. **16**, 1077 [1935].
- (12) *Smith* u. *Timmis*, Nature **137**, 3478, 1075 [1936].
- (13) *Küssner*, Mercks Jber. **47**, 5 [1933].
- (14) *Moir*, Brit. med. J. **1932**, 3728, 1119—1122.
- (15) *Karash* u. *Legault*, Science, New York **81**, 388 [1935].
- (16) *Stoll* u. *Burckhardt*, Bull. Sci. pharmacol. **42**, 257 [1935].
- (17) *Thompson*, Science, New York **81**, 636 [1935].
- (18) *Barger* u. *Dale*, Biochemical J. **2**, 240, 299 [1907] u. Proc. Chem. Soc., London **26**, 128 [1910].
- (19) *Karash*, *King*, *Stoll* u. *Thompson*, Nature **137**, 403 [1936].
- (20) *Thompson*, J. Amer. pharmac. Ass. **24**, 3, 185 [1934].
- (21) *Smith* u. *Timmis*, Nature **136**, 259 [1935].
- (22) *Raymond-Hamet*, C. R. biol. **120**, 40, 1208 [1935].
- (23) *Küssner*, u. *Sieckmann*, Münch. med. Wschr. **83**, 725 [1936].
- (24) *Stearns*, Medical Repository of New York **5**, 308 [1808].
- (25) *Jacoby*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **39**, 85—143 (bes. 111—136) [1897].
- (26) *Barger* u. *Ewins*, J. chem. Soc. London **97**, 284 [1910].
- (27) *Smith* u. *Timmis*, ebenda **1932**, 763.
- (28) *Jacobs* u. *Craig*, J. biol. Chemistry **104**, 547 [1934].
- (29) *Jacobs* u. *Craig*, ebenda **113**, 767 [1935].